



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2018 | № 17

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



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

можно добавить
в еду



МАМА



для самых маленьких
разбавить в молоке

всего 5 капель в день



ням-ням



САМЫЙ первый пробиотик!



2
-лакто/-бифидо
компонента

LGG
1x10⁹ КОЕ
Lactobacillus
rhamnosus

+

BL
5x10⁸ КОЕ
Bifidobacterium
longum



"Живые бактерии" –
здоровая
микрофлора



Способствует
укреплению
иммунитета



Регулярный стул
и комфортное
пищеварение



Крышка-капельница
для удобства дозирования



Комплексное
действие



Не содержит
лактозу



Без красителей



Без глютена



Сделано
в Европе

ВИБРОЦИЛ

Бережная забота о дыхании

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

2 АКТИВНЫХ КОМПОНЕНТА*



От 1 до 6 лет

Капли в нос

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 МАО. 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. Гаращенко «Комплексный подход в лечении аллергического ринита у детей», Детская оториноларингология №2, 2014, 42-46.

CHRU/CHVIBR/0001/18
Реклама
Товарный знак принадлежит
или используется Группой Компаний
ГлакоСмитКляйн
АО «ГлакоСмитКляйн Хелскер»,
РФ, 123112, г. Москва, Пресненская
наб., д.10, тел.: +7 (495) 777-98-50.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СОТРУДНИКОВ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



медицинский
совет

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ

нормобакт L

**LGG – природные нанотехнологии
в восстановлении микрофлоры и усилении
иммунного ответа¹**



При ОРВИ и Гриппе:

- При вакцинации
- Для профилактики антибиотико-ассоциированной диареи
- Для усиления иммунного ответа

www.normobact.ru

1. Суржик А.В. «Влияние пробиотической культуры Lactobacillus rhamnosus GG на иммунный ответ организма». Вопросы современной педиатрии 2009; 8 (2): 54-58.

нормобакт L

**LGG – природные нанотехнологии
в восстановлении микрофлоры
и усилении иммунного ответа¹**

При ОРВИ и Гриппе:

- При вакцинации: 28 дней с начала вакцинации²
- Для профилактики антибиотико-ассоциированной диареи: 14-21 день с момента начала приема антибиотиков³
- Для усиления иммунного ответа: 21 день с момента начала болезни¹



**Дети от 1 месяца
до 3 лет:**

- 1 саше в день

**Дети старше 3 лет
и взрослые:**

- 2 саше в день

www.normobact.ru

1. Суржик А.В. «Влияние пробиотической культуры Lactobacillus rhamnosus GG на иммунный ответ организма», Вопросы современной педиатрии 2009; 8 (2): 54-58.

2. На пути к лучшему пониманию взаимодействия Lactobacillus rhamnosus GG и организма хозяина. Marijke E Segers и Sarah Lebeer, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4155824/>

3. Современные доказательные данные эффективности применения Lactobacillus rhamnosus GG и Bifidobacterium lactis Bb-12 в педиатрической практике, Андреева И.В., НИИ антибактериальной химиотерапии.

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Реклама.

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 II 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:

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

у наших партнеров – альтернативных подписных агентств:

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

ООО «Деловая пресса», г.
Киров, тел. (8332) 37-72-11

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

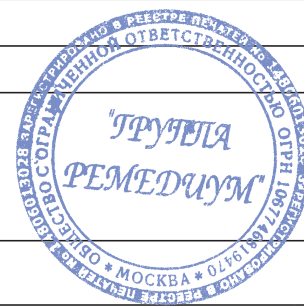
✉ (495) 780-34-26

✉ 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» №9–18 (июль – декабрь) 2018 год	комплект	1	3 630,00
	Итого			3 630,00
	В том числе НДС			330,00
	Всего к оплате			3 630,00
		К оплате: три тысячи шестьсот тридцать рублей 00 коп.		
		Руководитель предприятия  (Макарова Е.Н.)		



ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ		
Получатель: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ» 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

ФЛУИМУЦИЛ® - АНТИБИОТИК ИТ БОЛЬШЕ, ЧЕМ АНТИБИОТИК!

Единственный комбинированный препарат
муколитик и антибиотик



Антибиотик широкого спектра
Тиамфеникола глицинат - 500 мг

Активен в отношении всех
основных возбудителей
инфекций дыхательных путей*

Прямой муколитик
N-ацетилцистеин - 300 мг

Разжижает слизь, снижает
адгезию бактерий, облегчает
проникновение антибиотика**

- ➔ Создает высокие концентрации препарата в очаге воспаления*
- ➔ Возможности применения в небулайзерной терапии
- ➔ Применяется в ингаляционной терапии при острых бронхитах, синуситах, ларинготрахеитах**

* Дж. Риццато, "Терапевт" 2001, 9. Издательство "Маттиколи", 1985
ООО «Замбон Фарма» Россия, 119002, Москва, Глазовский переулок, дом 7, офис 17 | Тел. +7(495)933-38-30, 933-38-32 | Факс +7(495)933-38-31

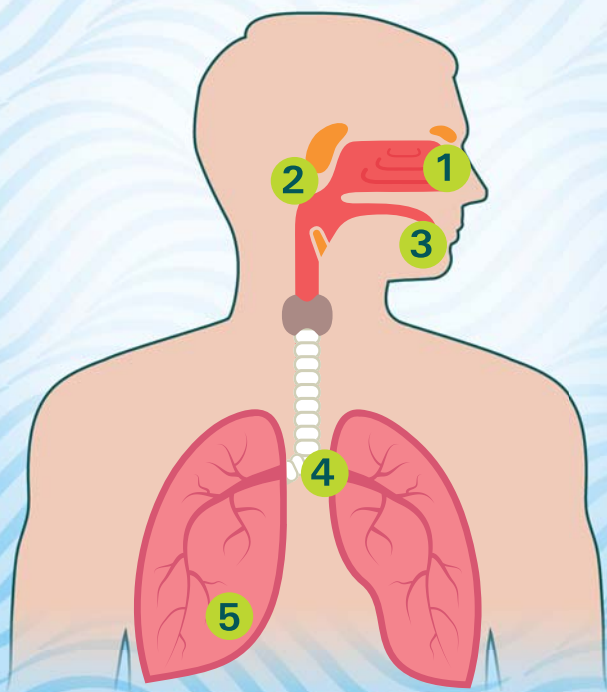
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

Реклама. РУ: П №012977/01

Zambon

ФЛУИМУЦИЛ-АНТИБИОТИК ИТ

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ



- 1 Острый и хронический синусит
- 2 Экссудативный средний отит
- 3 Ларинготрахеит
- 4 Острый и хронический бронхит
- 5 Пневмония

РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ДОЗЫ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ФЛУИМУЦИЛА-АНТИБИОТИКА ИТ*

ВОЗРАСТ	ДОЗИРОВКА
 Новорожденные	25 мг на кг веса ребенка по 1 - 2 ингаляции в сутки
 Дети	125 мг 1 - 2 раза в сутки
 Взрослые	250 мг 1 - 2 раза в сутки

*инструкция по препарату

Реклама. Информация для специалистов здравоохранения
РУ П № 012977/01

ООО «Замбон Фарма» 119002, г. Москва, Глазовский пер. д. 7 тел +7(495)933-38-30/32

mustela®

ОЧЕНЬ СУХАЯ,
СКЛОННАЯ К АТОПИИ
КОЖА

ПРОФИЛАКТИКА АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА С РОЖДЕНИЯ

Результаты исследования пациентов
с высоким генетическим фактором

на **51%**

СНИЖАЕТСЯ РИСК
КЛИНИЧЕСКИХ
ПРОЯВЛЕНИЙ
АТОПИЧЕСКОГО
ДЕРМАТИТА*



60 ЛЕТ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ ДЕРМАТОЛОГИИ

*На основании данных исследования, проведенного при участии 113 детей, с высоким генетическим риском развития Атопического дерматита (двое родителей страдают АД), 60 из которых применяли программу ухода Stelatozia в течение 9 месяцев ежедневно. По итогам исследования, у данной группы детей риск появления клинических признаков АД снижается на 51%.

Изготовитель: LABORATOIRES EXPANSCIENCE, 1 Place des Saisons 92048 Paris la Defense CEDEX**, France, Франция. Импортёр и организация, уполномоченная на принятие претензий по продуктам:

ООО «ЛАБОРАТУАР ЭКСПАНСЬЯНС РЮСИ», 109028, Россия, г. Москва, Подкопаевский пер., д. 4, помещение XII. E-mail: office@exp-rus.ru, сайт: www.mustela.ru

**ЛАБОРАТУАР ЭКСПАНСЬЯНС, 1 Пляс де Сэсон 92048 Пари ля Дефанс СЕДЕКС, Франция

Реклама

MUSTELA®, ВСЕ НАЧИНАЕТСЯ С КОЖИ

EXPANSCIENCE®
LABORATOIRES

mustela®

ОЧЕНЬ СУХАЯ,
СКЛОННАЯ К АТОПИИ
КОЖА

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СМЯГЧАЮЩЕГО КРЕМА STELATOPIA*

95% ОБЛЕГЧАЕТ ЧУВСТВО
ДИСКОМФОРТА**
СЛУЧАЕВ

- Предотвращение формирования биопленки *S.aureus*¹, ***
- Восстановление кожного барьера² 100%
- Восстановление естественных защитных функций³ 100%
- Уменьшение выраженности воспаления⁴ -43%
- Уменьшение выраженности зуда⁵ -78%

Исследования проведены компанией Laboratoires Expanscience на модели искусственного эпидермиса Stelaskin Atopic skin****

¹ Наблюдение за формированием биопленки *S.aureus**** на поверхности эпидермиса

² Воздействие на поверхность эпидермиса цитокинами Th2

³ Оценивался уровень экспрессии барьерных маркеров IVL, TGMI, CLDNI, SMPDI

⁴ Инфицирование клеток эпидермиса иммунных клеток бактерией *S.aureus****, оценивался уровень экспрессии TLR2

⁵ Оценивался уровень экспрессии маркеров воспаления CCL2, CCL7, CXCL1

⁶ Стимуляция эксплантов кожи цитокинами Th2, оценивался уровень экспрессии нейротрофина 4

* Не является лекарственным средством

** Клинические исследования по результатам самостоятельной оценки, проведенные

в течение 21 дня под контролем дерматологов с участием 40 новорожденных и детей с очень сухой, склонной к атопии кожей

*** Золотистый стафилококк

**** Стеласкин Атопичная кожа

ПРИОРИТЕТ ОТДАЕТСЯ ИНГРЕДИЕНТАМ
НАТУРАЛЬНОГО
ПРОИСХОЖДЕНИЯ

MUSTELA®, ВСЕ НАЧИНАЕТСЯ С КОЖИ

EXPANSCIENCE®
LABORATOIRES

В медицине главным лекарством
является сам врач



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



- Как лечить?
- Чем лечить?
- Эффективность лечения
- Экономическая приемлемость лечения

Журнал для практикующих
врачей различных
специальностей

Каждый номер посвящен
одному из разделов медицины



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

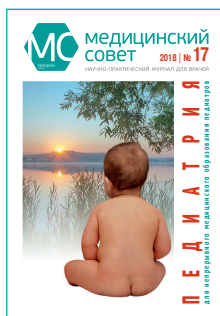
105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.

Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426

www.remedium.ru

remedium@remedium.ru

www.med-sovet.pro



№17 2018

НОВОСТИ, ОТКРЫТИЯ И СОБЫТИЯ

НЕОНАТОЛОГИЯ

И.Н. ЗАХАРОВА, И.М. ОСМАНОВ, И.В. БЕРЕЖНАЯ, К.А. КОЛЬЦОВ, О.В. ДЕДИКОВА, А.Е. КУЧИНА, Ю.О. САЗАНОВА, Л.Е. МАРТЫНЕНКО
Кесарево сечение. Оправдан ли выбор? Риски для здоровья детей

И.Н. ЗАХАРОВА, И.В. БЕРЕЖНАЯ, Т.Н. САННИКОВА, Ж.Х. МАЛКАНДУЕВА, А.Е. КУЧИНА, Ю.О. САЗАНОВА, О.В. ДЕДИКОВА, К.А. КОЛЬЦОВ

Кесарево сечение и проблемы лактации у женщин

И.Н. ЗАХАРОВА, Ю.А. ДМИТРИЕВА, М.В. ЯГОДКИН

Олигосахариды грудного молока: еще один шаг на пути приближения детских молочных смесей к «золотому стандарту» вскармливания ребенка

Л.Я. КЛИМОВ, Р.А. АТАНЕСЯН, Н.Е. ВЕРИСОКИНА, С.В. ШАНИНА, С.В. ДОЛБНЯ, В.А. КУРЬЯНИНОВА, Л.С. АЛАВЕРДЯН, Д.В. БОБРЫШЕВ

Роль эндокринной патологии матери в патогенезе нарушений внутриутробного и постнатального развития детей: современный взгляд в рамках концепции пищевого программирования (обзор литературы)

ЗДОРОВЫЙ РЕБЕНОК

Е.С. КЕШИШЯН, Е.С. САХАРОВА, Н.В. АФАНАСЬЕВА

Консультирование по уходу за кожей детей первых лет жизни

И.Н. ЗАХАРОВА, А.Н. КАСЬЯНОВА, Ю.А. ДМИТРИЕВА, Е.Б. МАЧНЕВА
Вкусовые рецепторы – наши посредники в формировании вкусовых предпочтений ребенка

АКТУАЛЬНО

Д.В. ИВАЩЕНКО, Н.И. БУРОМСКАЯ, Л.М. САВЧЕНКО, Ю.С. ШЕВЧЕНКО, Д.А. СЫЧЕВ

Значение метода глобальных триггеров для выявления неблагоприятных событий, связанных с оказанием медицинской помощи в педиатрии

А.В. ГОРЕЛОВ, Е.В. КАННЕР, М.Л. МАКСИМОВ, А.С. ЕРМОЛАЕВА, А.А. ВОЗНЕСЕНСКАЯ, К.Н. ДАДАШЕВА

Lactobacillus rhamnosus GG: клинические аспекты применения с позиций доказательной медицины

СОВЕТЫ ГОМЕОПАТА

И.Н. ХОЛОДОВА, Т.Н. СЫРЬЕВА

Как помочь ребенку пережить сезон ОРВИ

БРОНХОПУЛЬМОНОЛОГИЯ И ЛОР

Т.И. ГАРАЩЕНКО, Г.Д. ТАРАСОВА, О.В. КАРНЕЕВА, М.В. ГАРАЩЕНКО, А.С. ТУЛИНА

Направления использования ирригационно-элиминационной терапии

Ю.Л. МИЗЕРНИЦКИЙ, И.М. МЕЛЬНИКОВА

Инновационные технологии в терапии ОРВИ у детей

А.С. ПОЛЯКОВА, М.Д. БАКРАДЗЕ, В.К. ТАТОЧЕНКО, И.Л. ЧАШИНА
Бактериальные инфекции верхних дыхательных путей – как лечить?

Н.Э. БОЙКОВА, Т.И. ГАРАЩЕНКО

Симптоматическая терапия ОРВИ в педиатрической практике

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

Рациональная жаропонижающая терапия при ОРВИ у детей

И.М. КИРИЧЕНКО

Значение топической противовоспалительной терапии в лечении острых тонзиллофарингитов у детей

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

Эффективность применения комбинированной терапии острого риносинусита у детей

Н.Э. БОЙКОВА, Т.И. ГАРАЩЕНКО

Кашель у детей. Как распознать причину и что делать?

Н.Г. КОЛОСОВА, А.Б. МАЛАХОВ

Актуальные вопросы ингаляционной антибактериальной терапии респираторных заболеваний у детей

В.Н. ДРОЗДОВ, С.Ю. СЕРЕБРОВА, О.А. ВОРОБЬЕВА, А.К. СТАРОДУБЦЕВ, О.В. ДОБРОВОЛЬСКИЙ

Современные возможности терапии респираторных заболеваний в педиатрической практике

В.Ф. УЧАЙКИН, О.В. КЛАДОВА, Ф.С. ХАРЛАМОВА, Н.Л. ВАЛЬТЦ, Ю.В. КОМПАНИЕЦ, Н.Л. ГРИШКЕВИЧ

Международный и российский опыт лечения гриппа у детей

NEWS, DISCOVERIES AND EVENTS

NEONATOLOGY

I.N. ZAKHAROVA, I.M. OSMANOV, I.V. BEREZHNYAYA, K.A. KOLTSOV, O.V. DEDIKOVA, A.E. KUCHINA, Yu.O. SAZANOVA, L.E. MARTYNNENKO
Caesarean section. Is the choice justified? Risks to children's health

I.N. ZAKHAROVA, I.V. BEREZHNYAYA, T.N. SANNIKOVA, Z.H. MALKANDUEVA, A.E. KUCHINA, Yu.O. SAZANOVA, O.V. DEDIKOVA, K.A. KOLTSOV

Caesarean section and lactation problems in women

I.N. ZAKHAROVA, Yu.A. DMITRIEVA, M.V. YAGODKIN

Breast milk oligosaccharides: one more step on the path to making infant formulas more like a «gold standard» for infant feeding

L.Ya. KLIMOV, R.A. ATANESYAN, N.E. VERISOKINA, S.V. SHANINA, S.V. DOLBANYA, V.A. KURYANINOVA, L.S. ALAVERDYAN, D.V. BOBRYSHYEV

Role of the endocrine disorders in pregnancy in the pathogenesis of intrauterine and postnatal developmental disorders in children: modern view within the concept of nutritional programming (literature review)

HEALTHY CHILD

E.S. KESHISHYAN, E.S. SAKHAROVA, N.V. AFANASYEVA

Baby skin care tips

I.N. ZAKHAROVA MD, A.N. KASYANOVA, Yu.A. DMITRIEVA, E.B. MACHNEVA
Taste receptors are our mediators in shaping the taste preferences of a child.

ACTUALLY

D.V. IVASHCHENKO, N.I. BUROMSKAYA, L.M. SAVCHENKO, Yu.S. SHEVCHENKO, D.A. SYCHEV

Global trigger tool value for revealing of unwanted events related to medical care in pediatrics

A.V. GORELOV, E.V. KANNER, M.L. MAXIMOV, A.S. ERMOLAEVA, A.A. VOZNESENSKAYA, K.N. DADASHEVA

Lactobacillus rhamnosus GG: clinical aspects of the use from the perspective of evidence-based medicine

ADVICE FROM A HOMEOPATH

I.N. KHOLODOVA, T.N. SYRIEVA

How to help a child come through the ARI season

BRONCHOPULMONOLOGY, OTORHINOLARYNGOLOGY

T.I. GARASCHENKO, G.D. TARASOVA, O.V. KORNEEVA, M.V. GARASCHENKO, A.S. TULINA

Prospective lines of irrigation-elimination therapy

YU.L. MIZERNITSKY, I.M. MELNIKOVA

Innovations in the treatment of arvi in children

A.S. POLYAKOVA, M.D. BAKRADZE, V.K. TATOCHENKO, I.L. CHASHCHINA
Bacterial infections of the upper respiratory tract: how to treat?

N.E. BOIKOVA, T.I. GARASHCHENKO

Symptomatic management of ARVI in paediatric practice

V.K. KOTLUKOV, T.V. KAZYUKOVA, N.V. ANTIPOVA

Rational antipyretic therapy of arvi in children

I.M. KIRICHENKO

The role of topical anti-inflammatory therapy in the management of acute tonsillopharyngitis in children

E.I. DANILOVA, O.Yu. TRUSOVA, V.V. SUMENKO

Efficacy of combined treatment of acute rhinosinusitis in children

N.E. BOIKOVA, T.I. GARASHCHENKO

Children's cough. How to recognize the cause and what to do?

N.G. KOLOSOVA, A.B. MALAKHOV

Topical issues of inhaled antibacterial therapy of respiratory diseases in children

V.N. DROZDOV, S.YU. SEREBROVA, O.A. VOROBIEVA, A.K. STARODUBTSEV, O.V. DOBROVOLSKY

Current opportunities for the treatment of respiratory diseases in paediatric practice

V.F. UCHAIKIN, O.V. KLADOVA, F.S. KHARLAMOVA, N.L. VALTS, Yu.V. KOMPANIETS, N.L. GRISHKEVICH

International and russian experience in treating children's flu

В.М. ДЕЛЯГИН Антибактериальная терапия осложнений острых инфекций верхних дыхательных путей у детей	146	W.M. DELYAGIN Antibacterial therapy of complications of acute respiratory viral infections in children
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ		GASTROENTEROLOGY
Н.М. БОГДАНОВА Функциональный запор у детей раннего возраста: причины развития, критерии диагностики и тактика ведения	150	N.M. BOGDANOVA Functional constipation in young children: causes, diagnostic criteria and therapeutic strategies
И.Н. ЗАХАРОВА, И.В. БЕРЕЖНАЯ Пищевая аллергия у детей: с чем связан ее рост?	156	I.N. ZAKHAROVA, I.V. BEREZHNYAYA Food allergies in children: why has there been an increase in the prevalence rates?
КЛУБ ЭКСПЕРТОВ ESPGHAN		ESPGHAN EXPERT CLUB
ИВАН ВАНДЕНПЛАС Применение антибиотиков у новорожденных: влияние на желудочно-кишечную микрофлору и отдаленные результаты	163	YVAN VANDENPLAS The use of antibiotics in newborns: effects on gastrointestinal microbiome and long-term results
НЕФРОЛОГИЯ/УРОЛОГИЯ		NEPHROLOGY/UROLOGY
И.Н. ЗАХАРОВА, И.М. ОСМАНОВ, Е.Б. МАЧНЕВА, Э.Б. МУМЛАДЗЕ, А.Н. КАСЬЯНОВА, М.Р. АЙСАНОВА От бактериурии до микробиома мочевых путей: эволюция взглядов ученых и клиницистов	168	I.N. ZAKHAROVA, I.M. OSMANOV, E.B. MACHNEVA, E.B. MUMLADZE, A.N. KASYANOVA, M.P. AISANOVA From bacteriuria to the urinary tract microbiome: the evolution of the views of researchers and clinicians
ДЕРМАТОЛОГИЯ		DERMATOLOGY
Н.М. ШАРОВА Роль наружной противовоспалительной терапии дерматозов у детей	177	N.M. SHAROVA The role of external anti-inflammatory therapy of dermatoses in children
О.Б. ТАМРАЗОВА Факторы риска развития атопического дерматита у грудных детей и первичная профилактика заболевания	182	O.B. TAMRAZOVA Atopic dermatitis: risk factors for disease development in infants and primary prevention of the disease
АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ		ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY
С.В. ЦАРЕВ Аллергический ринит: современная оценка медико-социальных аспектов и способов лечения. Интраназальные кортикостероиды в лечении ринитов	187	S.V. TSAREV Allergic rhinitis: current assessment of medical and social aspects and methods of treatment. Intranasal corticosteroids in the treatment of rhinitis
Т.Н. СУРОВЕНКО, Е.Ф. ГЛУШКОВА Новые возможности терапии бронхиальной астмы у детей	192	T.N. SUROVENKO, E.F. GLUSHKOVA New possibilities for asthma therapy in children
Н.Л. ПАХОМОВСКАЯ, М.М. ВЕНЕДИКТОВА Здоровая колонизация кишечника у ребенка – крепкий иммунитет	199	N.L. PAKHOMOVSKAYA, M.M. VENEDIKTOVA Healthy intestinal colonization in children: strong immunity
А.Л. ЗАПЛАТНИКОВ, А.А. ГИРИНА, Э.Э. ЛОКШИНА, И.В. ЛЕПИСЕВА, И.Д. МАЙКОВА, О.А. КУЗНЕЦОВА, А.С. ВОРОБЬЕВА, Л.В. ГОНЧАРОВА, Н.Ф. ДУБОВЕЦ Часто болеющие дети: все ли решено?	206	A.L. ZAPLATNIKOV, A.A. GIRINA, E.E. LOKSHINA, I.V. LEPISEVA, I.D. MAIKOVA, O.A. KUZNETSOVA, A.S. VOROBYEVA, L.V. GONCHAROVA, N.F. DUBOVETS Frequently ill children: has everything been resolved?
О.А. РЫЧКОВА, М.А. ГРАХОВА, А.С. САГИТОВА, Л.А. КОЖЕВНИКОВА, О.В. СТАРОСТИНА, К.П. КУЗЬМИЧЁВА Ротавирусная инфекция. Возможности своевременной вакцинопрофилактики	215	O.A. RYCHKOVA, M.A. GRAKHOVA, A.S. SAGITOVA, L.A. KOZHEVNIKOVA, O.V. STAROSTINA, K.P. KUZMICHYOVA Rotavirus infection. The possibilities of timely vaccination
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ/ПРАКТИКА		CLINICAL CASE/PRACTICE
М.И. ПЫКОВ, Е.А. ФИЛИПОВА, О.В. ТЕПЛЯКОВА, Е.И. ДОРОФЕЕВА, Н.Н. ДЖАНДЖГАВА Возможности ультразвуковой оценки состояния органов брюшной полости у новорожденных детей с гастрошизисом	220	M.I. PYKOV, E.A. FILIPPOVA, O.V. TEPLYAKOVA, E.I. DOROFEEVA, N.N. DZHANDZHGAVA New prospects for ultrasound examination of abdominal organs state in newborn children with gastroschisis
Т.И. КАГАНОВА, А.А. ЛОГИНОВА, М.А. КАГАНОВА Опыт применения препарата Корилип у детей раннего возраста	226	T.I. KAGANOVA, A.A. LOGINOVA, M.A. KAGANOVA The experience of the drug corilip in children of early age
С.А. КОРОВИН, А.В. ДЗЯДЧИК, Е.В. ДВОРОВЕНКО, Ю.Ю. СОКОЛОВ Лапароскопические вмешательства у детей с осложненным аппендицитом	232	S.A. KOROVIN, A.V. DZYADCHIK, E.V. DVOROVENKO, Yu.Yu. SOKOLOV Laparoscopic interventions in children with complicated appendicitis
ШКОЛА ПЕДИАТРА		PEDIATRICIAN SCHOOL
Р.З. АХМЕТШИН, Н.А. ДРУЖИНИНА, Л.М. НАСИБУЛЛИНА, Г.П. ШИРЯЕВА, Ч.Р. БАКИЕВА, Л.Ю. СЕМАВИНА Влияние дополнительной нутритивной поддержки в комплексе реабилитационных мероприятий на качество жизни и заболеваемость у детей с рецидивирующей респираторной патологией	238	R.Z. AKHMETSHIN, N.A. DRUZHININA, L.M. NASIBULLINA, G.P. SHIRYAEVA, CH.R. BAKIEVA, L.YU. SEMAVINA The effect of additional nutritional support as part of the rehabilitation program on the quality of life and morbidity in children with recurrent respiratory pathology
И.Н. ЗАХАРОВА, А.Н. КАСЬЯНОВА Что мы знаем сегодня о жировом профиле грудного молока и современных искусственных смесей для питания детей с рождения?	246	I.N. ZAKHAROVA, A.N. KASYANOVA What do we know today about the fat profile of breast milk and modern artificial infant formulas?
ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ		DIFFICULT DIAGNOSIS
В.К. ЗАФИРАКИ, Е.Д. КОСМАЧЕВА, И.Н. ЗАХАРОВА, В.А. КОРНЕВА, А.В. СУСЕКОВ Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия: современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии	253	V.K. ZAFIRAKI, E.D. KOSMACHEVA, I.N. ZAKHAROVA, V.A. KORNEVA, A.V. SUSEKOV Homozygous familial hypercholesterolemia: modern aspects of pathogenesis, diagnostics and treatment
Ю.Л. СКОРОДОК, И.Ю. ИОФФЕ, И.И. НАГОРНАЯ, И.Л. НИКИТИНА Применение рекомбинантного ФСГ в комбинированной терапии у юноши с идиопатическим гипогонадотропным гипогонадизмом	260	Yu.L. SKORODOK, I.Yu. IOFFE, I.I. NAGORNAYA, I.L. NIKITINA The use of recombinant FSH in combination therapy in a young male with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism
В.Н. ПРОСТАКОВА, Н.Д. ЧЕРНОВА, С.В. ПЕРОВА, Е.Н. ЗАЙЦЕВА, С.И. АНИСИМОВА, А.Ю. МАШИГИНА, О.Д. МЕЩЕРЯКОВА, Ю.А. РАХАЕВА, Е.В. КОРЯКИНА Опыт ранней диагностики синдрома Бланда – Уайта – Агарленда в педиатрической практике	265	V.N. PROSTAKOVA, N.D. CHERNOVA, S.V. PEROVA, E.N. ZAITSEVA, S.I. ANISIMOVA, A.YU. MASHIGINA, O.D. MESHCHERYAKOVA, Yu.A. RAKHAeva, E.V. KORYAKINA Experience of early diagnosing of Bland – White – Garland syndrome in paediatric practice
ЛИЧНОСТИ В ПРОФЕССИИ		PERSONALITY OF THE PROFESSION
И.В. СИЛУЯНОВА, Д.Ю. ОВСЯННИКОВ Жизнь и подвиг Евгения Сергеевича Боткина	269	I.V. SILUYANOVA, D.Yu. OVSYANNIKOV Life and feats of Evgeny Sergeyevich Botkin
С.В. МАЛЫЦЕВ, Л.З. САФИНА Выдающийся деятель отечественной педиатрии Е.М. Лепский (к 140-летию со дня рождения)	273	S.V. MALTSEV, L.Z. SAFINA E.M. Lepsky: an outstanding figure in the russian paediatrics (on the occasion of the 140th anniversary of the birth)
ТЕСТЫ/ЗАДАЧИ	279	TESTS/TASKS



УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Авдеев С.Н., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, главный внештатный специалист-пульмонолог МЗ РФ
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, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, кафедра эндокринологии и диабетологии
Аполихина И.А., д.м.н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии
Ашрафян Л.А., д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, руководитель Лаборатории комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» МЗ РФ
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
Буралкина Н.А., д.м.н., врач акушер-гинеколог высшей категории, старший научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ
Вавина О.В., врач отделения патологии беременности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ
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
Дуринян Э.Р., к.м.н., доцент, врач акушер-гинеколог высшей категории, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ
Захарова И.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ
Ильина Н.И., д.м.н., профессор, заместитель директора по клинической работе ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, главный врач клиники института
Ишмухаметов А.А., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГУП «Предприятие по производству бактерийных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», Министерство науки и высшего образования РФ
Козаченко А.В., д.м.н., ведущий научный сотрудник гинекологического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ
Крюков А.И., д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ
Маев И.В., академик 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 ФГБУ ДПО Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента РФ
Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Никитина И.Л., д.м.н., заведующая НИЛ детской эндокринологии, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург
Никифоров В.С., д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ

Носуля Е.В., д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ, кафедра оториноларингологии
Недогода С.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ
Парфенов В.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Прилепская В.Н., д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ
Приходько А.М., врач родильного отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика 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
Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-координационной работе ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» МЗ РФ, профессор кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ
Свиштушкин В.М., д.м.н., профессор, директор клиники, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ
Семглазов В.Ф., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник научного отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ
Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ
Сметник А.А., к.м.н., научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России
Сухих Т.Г., академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Сырашова А.Г., к.м.н., научный сотрудник отдела научного планирования и аудита, врач отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ
Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ИПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Институт последипломного образования
Хашукоева А.З., д.м.н., Российский научный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, профессор кафедры акушерства и гинекологии
Хилькевич Е.Г., д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения общей хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ППО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующая 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
Шляхта Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова
Юреньева С.В., д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ
Явелов И.С., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ФГБУ НИИЦ ПМ МЗ РФ

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

Генеральный директор: Татьяна Косарева

Шеф-редактор: Александр Хитров

Ответственный за выпуск: Юлия Чередниченко

Редакционная коллегия: Людмила Головина, Ксения Кириллова,

Наталья 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.

Типография ООО «Графика»: Москва, ул. Новолесная, 5.

Номер подписан в печать 15 октября 2018 г. Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита ABC 

© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2018



FOUNDER AND PUBLISHER: REMEDIUM GROUP LLC

Editor in Chief of the Journal: I.N. ZAKHAROVA, MD, Prof.

EDITORIAL REVIEW BOARD:

Avdeev S.N., Corr. Member of RAS, MD, Prof., Deputy Director for Research, Research Institute of Pulmonology of FMBA of Russia, Chief External Expert Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation

Alekseeva L.I., MD, Prof, Head of the Department of Metabolic Diseases of Bones and Joints and the Centre for Osteoporosis Prevention of the RF Ministry of Health, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Antsiferov M.B., Acad. of RANS, MD, Prof, GBOU DPO Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the RF Ministry of Health, Department of Endocrinology and Dialectology

Apolikhina I.A., MD, Prof, Head of Department of Aesthetic Gynaecology and Rehabilitation, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Obstetrics, Gynaecology, Perinatology and Reproduction

Ashrafyan L.A., MD, Prof, Honoured Doctor of RF, Head of the Laboratory of Combined Methods for the Treatment of Gynaecological Diseases, the Russian Scientific Center of Roentgenology & Radiology FGBU MH RF

Bogachev V.Yu., MD, Prof, Head of the Department of Angiology and Vascular Surgery, Research Institute of Clinical Surgery of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Blokhin B.M., MD, Prof., Head of the Department of Polyclinic and Emergency Paediatrics of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Buralikina N.A., MD, obstetrician-gynaecologist of the highest category, senior researcher, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Vavina O.V., physician of the Pathologic Pregnancy Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

Garashchenko T.I., MD, Prof, Scientific and Clinical Centre of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia, N.I. Pirogov Russian National Research Medical

Gasilina E.S., MD, Head of Paediatric Infection Department, Samara State Medical University of MH of RF

Goncharova O.V., MD, Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation

Durinyan E.R., PhD in medicine, associate professor, obstetrician-gynaecologist of the highest category, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

Zakharova I.N., MD, Prof, Head of the Department of Paediatrics, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the RF Ministry of Health

Ilyina N.I., MD, Prof., Deputy Director for Clinical Work, Institute of Immunology State Scientific Center, the Federal Medico-Biological Agency of Russia, Chief Physician of the Clinic of the Institute

Ishmukhametov A.A., Corr. Member of RAS, MD, Prof., Director of Enterprise for Production of Bacterial and Viral Preparations FGUP of M.P. Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis, Ministry of Education and Science of Russia

Kozachenko A.V., MD, lead researcher of Gynaecology Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

Kryukov A.I., MD, Prof., Federal Agency for Scientific Organizations Prof., Director of Sverzhewskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute GBUZ of Moscow Department of Health

Maev I.V., Acad. of RAS, MD, Prof., Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Evdokimov Moscow State Medicine and Stomatology

Melnikova I.Yu., MD, Prof., Head of the Department of Paediatrics and Children's Cardiology of I.I. Mechnikov North-West State Medical University of the RF Ministry of Health.

Melnichenko G.A., Acad. of RAS, MD, Prof, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Endocrinology; Director of the Institute of Clinical Endocrinology, Endocrinology Research Centre FGBU of the RF Ministry of Health, Deputy Director for Science of the ERC

Minushkin O.N., MD, Prof., Head of the Department of Gastroenterology of the Educational Scientific Medical Centre (ESMC) of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (UDP RF)

Mkrtumyan A.M., MD, Prof., Head of the Department of Endocrinology and Diabetology, A.I. Evdokimov Moscow State Medical University.

Nasonov E.L., Acad. of RAS, MD, Prof., Head of the Department of Rheumatology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Nikitina I.L., MD, Head of the Research Laboratory of Paediatric Endocrinology, V.A. Almazov North-Western Federal Medical Research Centre FGBU of RF Ministry of Health, St. Petersburg.

Nikiforov V.S., MD, Prof., I.I. Mechnikov North-West State Medical University I.I.M. of the RF Ministry of Health

Nosulya E.V., MD, Prof., the Russian Medical Academy of Postgraduate Education GBOU DPO, Department of Otorhinolaryngology

Nedogoda S.V., MD, Prof., Head of the Department of Therapy and Endocrinology, the Volgograd State Medical University FUV

Parfenov V.A., MD, Prof., Head of the Department of Nervous Diseases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Prilepskaya V.N., MD, Prof., Honoured Worker of Science of RF, Deputy Director for Research, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Prikhodko A.M., physician of Maternity Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Rachin A.P., MD, Prof., Head of the Evolution Neurology Department and Neurophysiology, the Russian Scientific Centre for Medical Rehabilitation and Balneology FGBU of the Ministry of Health of RF

Rusakov I.G., MD, Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Oncology and Radiotherapy

Ryazantsev S.V., MD, Prof., Deputy Director for Scientific Coordination, FGBU Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech of the Ministry of Health of the Russian Federation, Professor of Otorhinolaryngology Department of FGBU VO Mechnikov North-Western Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Svistushkin V.M., MD, Prof., Director of Clinic, Head of Ear, Nose and Throat Department, GBOU VPO Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Semiglazov V.F., Corr. Member of RAS, MD, Prof., Chief Research Scientist of Breast Cancer Research Department, FBGU Petrov Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, FGBU VO Mechnikov North-Western Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Serov V.N., Acad. of RAS, MD, Prof., President of the Russian Society of Obstetricians and Gynaecologists, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

Smetnik A.A., PhD in medicine, researcher of the Gynaecological Endocrinology Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Sukhikh G.T., Acad. of RAS, MD, Prof., Director of V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Obstetrics, Gynaecology, Perinatology and Reproduction, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Syrkasheva A.G., PhD in medicine, researcher of the Department of Scientific Planning and Audit, physician of the Department of Assisted Reproductive Technologies, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Taranushenko T.E., MD, Prof., Head of the Department of Paediatrics, Institute of Postgraduate Education, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Institute of Postgraduate Education

Khashukoeva A.Z., MD, N.I. Pirogov Russian Research Medical University, Professor of the Department of Obstetrics and Gynaecology

Khilkevich E.G., MD, Lead Researcher, Department of General Surgery, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Obstetrics, Gynaecology, Perinatology and Reproduction, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Shestakova M.V., Acad. of RAS, MD, Prof., Head of the Department of Endocrinology and Diabetology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Deputy Director for Research, Endocrinology Research Center FGBU of RF Ministry of Health, Director of the Institute of Diabetes, ERC FGBU

Shlyakhto E.V., Acad. of RAS, MD, Prof., Director General of V.A. Almazov North-West Federal Medical Research Centre.

Yureneva S.V., PhD in medicine, Lead Researcher of the Gynaecological Endocrinology Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Yavelov I.S., MD, Prof., Lead Researcher of the Laboratory of Clinical Cardiology, Research Institute of Physical and Chemical Medicine

Editor in Chief: Aidar Ishmukhametov, Corr. Member of RAS, MD, Prof.

Editorial Office: REMEDIUM LLC

Director General: Tatiana Kosareva

Editor-in-Chief: Aleksander Khitrov

Responsible to sign-off: Yulia Cherednichenko

Editorial team: Lyudmila Golovina, Ksenia Kirillova,

Natalia Marchenko, Irina Filippova

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: Sergey Palilov, Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department: Marina Tkacheva, Andrey Kachalin, podpiska@remedium.ru

Tel./fax: (495) 780-34-25/26/27 (multi-line).

Correspondence address:

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8. www.remedium.ru, med-sovet.pro

The journal is registered with the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage.

Certificate of Registration of Print Media No. ФЦ77-30814 of December 26, 2007 ISSN 2079-701X.

Catalogue Press of Russia-subscription index 88144.

Included in the List of the Leading Peer-Reviewed Journals of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation. Author's materials are those

of the author(s) and do not necessarily reflect the opinion of the editorial office, exclusive (property) rights belong to the editorial office from the date of receipt of materials. Material published may not be reproduced, redistributed,

resold or published elsewhere without written consent of the Editorial Office. The editorial board is not responsible for the content of advertisements.

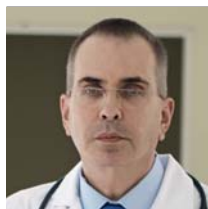
Materials marked with a sign  are published on the rights of advertising. The Issue was sent to the printer on March 26, 2018. The circulation is 40,000 copies. Free market price.

The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC 

© MEDITSINSKIY SOVET, 2018



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



Фисенко Андрей Петрович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский Центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.



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. Н.И. Пирогова МЗ РФ, главный педиатр г. Москвы. 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 (Sania Kolacek), д.м.н., профессор, руководитель Педиатрического клинического отделения детской больницы города Загреб, Хорватия. Член общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN). Сфера научных интересов: детская гастроэнтерология (хронические энтеропатии, хроническая кишечная недостаточность, воспалительные заболевания кишечника), нутрициология (недостаточность питания при различных заболеваниях, проблемы нутритивной поддержки).



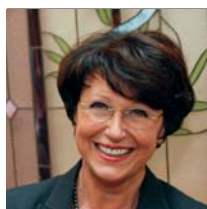
Хорхе Диас (Jorge Amil Dias), д.м.н., профессор педиатрии, руководитель Отделения детской гастроэнтерологии и педиатрии Госпиталя S. Жоао города Порто, Португалия. Сфера научных интересов: детская гастроэнтерология (воспалительные заболевания кишечника, эозинофильные эзофагиты, моторные нарушения ЖКТ).



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



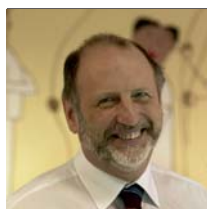
Альфредо Гуарино (Alfredo Guarino), д.м.н., профессор, руководитель Отделения педиатрии и детских инфекционных болезней Университета города Неаполь, Италия. Сфера научных интересов: гастроэнтерология и нутрициология детского возраста, детские инфекционные болезни, организация здравоохранения.



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



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



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



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



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



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



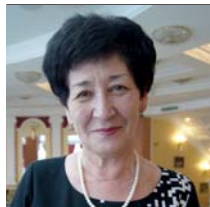
Меркулова Елена Павловна, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии Белорусской медицинской академии последипломного образования, врач высшей категории. Член Европейского общества оториноларингологов, хирургии головы и шеи; член немецкого общества оториноларингологов; член общества аудиологов РФ;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



Балыкова Лариса Александровна, д.м.н., чл.-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.



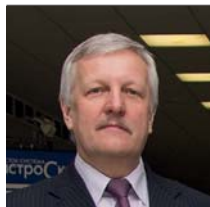
Вялькова Альбина Александровна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой педиатрической педиатрии, эндокринологии ГБОУ ВПО ОрГМУ МЗ РФ. Президент Оренбургского регионального отделения Союза педиатров России. Лауреат российского конкурса «Лучший врач России» в номинации «Врач, ученый,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



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



Горелов Александр Васильевич, д.м.н., чл.-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.



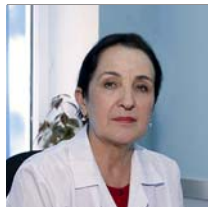
Детярева Анна Владимировна, д.м.н., высшая квалификационная категория по педиатрии, профессор кафедры неонатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, руководитель научно-консультативного педиатрического отделения ФГБУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ. В 2008 г. – защита докторской диссертации по теме «Дифференциальная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



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



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



Мельникова Ирина Юрьевна, д.м.н., профессор, врач-педиатр высшей категории, заведующая кафедрой педиатрии и детской кардиологии ФГБОУ 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 противомикробной защиты». Область научных и практических интересов: педиатрия, аллергология и иммунология. Имеет более 150 научных публикаций.



Никитина Ирина Леоновна, 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.



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



Рюмина Ирина Ивановна, д.м.н., профессор кафедры неонатологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова», заведующая отделением патологии новорожденных и недоношенных детей ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Минздрава России. Член Российской Ассоциации специалистов перинатальной медицины, Общероссийской общественной организации «Российское общество неонатологов». Автор более 170 научных публикаций.



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



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



Сорвачева Татьяна Николаевна, д.м.н., заведующая кафедрой «Диетология и нутрициология» ГОУ ДПО РМАПО, врач-педиатр высшей категории. Сфера практической деятельности – нутритивная поддержка соматических, хирургических, онкологических пациентов и др. Является членом диссертационного совета, заместителем председателя проблемной комиссии «Питание здоровых и больных детей». 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). Автор более 170 научных публикаций.



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



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



Фурман Евгений Григорьевич, чл.-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», врач высшей категории. Постоянный лектор Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов Российской гастроэнтерологической Ассоциации. Награждена грамотой МЗ РФ, нагрудным знаком «Отличник здравоохранения».



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

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



НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ
РЫНКЕ РОССИИ
С 1995 ГОДА



РЕМЕДИУМ

ИЗДАТЕЛЬСТВО



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

С НАМИ ВЫ
УСПЕШНЕЕ!

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

www.remedium.ru

УЧЕНЫЕ ИСПОЛЬЗУЮТ ВИРУС ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОБЛАСТОМЫ У ДЕТЕЙ

Вирус Зика атакует развивающиеся нервные клетки, в которых начинается зарождение нейробластомы.

Американские ученые полагают, что способность вируса Зика инфицировать развивающиеся нервные клетки может помочь бороться с нейробластомой, редким, но смертельным типом злокачественных новообразований у детей.

Ранее проведенные исследования показали, что вирус Зика воздействует на нервные клетки-предшественники, которые более развиты по сравнению со стволовыми клетками, но способны порождать нервные и глиальные клетки нервной системы. Нейробластома также зарождается в данных незрелых нервных клетках. Исследователи изучили воздействие вируса Зика на некоторые линии клеток нейробластомы человека. Все, кроме одной, линии клеток продемонстрировали ответ на воздействие вируса, при этом наблюдалась гибель огромного числа клеток. Авторы исследования отмечают, что вирус атакует развивающиеся нервные клетки, в которых начинается зарождение нейробластомы. Эта способность позволяет вирусу воздействовать на клетки злокачественных новообразований, не затрагивая здоровые клетки. Ученые предположили, что CD24 необходим для того, чтобы вирус Зика мог уничтожить клетки нейробластомы человека. Дальнейшие испытания подтвердили данную гипотезу, что позволило ученым утверждать, что инфицирование вирусом Зика пациентов с CD24-положительными опухолями может привести к селективному инфицированию опухолевых клеток и вызвать лизис клеток. Поскольку CD24 был выявлен также в других типах опухолей, разработка методов лечения на основе использования вируса Зика может помочь в борьбе с другими типами злокачественных новообразований у детей и даже взрослых пациентов. В настоящее время ученые подтверждают полученные результаты на моделях животных и отмечают, что минимальное патогенное воздействие естественного вируса Зика открывает перспективу терапии, которая не вызывает долгосрочного токсического воздействия стандартной химиотерапии, лучевой терапии и хирургического лечения.



КОКЛЮШ – ОДНА ИЗ САМЫХ ВАЖНЫХ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫХ ПРОБЛЕМ СОВРЕМЕННОСТИ

К такому выводу пришли ведущие национальные и региональные эксперты в области педиатрии и эпидемиологии на совещании «Нерешенные вопросы эпидемиологии коклюша в РФ и новые возможности его вакцинопрофилактики».

В конце июля 2018 г. в Москве состоялось междисциплинарное совещание, в котором приняли участие 25 ведущих российских специалистов: эпидемиологов, микробиологов, инфекционистов, педиатров, представляющих практическое здравоохранение, территориальные органы управления здравоохранением, ведущие научные и образовательные учреждения страны, занимающиеся вопросами вакцинопрофилактики. Центральным вопросом повестки дня совещания стало обсуждение нерешенных вопросов по надзору за коклюшной инфекцией в различных возрастных группах и формирование новых подходов к профилактике этого заболевания. По словам Н.И. Брико, заведующего кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, главного эпидемиолога Минздрава России, отмечающий в последние годы рост заболеваемости населения РФ коклюшем вызван предсказуемым снижением популяционного иммунитета и уменьшением иммунной прослойки среди населения через 5–7 лет после проведения первичной плановой АКДС-вакцинации. Кроме того, академик отметил, что официальные эпидемиологические данные могут не отражать реальной картины заболеваемости из-за ограниченного использования серологических и ПЦР-методик диагностики коклюша и низкой чувствительности культурального метода. Д.м.н., доцент кафедры ФГБУ «Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова», профессор А.Я. Миндлина добавила, что истинная заболеваемость коклюшной инфекцией у детей дошкольного и раннего школьного возраста остается недооцененной из-за преобладания легких и стертых форм течения заболевания. Согласно эпидемиологическим данным, в 2015 г. заболеваемость коклюшем выросла на 36,8%. При этом значительное число случаев болезни – 37,9% пришлось на детей в возрасте 7–14 лет. В 2016 г. тенденция к росту заболеваемости коклюшной инфекцией сохранилась – число зарегистрированных случаев увеличилось на 27,4% по сравнению с 2015 г. Таким образом, эксперты пришли к выводу о том, что рост общего числа случаев болезни, высокие показатели заболеваемости у детей до года, а также дошкольников и младших школьников сигнализируют об активной циркуляции возбудителя коклюшной инфекции в популяции. К подобным выводам пришли и исследователи ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» (Санкт-Петербург).

Специалисты изучали состояние поствакцинального иммунитета к коклюшу у когорты пациентов в возрасте 3–15 лет и обратили внимание на то, что доля детей с признаками перенесенной инфекции нарастала в среднем через 6–7 лет после последней вакцинации. Высокая заболеваемость коклюшем среди подростков, по мнению специалистов, способствует поддержанию уровня бактерионосительства в популяции. Эксперты пришли к заключению, что введение дополнительных ревакцинаций может положительно повлиять на эпидемиологическую ситуацию с коклюшной инфекцией. Сусанна Михайловна Харит, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, в своем выступлении пояснила, что в России первичная вакцинация от коклюша, дифтерии и столбняка и плановые ревакцинации от дифтерии и столбняка проводятся в рамках Национального календаря профилактических прививок. Однако повторные ревакцинации против коклюша на данный момент НКПП не предусматривает, несмотря на то, что поствакцинальный иммунитет к возбудителю инфекции начинает снижаться уже примерно через 1–3 года после последней дозы первичного курса. Особенно опасен коклюш для детей первых месяцев жизни: у них часто наблюдаются приступы апноэ (остановка дыхания), развиваются пневмонии, ателектазы, судороги, энцефалопатия. В этой же группе отмечаются и самые высокие показатели летальности от коклюшной инфекции. Однако и у старших детей коклюш может протекать тяжело, осложняясь воспалением легких, нарушением сердечной деятельности (при тяжелом течении пневмонии), отитом, коллапсом, грыжами, переломами ребер.

Оптимизация программ иммунизации населения за счет включения в них повторных вакцинаций от коклюша, способствующих формированию популяционного иммунитета, повышение осведомленности педиатров и родителей о данном заболевании, а также пропаганда вакцинопрофилактики – основные методы борьбы с коклюшной инфекцией.



Отривин Бэби

Позвольте носу дышать

Удобный и современный способ
ухода за носиком малыша:

- при простудных заболеваниях
- для ежедневной гигиены
- при аллергическом рините

0+

Применение комплекса Отривин Бэби



Шаг 1

Увлажнить полость носа
Каплями



Шаг 2

Освободить полость носика
от слизистого секрета
с помощью **Аспиратора**

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



АО «ГлаксoСмитКляйн Хелскер»

123112, Россия, Москва, Пресненская наб., д.10. Тел.: 7 (495) 777-9850.

Рег.уд.: № РУ ФСЗ 2008/01133 от 15.08.2016, ФСЗ 2008/01134 от 15.08.2016, ФСЗ 2008/02184 от 05.07.2016.

CHRU/CHOTRI/0038/18. Реклама.



ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ РАБОТНИКОВ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

УЧЕНЫЕ ОПРЕДЕЛИЛИ НОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ, ЛЕЖАЩИЕ В ОСНОВЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

Исследователи выявили ранее неизвестную взаимосвязь между путями микроРНК и инсулиноподобным фактором роста 2.

Опухоль Вильмса является наиболее распространенным типом злокачественных новообразований почек у детей.

Традиционными методами лечения данного заболевания является химиотерапия, лучевая терапия и хирургическое вмешательство. Однако данные методы могут вызывать многочисленные побочные действия и могут быть недостаточно эффективными при агрессивных формах заболевания. Американские ученые нашли более эффективный и менее токсичный способ борьбы со злокачественными новообразованиями почек у детей.

Ученые выявили ранее неизвестную взаимосвязь между путями микроРНК и инсулиноподобным фактором роста 2 (IGF2), белком, который запускает рост органов и играет важную роль в опухоли Вильмса и других типах злокачественных новообразований. Группа ученых также установила, что опухоли Вильмса с мутациями в микроРНК демонстрировали высокий уровень гена PLAG1 (ген, ассоциированный с плеоморфной аденомой), что вызывало несоответствующую выработку IGF2, который в свою очередь способствовал формированию опухоли Вильмса. Еще одна группа ученых обнаружила другой механизм, который приводит к повышенной экспрессии IGF2 в опухолях Вильмса. Ученые провели исследование на генетически модифицированных мышцах, у которых отсутствовал ген DIS3L2, мутирующий в некоторых опухолях Вильмса. Исследователи установили, что отсутствие данного гена не влияло на микроРНК, однако приводило к повышению экспрессии IGF2. Ученые надеются, что лучшее понимание фундаментальных молекулярных механизмов, которые лежат в основе развития данных злокачественных новообразований, позволит разработать новую, более эффективную таргетную терапию с меньшим количеством побочных действий, что особенно важно во время лечения детей.



УЧЕНЫЕ ОТМЕЧАЮТ ПОВЫШЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ ПЕДИАТРИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Введение новых определений артериальной гипертензии повысило уровень распространения гипертензии среди молодых пациентов в группе высокого риска. В недавно опубликованных клинических рекомендациях введены новые понятия и определения детской артериальной гипертензии, которые способствовали росту распространения гипертензии у пациентов педиатрического профиля. Исследователи изучили 364 участника в возрасте 8–18 лет, которые проходили оценку влияния ожирения и сахарного диабета 2 типа на состояние сердечно-сосудистой системы. Артериальное давление было классифицировано как нормальное, повышенное и гипертензия согласно двум рекомендациям.

Исследователи выявили гипертензию у 8 и 13% участников согласно ранее выпущенным рекомендациям и недавно опубликованным рекомендациям соответственно.

Наблюдалось повышение в количественном соотношении участников с гипертрофией миокарда левого желудочка, которые были определены как пациенты с артериальной гипертензией, с 20% (согласно ранее выпущенным рекомендациям) до 31% (согласно недавно опубликованным рекомендациям). Введение новых рекомендаций повысило уровень распространенности артериальной гипертензии среди детей, однако улучшило чувствительность выявления поражения органов-мишеней у пациентов с гипертензией.



УЧЕНЫЕ НА ПУТИ К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ РИСКА РАЗВИТИЯ АУТИЗМА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

В настоящее время не существует теста для беременных женщин, который позволяет прогнозировать вероятность диагностирования у ребенка расстройств аутистического спектра. Исследователям из США удалось добиться 90%-ной точности в определении того, насколько высокий риск развития аутизма у ребенка имеет беременная женщина. Ученые измерили у беременных женщин метаболиты биохимических путей трансметилирования и транссульфурации, зависящие от уровня фолиевой кислоты, для того чтобы определить, возможно ли прогнозировать риск развития аутизма у ребенка на основе метаболического профиля матери. Данные беременных женщин, у которых уже был ребенок, страдающий аутизмом, сравнили с данными беременных женщин, у которых ранее не рождались дети с аутизмом. Полученные результаты указывают на различия в метаболитах плазмы беременной женщины и позволяют говорить об относительном риске (18,7%) развития аутизма у ребенка.



ПОТРЕБЛЕНИЕ РЫБЬЕГО ЖИРА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ МОЖЕТ ПРИВЕСТИ К ПОВЫШЕНИЮ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА РЕБЕНКА

Исследователи обнаружили, что потребление n-3 полиненасыщенных жирных кислот с длинной цепью женщиной во время беременности приводит к повышению индекса массы тела ее ребенка в возрасте 6 лет, однако не связано с увеличением числа детей, страдающих ожирением. Ученые из Дании провели двойное слепое рандомизированное исследование с участием 736 беременных женщин и их детей, которые были рандомизированы на две группы. Начиная с 24-й недели беременности и в течение первой недели после рождения ребенка участники контрольной группы принимали оливковое масло, а участники экспериментальной группы принимали рыбий жир. Исследователи установили, что в экспериментальной группе среднее Z-значение индекса массы тела повышалось в возрасте 0–6 лет. Потребление n-3 полиненасыщенных жирных кислот с длинной цепью беременными женщинами также было связано с более высокой массой тела, ростом и большим обхватом талии у их детей в возрасте 6 лет. Проведение двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в возрасте 6 лет показало более высокие показатели общей массы тела в экспериментальной группе по сравнению с контрольной, что объяснялось более высокой массой нежировых тканей, более высоким содержанием минералов в кости и незначительно более высокими показателями жировой массы.



ВСЁ ЛУЧШЕЕ – ТЕБЕ!



**ШВЕЙЦАРСКОЕ
КАЧЕСТВО**

Фенистил капли

Для бережного лечения
детской аллергии

- С 1го месяца жизни*
- Начинают работать через 30 минут после применения*
- Обеспечивают детям спокойный сон, не потревоженный зудом**

*Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Фенистил Капли П N011663/01 от 01.04.2011

**English W, Bauer CP. Arzneimittelforschung 1997; 1233-1235

АО «ГлаксоСмитКляйн Хелскер», РФ, 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10. Тел.: +7 (495) 777-98-50. CHRUS/CHFENI/0022/18. Производитель Новартис Консьюмер Хелс СА, Рю де Летраз, 1260 Нион, Швейцария.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СОТРУДНИКОВ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

СЕКВЕНИРОВАНИЕ СЛЕДУЮЩЕГО ПОКОЛЕНИЯ МОЖЕТ ПОВЫСИТЬ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ

У детей с эпилепсией, резистентной к терапии лекарственными препаратами, секвенирование следующего поколения может помочь установить диагноз и улучшить эффективность лечения. Ученые из Китая провели генетическое тестирование 273 пациентов педиатрического профиля с устойчивой к терапии лекарственными препаратами эпилепсией без очевидной приобретенной этиологии. 74 пациентам было проведено секвенирование полного экзона, 141 пациенту было проведено тестирование панели генов, связанных с развитием эпилепсии, и 58 пациентам был проведено клиническое тестирование панели генов с секвенированием полного экзона. Ученые также оценили частоту приступов, амбулаторные приемы и госпитализацию. Исследователи выявили, что 86 пациентам был поставлен генетический диагноз (31,5%; 93 мутации, возможно связанные с заболеванием, в 33 генах). Ученые установили, что уровень выявления составил 32,6% для тестирования панели генов, связанных с развитием эпилепсии, 44,8% для клинического секвенирования полного экзона панели генов и 17,3% для секвенирования полного экзона. Также у 34 пациентов была проведена лечение на основе мутаций в генах, после которого 52,9% перестали испытывать приступы и 38,2% отметили уменьшение частоты приступов эпилепсии. Показатели госпитализации были значительно ниже для пациентов после проведения тестирования, вне зависимости от положительных или отрицательных генетических результатов. Авторы исследования отмечают, что полученные ими результаты демонстрируют, что секвенирование следующего поколения является мощным инструментом эффективного диагностирования, а также может снизить частоту госпитализаций у пациентов педиатрического профиля с эпилепсией, резистентной к терапии лекарственными препаратами.



УЧЕНЫЕ УСТАНОВИЛИ, ЧТО ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ ДЕЛАЕТ ДЕТЕЙ БОЛЕЕ СТРЕССОУСТОЙЧИВЫМИ

Кормление грудью меняет активность генов, контролирующих реакцию младенцев на стресс. Ученые из США установили, что грудное вскармливание меняет у детей активность генов, которые регулируют физиологическую реакцию на стресс, специфическую выработку гормона кортизола. Группа ученых провела анализ данных более 40 доношенных здоровых детей и их матерей, половина из которых кормила детей грудью на протяжении первых пяти месяцев, а вторая половина не проводила грудное вскармливание. Исследователи измерили реактивность кортизола в слюне детей и метилирование ДНК (изменение активности сегмента ДНК без изменения последовательности) важной регуляторной области гена глюкокортикоидного рецептора, который регулирует развитие, метаболизм и иммунный ответ. Авторы исследования пришли к выводу, что грудное вскармливание влияет на снижение метилирования ДНК и реактивность кортизола у детей. Другими словами, у детей, которых кормили грудью, наблюдалось эпигенетическое изменение, благодаря которому дети испытывали стресс меньше, чем те, которым не проводили грудное вскармливание.



УЧЕНЫЕ ОБНАРУЖИЛИ ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ АППЕНДИЦИТОМ И АЛЛЕРГИЕЙ

Ученые установили, что у детей с аллергией ниже риск развития осложненного аппендицита. Исследователи из Швеции изучили анамнез детей, которым была проведена операция по удалению аппендицита, и выявили, что наиболее широко распространенная форма аллергии, такая как аллергия на пыльцу и шерсть животных, снижает риск развития осложненного аппендицита в три раза. Низкие показатели риска сохранились после корректировки на другие параметры, которые повышают риск аппендицита, такие как более ранний возраст и долгосрочные симптомы. Ученые включили в исследование всех детей в возрасте младше 15 лет, которым была проведена аппендэктомия в период с 2007 по 2017 г. В общей сложности ученые провели анализ данных 605 детей.

Исследователи сравнили исходы у пациентов с аллергическими реакциями, опосредованными иммуноглобулинами (102 ребенка) с пациентами, у которых не было аллергии (503 ребенка). Среди детей с аллергическими реакциями, опосредованными иммуноглобулинами, у 19,6% развился осложненный аппендицит. В группе детей, у которых не было выявлено аллергических реакций, опосредуемых иммуноглобулинами, осложненный аппендицит развился у 46,9%. Результаты исследования подтверждают теорию о том, что осложненный аппендицит имеет отличное иммунологическое развитие по сравнению с неосложненным аппендицитом. В будущем результаты проведенного исследования могут стать основой для разработки новых инструментов диагностики.



ГЕНЕТИКИ ИЗ РОССИИ НАУЧИЛИСЬ «ВЫЧИСЛЯТЬ» ВНЕШНОСТЬ БУДУЩИХ ДЕТЕЙ

Разработан алгоритм, позволяющий сравнивать ДНК родителей и определять, как будет выглядеть фенотип их ребенка. Российские ученые разработали программу, позволяющую сравнивать ДНК родителей и определять, как будет выглядеть фенотип их ребенка. Ее создатели считают, что она может стать востребованной при массовом распространении технологий искусственного оплодотворения. Валерий Ильинский, генетик, генеральный директор медико-генетического центра Genotek, поясняет, что многие родители мечтают иметь здорового и красивого ребенка. Разработанный учеными алгоритм уже сегодня позволяет предсказывать фенотип будущего ребенка, а со временем может стать необходимым для расчетов при планировании беременности. В ходе своего исследования, ученые использовали систему искусственного интеллекта, которая проанализировала набор данных, который российский медицинский центр накопил за годы своей работы с ДНК пациентов из России и стран ближнего и дальнего зарубежья. Используя закономерности, открытые подобным образом, исследователи создали алгоритм, который учитывает влияние 30 различных генов на внешний облик человека. Последующие тесты показали, что он достаточно хорошо прогнозирует цвет глаз, волос и кожи будущего ребенка.



МУЛЬТИШТАММОВЫЙ ПРОБИОТИК БАК-СЕТ НА СТРАЖЕ ЗДОРОВЬЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

Количество детей с избыточным весом и ожирением растет с каждым годом. Согласно различным источникам, распространенность ожирения в детской популяции составляет 10–13% (Oude Luttikhuis, 2009, Kelishadi et al. 2007)! Избыточный вес в детском возрасте приводит к дислипидемии, инсулинорезистентности и в конечном итоге к развитию сахарного диабета II типа со всеми вытекающими последствиями. Склонность к избыточному весу обусловлена как генетическими, так и в большой степени средовыми факторами. В последние годы появилось много свидетельств влияния кишечной микробиоты на развитие ожирения (Tilg et al., 2009). Это позволяет предположить, что, регулируя кишечную микробиоту с помощью пробиотиков, можно контролировать вес, а значит, и ассоциированные с избыточной массой тела заболевания.

Иранские ученые провели плацебо-контролируемое рандомизированное двойное слепое исследование, включавшее 70 детей в возрасте 6–18 лет с ИМТ $\geq$ 85 центиля, находившихся под наблюдением в педиатрической клинике ожирения и метаболического синдрома. После рандомизации дети основной группы получали мультипробиотик Bio-Kult (Великобритания)*, состоящий из 7 пробиотических бактерий и пребиотика ФОС; а дети контрольной – плацебо в течение 8 недель. По окончании курса в основной группе снижение уровня триглицеридов, общего холестерина и ЛПНП, а также ИМТ и соотношения «талия – бедра» было существенно выше, чем в группе плацебо. Различия между группами статистически достоверны. Полученные результаты позволили предположить, что назначение мультипробиотика способствует более выраженному снижению массы тела и улучшению показателей липидного обмена, а значит, и лучшему контролю кардиоваскулярного риска у детей и подростков с избыточным весом и ожирением [1].

Оценке влияния мультипробиотика Бак-Сет в составе комплексной терапии на инсулинорезистентность и липидный профиль у лиц с метаболическим синдромом было посвящено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 38 пациентов [2]. Участники исследования составили две равнозначные группы – мультипробиотика и плацебо. Как показали результаты, пробиотические добавки усиливают эффекты от модификации образа жизни в лечении МС частично через ослабление инсулинорезистентности и нормализацию уровня сывороточных липидов. Различия между двумя группами были статистически значимы ($p < 0,001$).

В другом исследовании изучали возможности мультипробиотика Бак-Сет в качестве вспомогательного средства при лечении неалкогольной жировой дистрофии печени (НАЖДП) [3]. 52 пациента с НАЖДП были рандомизированы в две равнозначные группы – мультипробиотика и плацебо. У пациентов обеих групп отмечалось улучшение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), но в группе мультипробиотика среднее снижение уровня АЛТ было более значимым, чем в группе плацебо. Аналогичные результаты получены и в отношении снижения уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ). Причем тенденция сохранялась до конца 28-недельного периода оценки результатов.



Полученные данные показали, что использование пробиотических комплексов в дополнение к изменению образа жизни и диете при НАЖДП способствует более существенному улучшению некоторых функциональных параметров со стороны печени, по крайней мере за счет ослабления воспалительных маркеров в организме. Еще одно исследование было посвящено оценке эффективности пробиотика Бак-Сет Беби в сочетании с метформином при неалкогольном стеатогепатите (НАСГ) [4]. Продемонстрировано преимущество комплексного лечения НАСГ метформином с мультипробиотиком перед монотерапией метформином в отношении снижения уровня АЛТ, АСТ, признаков стеатоза. Исследователи сделали вывод, что мультиштаммовый пробиотик позволяет повысить эффективность терапии НАСГ, влияя на потерю веса. Бак-Сет – представитель мультипробиотиков нового поколения, выпускается в двух формах: Бак-Сет Беби – для детей с рождения и Бак-Сет Форте – для детей старше трех лет и взрослых. Это пробиотик нового поколения, созданный в Великобритании и зарегистрированный в России. Производство его сертифицировано по GMP и ISO 9001: 2008. Все пробиотические штаммы включены в Европейский реестр безопасности European Qualified Presumption of Safety (QPS),

имеют оригинальное происхождение и хранятся в банке культур Соединенного Королевства.

В состав Бак-Сет Форте входят 14 видов живых пробиотических бактерий, которые усиливают и дополняют действие друг друга: *L. casei* PXN 37, *L. plantarum* PXN 47, *L. rhamnosus* PXN 54, *B. bifidum* PXN 23, *B. breve* PXN 25, *B. longum* PXN 30, *L. acidophilus* PXN 35, *Lactococcus lactis* ssp. *lactis* PXN 63, *Streptococcus thermophilus* PXN 66, *B. infantis* PXN 27, *L. delbrueckii* ssp. *bulgaricus* PXN 39, *L. helveticus* PXN 45, *L. salivarius* PXN 57, *L. fermentum* PXN 44. В одной капсуле Бак-Сет Форте содержится 2×10^9 КОЕ. Препарат выпускается в форме капсул и предназначен для детей старше трех лет и взрослых. Может применяться в период беременности и лактации. Бак-Сет Форте – единственный мультипробиотик, содержащий 14 видов живых бактерий (на территории России).

На кафедре педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ начата очень интересная научная работа по изучению влияния мультиштаммового мультивидового синбиотика Бак-Сет Форте у пациентов с метаболическим синдромом. Объект исследования – дети старше 10 лет с установленным диагнозом «метаболический синдром». В течение 6 месяцев пациенты основной группы, в отличие от контрольной группы, помимо модификации образа жизни и диетотерапии, будут получать Бак-Сет Форте по 1 капсуле 1 раз в день. В качестве контроля будет проводиться исследование микробиоты кишечника с помощью современного метода генетического исследования видовой идентификации – методики секвенирования микробиоты фекалий до начала и по окончании курса. Полученные данные позволят получить обоснование для включения Бак-Сет Форте в комплексную терапию метаболического синдрома. MC

Литература:

1. Safari M, Faradjian S et al, 2012. The effect of symbiotic supplementation on some cardiovascular risk factors in overweight and obese children: a randomized, triple-masked controlled trial. Опубликован в Food Sciences and Nutrition, март 2013 г.
2. Eslamparast T, Zamani F, Hekmatdoost A et al. Effects of synbiotic supplementation on insulin resistance in subjects with the metabolic syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Br J Nutr*, 2014, 112(3): 438–445.
3. Eslamparast T, Poustchi H, Zamani F et al. Synbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am J Clin Nutr*, 2014, 99(3): 535–542.
4. Shavakhi A, Minakari M, Firouzian H et al. Effect of a Probiotic and Metformin on Liver Amino-transferases in Non-alcoholic Steatohepatitis: A Double Blind Randomized Clinical Trial. *Int J Prev Med*, 2013, 4(5): 531–537.

*В России Bio-Kult (Великобритания) продается под торговым наименованием Бак-Сет.

И.Н. ЗАХАРОВА¹, И.М. ОСМАНОВ², И.В. БЕРЕЖНАЯ¹, К.А. КОЛЬЦОВ¹, О.В. ДЕДИКОВА¹, А.Е. КУЧИНА¹, Ю.О. САЗАНОВА¹, Л.Е. МАРТЫНЕНКО¹¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России² Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы

КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ. ОПРАВДАН ЛИ ВЫБОР?

РИСКИ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ

Оперативное родоразрешение является одной из профилактических мер снижения материнской и перинатальной смертности. Показатели перинатальной и ранней неонатальной смертности детей в Российской Федерации за последние десятилетия неуклонно снижаются, что связано с объективными причинами. Оперативное родоразрешение является одной из профилактических мер снижения материнской и перинатальной смертности. Однако необходимо учитывать риски оперативного родоразрешения как для матери, так и для младенца. Проведение планового кесарева сечения не позволяет в полной мере активировать адаптационные механизмы младенца, что нарушает цитокиновый каскад и приводит к различным иммунологическим расстройствам, одним из которых является аллергия. Последний метаанализ 13 исследований показал высокий риск развития бронхиальной астмы у детей, рожденных путем кесарева сечения. В данной группе достоверно чаще прослеживаются аутоиммунные заболевания, онкологические процессы, системные заболевания. В данной статье рассматриваются вопросы рисков для детей, рожденных путем планового кесарева сечения, в краткосрочной и долгосрочной перспективе и возможности профилактики по данным современных исследований.

Ключевые слова: кесарево сечение, дети, пищевая аллергия, бронхиальная астма, микробиом, пробиотики, *L. fermentum hereditum CECT 5716*.

I.N. ZAKHAROVA¹, I.M. OSMANOV², I.V. BEREZHNYAYA¹, K.A. KOLTSOV¹, O.V. DEDIKOVA¹, A.E. KUCHINA¹, Yu.O. SAZANOVA¹, L.E. MARTYNNENKO¹¹ Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education of the Ministry of Health of Russia² Z.A. Bashlyeva Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Health Department

CESAREAN SECTION. IS THE CHOICE JUSTIFIED? RISKS TO CHILDREN'S HEALTH

Operative delivery is one of the preventive measures to reduce maternal and perinatal mortality. Due to objective reasons, the indicators of perinatal and early neonatal deaths of children in the Russian Federation have been steadily declining over the past decades. Operative delivery is one of the preventive measures to reduce maternal and perinatal mortality. However, it is necessary to take into account the risks of operative delivery for both mother and baby. The planned caesarean section does not allow to fully activate the adaptive mechanisms of the baby, which disrupts the cytokine cascade and leads to various immunological disorders, one of which is allergy. The last meta-analysis of 13 trials showed a high risk of developing bronchial asthma in children born by cesarean section. Autoimmune diseases, oncological processes and systemic diseases is clearly in evidence in this group. This article discusses the risks for children born by planned cesarean section in the short and long term and the possibility of prevention according to modern trials.

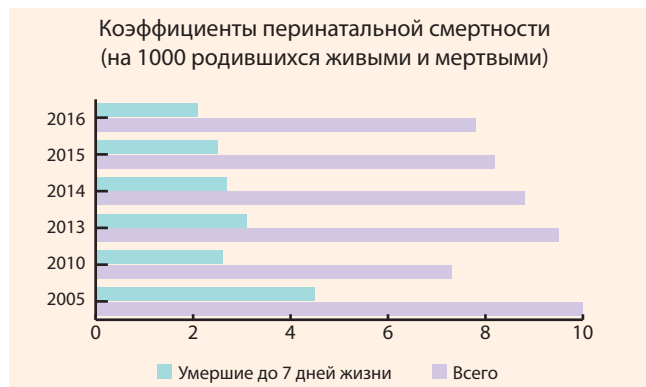
Keywords: cesarean section, children, food allergy, bronchial asthma, microbiome, probiotics, *L. fermentum hereditum CECT 5716*.

Охрана материнства и детства является приоритетным направлением современной демографической политики России. Показатели перинатальной и ранней неонатальной смертности детей в Российской Федерации за последние десятилетия неуклонно снижаются, что связано с открытием новых перинатальных центров, подготовкой высококвалифицированных специалистов в сфере родовспоможения и внедрением высокотехнологической медицинской помощи. Если в 2005 г. коэффициент перинатальной смертности составлял 10,17 на 1000 родившихся живыми, то к 2016 г. этот показатель снизился до 7,89. На рисунке 1 представлены коэффициенты перинатальной смертности по данным федеральной службы государственной статистики за 2017 г. [1].

Оперативное родоразрешение является одной из профилактических мер снижения материнской и перинатальной смертности. С момента проведения первой успешной операции кесарева сечения в XVI в. прошли столетия, и она стала рутинной практикой, благодаря которой удалось сохранить множество жизней детей и их матерей. Однако

за последние десятилетия отношение к оперативному родоразрешению изменилось [2]. В настоящее время кесарево сечение стало выполняться при отсутствии медицинских показаний, например по желанию матери. Так, в Китае стало модно рожать в определенные даты, связанные с местными обычаями и традициями. Там процент детей, родившихся путем кесарева сечения, составляет 25% от общего числа родов, но среди них более трети (32%) проводится без медицинских показаний. Нередко в Европе и Бразилии женщины решаются на оперативные роды для сохранения тонуса вагинальных мышц. В некоторых родильных домах оперативное родоразрешение проводится не только по объективным, но и по коммерческим причинам [3]. В настоящее время в Турции, а также в части штатов США законодательно введен запрет на проведение кесарева сечения по желанию женщины, а оперативное вмешательство проводится только по строгим медицинским показаниям [3]. Неуклонный рост частоты кесарева сечения прослеживается и в России: от 1,6 в 1980 г. до 27,9% в 2016 г. (рис. 2) [4].

Рисунок 1. Перинатальная смертность в России по данным федеральной службы государственной статистики (2017)



Большая частота проведенных операций кесарева сечения приходится на Центральную Россию: Ивановскую (35,6%), Калининградскую (34,7%), Орловскую (34,2%), Тульскую (32,1%) области. Области с наименьшими показателями: Ярославская (12,6%), республики Тыва (14,3%), Крым (15,7%), Чукотский автономный округ (17,1%), Севастополь (18,1%) (рис. 3).

В результате стремительного роста частоты оперативного родоразрешения мировые эксперты все больше обеспокоены негативным влиянием кесарева сечения на здоровье поколения детей в будущем. В последние годы появилось много исследований, доказывающих, что у детей, рожденных путем планового кесарева сечения, больший риск развития в отдаленной перспективе аллергических, аутоиммунных, метаболических, микробиотических и других расстройств по сравнению с детьми, рожденными естественным образом [6, 7].

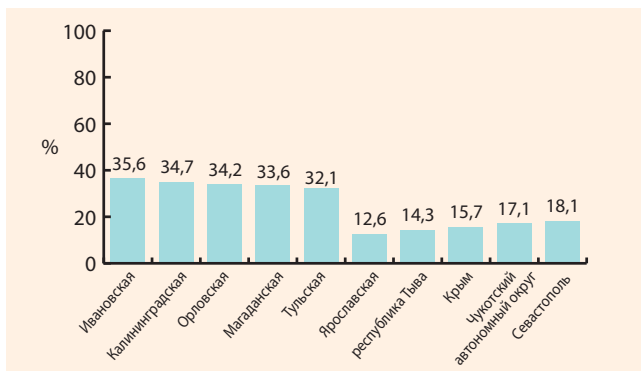
Данных о непосредственном влиянии родов путем экстренного кесарева на состояние здоровья младенца очень мало. Родовой стресс является пусковым механизмом активации различных цитокинов, способствует активации иммунной системы новорожденного, что доказано как для вагинальных родов, так и родов путем кесарева сечения, проводимого в периоде начавшейся родовой деятельности [8]. Изменение естественного родового процесса может привести к отрицательному воздействию на активацию системы иммунитета младенца [9]. Перед родами и во время родов в условиях гипоксии и ацидоза происходит образование большого числа биоактивных веществ в организме матери и плода, способствующих физиологической перестройке всех органов и систем к адаптационному периоду [10]. Испытываемый при нормальных родах стресс вызывает изменение уровня дофамина, норадреналина и адреналина, что способствует созреванию альвеол, расправлению легких и удалению фетальной легочной жидкости [11]. Л.И. Ипполитова, изучая состояние симпатoadреналовой и гипофизарно-тиреоидной систем, показала высокую частоту встречаемости дыхательных нарушений (в т. ч. переходящего транзиторного тахипноэ), связанных с задержкой реабсорбции легочной жидкости у детей, рожденных путем планового кесарева сечения [12].

Проведение планового кесарева сечения не позволяет в полной мере активировать адаптационные механизмы, что нарушает цитокиновый каскад и приводит к различным иммунологическим расстройствам, одним из которых является аллергия. Данная патология в различных ее клинических проявлениях (атопический дерматит, аллергический ринит, бронхиальная астма и др.) в мире выявляется примерно у 30% людей разных возрастных групп [13]. Последний метаанализ 13 исследований показал высокий риск развития бронхиальной астмы у детей, рожденных путем кесарева сечения [14]. Механизмы, в полной мере объясняющие влияние способа родоразрешения на развитие бронхиальной астмы у детей, ясны не до конца. Предполагают, что оперативное родоразрешение приводит к изменению врожденных иммунных реакций (снижение продукции ФНО- α и ИЛ-6 для стимуляции TLR 1–2) в раннем возрасте и к обильной бактериальной колонизации дыхательных путей у детей в старшем возрасте с нарушением равновесия Th1/Th2 лимфоцитарного ответа [15]. TLR-рецепторы занимают центральное место среди наследственно-закодированных рецепторов PRRs (паттерн-распознающих рецепторов), которые регулируют адаптивный иммунный ответ и влияют на дифференцировку Th1/Th2 так же, как и биомаркер аллергической сенсибилизации (IgE) [16]. Именно парадигма сдвига в сторону Th2-типа лимфоцитов является отличительной особенностью аллергических реакций [17].

Рисунок 2. Динамика увеличения доли кесарева сечения и снижения перинатальной смертности в России



Рисунок 3. Частота кесарева сечения в России в зависимости от региона проживания [5]



Иммунологические сдвиги у детей, рожденных путем планового кесарева сечения, отмечены уже к моменту рождения. Так, уровень нейтрофилов, моноцитов и NK-клеток у них ниже, чем у детей от вагинальных родов. Доказано, что лейкоциты пуповинной крови имеют более низкую миграционную активность и экспрессию CD11b и CD18 молекул адгезии на их мембранах [8, 18]. Снижение общего уровня лейкоцитов сопровождается нарушением способности высвобождать провоспалительные цитокины (IL4, IL1-β, IL-6 и TNF-α) в ответ на развитие воспаления [19]. При ретроспективном изучении 2 млн историй болезни, проведенном в Дании за 35-летний период, показано, что кесарево сечение имеет прямую корреляционную связь с риском развития аутоиммунных заболеваний, системных заболеваний соединительной ткани, ювенильного артрита, воспалительных заболеваний кишечника, лейкомии, иммунодефицитов [6]. Достоверной связи между развитием сахарного диабета 1-го типа, псориазом и целиакией в данном исследовании не выявлено. Однако, по данным других исследований, риск развития сахарного диабета 1-го типа у детей, рожденных путем планового кесарева сечения, выше на 20% по сравнению с детьми, рожденными от вагинальных родов [20]. Изменения гуморального звена иммунитета выявляются у детей старше года и характеризуются повышением общего уровня Ig A и Ig G, что характерно для атопической направленности у детей раннего возраста [21]. Исследование, проведенное в Нидерландах (2007), показало, что риск развития бронхиальной астмы у близнецов после кесарева сечения значительно выше, чем у близнецов, рожденных вагинально. Обследованы 6330 пар близнецов, рожденных вагинально, и 5438 пар близнецов, рожденных путем кесарева сечения. Авторами показано, что у близнецов, рожденных путем кесарева сечения, риск развития бронхиальной астмы выше в 1,5 раза, причем у первого младенца из пары он еще выше, чем для второго [22]. Данные 23 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), вошедших в метаанализ, показали, что у детей, рожденных путем планового кесарева сечения, риск развития бронхиальной астмы в дальнейшем возрастает на 20% [23]. Этот процент остается неизменным при исключении других значимых факторов риска: курение матери, низкий вес при рождении и продолжительность грудного вскармливания. Показано, что в этой группе существует высокий риск дебюта бронхиальной астмы до 5-летнего возраста [24]. Плановое кесарево сечение не позволяет легким младенца «достаточно полно расправиться», что в совокупности с иммунологической незрелостью часто приводит к ранней неонатальной респираторной заболеваемости [11, 25]. Для детей из группы риска по развитию аллергических заболеваний и рожденных путем планового кесарева сечения значительно возрастают риски развития поллиноза, аллергического ринита и пищевой аллергии [26]. Доказано, что риск развития бронхиальной астмы выше, даже в группе детей, рожденных путем кесарева сечения от родителей, не имеющих аллергических заболеваний [27].

В связи с дезадаптацией иммунной системы младенцы, рожденные путем кесарева сечения, подвергаются

большому риску некоторых групп онкологических заболеваний. Первые данные о высоком риске миелоидного лейкоза у детей, рожденных путем планового кесарева сечения, описаны еще в прошлом веке. В работе Snattingius S. et al. (1995) продемонстрировано увеличение в 2,5 раза риска миелоидного лейкоза у детей, рожденных путем плановых оперативных родов [28]. В 2015 г. в исследовании Thomopoulos T.P. et al. показано, что у детей, рожденных путем планового кесарева сечения, повышается риск развития острого лимфобластного лейкоза на 79% [29]. По данным регистров 9 разных стран, риск развития острого лимфобластного лейкоза в этой группе детей возрастает на 23%, а связь с острым миелобластным лейкозом не прослеживалась [30]. По разным исследованиям, у детей старше 18 месяцев и рожденных путем планового кесарева сечения (достигает до 40 до 72%) наиболее высокий риск развития нейробластомы [31, 32]. Аналогичные данные получены о связи планового кесарева сечения и риска рака яичка у мальчиков. Метаанализ трех исследований, проведенных в США, показал, что риск заболевания возрастает на 67% у мальчиков, рожденных с помощью кесарева сечения [33].

Еще одной важной проблемой педиатрии сегодня является ожирение у детей. Факторы, имеющие значимое влияние на формирование метаболических нарушений, многообразны, однако один из них – это плановое кесарево сечение. В 2013 г. Blustein J. с соавт. показал, что у детей, рожденных путем кесарева сечения, риск развития ожирения в 1,83 раза выше, чем у детей от вагинальных родов [34]. В 2015 г. представлен метаанализ 28 исследований, опубликованных в международных базах данных Medline, EMBASE и Web of Science. Показано, что риск ожирения у детей, рожденных путем планового кесарева сечения, на 39% выше по сравнению с детьми, рожденными вагинальным путем. При этом авторы отмечают, что не выявлено связи с избыточным весом матери или другими пренатальными факторами [35].

Одной из причин реализации метаболических и других нарушений у детей, развивающихся в отдаленной перспективе, считают различия, выявленные в составе микробиоты кишечника детей, рожденных путем планового кесарева сечения и вагинальных родов. Благодаря современным методам исследования, среди которых наибольшую популярность завоевал метод бактериальной идентификации путем секвенирования 16S-РНК, показано, что микробиота кишечника детей различается в зависимости от способа родоразрешения и вскармливания. Новорожденные, родившиеся естественным образом, имеют микробиоту, аналогичную таковой их собственной матери [36, 37]. Дети, рожденные путем кесарева сечения, имеют измененную микробную колонизацию. Она в основном представлена антибиотик-устойчивыми штаммами бактерий окружающей их «операционной» среды. Выявлено меньшее количество и разнообразие *Actinobacteria* и *Bacteroidetes* и повышенный уровень *Firmicutes* в кишечнике [37–39]. У младенцев, рожденных вагинально, преобладают *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Clostridium* и *Lactobacillus*. Авторы утверждают, что данные изменения сохраняются в исследованных груп-

пах до 3-месячного возраста и исчезают к 6 месяцам жизни при условии грудного вскармливания [38]. В других исследованиях показана высокая колонизация кишечника младенца больничными штаммами *Citrobacter*, *Clostridium*, *Enterobacter* [40], и данные изменения сохраняются у детей, не получавших грудного молока, длительно [41].

Важнейшими факторами, способствующими нормальной колонизации кишечника новорожденного, являются вагинальные роды и грудное вскармливание [42].

В последнем триместре беременности плод получает бактерии из амниотической жидкости, во время естественных родов из влагалища матери, а также с молозивом при прикладывании младенца к груди сразу после родов [43]. Находящийся на грудном вскармливании ребенок ежедневно получает от 10^5 до 10^7 бактерий, находящихся в грудном молоке, на фоне чего формирует около 10^{12} колониеобразующих бактерий в толстой кишке в течение первого года жизни [44]. Младенцы, рожденные преждевременно или путем кесарева сечения, имеют нарушенную фазу начальной колонизации, источником которых является окружающая и больничная среда с низким микробным разнообразием, часть из которых несет плазмиды, приводящие к формированию антибиотик-резистентности [45, 46].

Новейшие данные о микробиоме кишечника позволили назвать его отдельным органом человека [42]. Комменсальные бактериальные клетки оказывают стимулирующее действие на лимфоциты, стимулируют развитие ворсинок энтероцитов и межклеточных соединений, активируют высвобождение муцина из бокаловидных клеток кишечника, что положительно влияет на стабильность гликокаликса [47–49]. Достаточная и своевременная колонизация кишечника *Bifidobacteria* ускоряет созревание секреторного иммуноглобулина А (sIgA), причем разнообразие штаммов *Bifidobacteria* достоверно коррелирует с уровнем sIgA в слюне в возрасте шести месяцев [50].

На сегодняшний день экспертами обсуждается стратегия снижения рисков и формирование здоровья поколения в будущем. Лучшая стратегия профилактики – это следовать строгим показаниям к проведению планового кесарева сечения. Следует тщательно готовить пациентку, имеющую хроническую патологию, к вагинальным родам. Например, бронхиальная астма не является показанием для планового кесарева сечения, напротив, риск реализации заболевания ребенком снижается при естественных родах. Неизбежное плановое кесарево сечение должно быть приближено к расчетной дате предполагаемых родов, и не ранее 39-й недели гестации. Введение и строгое соблюдение единых критериев и рекомендаций ВОЗ к оперативному родоразрешению поможет предотвратить неукротимый рост частоты кесарева сечения среди общего числа принимаемых родов. Такого единого подхода пока нет в рутинной практике аккредитованных гинекологических и акушерских сообществ [51]. При невозможности вагинальных родов, особенно у детей из группы риска, грудное вскармливание является основой сохранения здоровья малыша в дальнейшем. Исходя из многочисленных исследований, эксперты ВОЗ рекомендуют обязательное прикладывание к груди младенца в течение первого

часа после рождения, так как молозиво является самой ценной частью питания малыша. Грудное молоко содержит от сотен до тысяч различных биологически активных молекул, выполняющих защитную функцию в борьбе с инфекциями, участвуя в воспалительных реакциях, модулирующих развитие иммунного ответа и здоровой микробной колонизации [52]. В составе углеводной фракции грудного молока содержатся олигосахариды, которые оказывают пребиотическое действие, являясь энергетической средой для формирования микробиоты кишечника.

Доказано, что стерильность грудного молока – миф. В нем содержится множество пробиотических микроорганизмов: *Lactobacillus*, *Bifidobacteria*, *Staphylococci*, *Streptococci*, количество которых варьирует в диапазоне 10^3 – 10^5 в мл грудного молока. Наличие *Bifidobacteria* и *Lactobacillus* в грудном молоке имеет неоспоримое преимущество в процессе колонизации кишечника, продукции sIgA в неонатальном периоде. Грудное вскармливание значительно уменьшает риск некротизирующего энтероколита, инфекций дыхательных путей и ЖКТ, частоты развития астмы, гиперхолестеринемии, сахарного диабета 2-го типа и ожирения, улучшает когнитивное развитие ребенка [53]. Учеными доказана меньшая продолжительность грудного вскармливания после планового кесарева сечения. В систематическом обзоре, основанном на анализе 53 исследований из 33 стран мира, 48 из которых составили метаанализ, продемонстрирована прямая связь между плановыми оперативными родами и коротким периодом грудного вскармливания [54]. Этого не отмечено у матерей после экстренного оперативного родоразрешения, в этих случаях длительность грудного вскармливания была сопоставима с таковой при вагинальных родах [55].

Эксперты мирового уровня считают, что уникальность грудного молока повторить невозможно, и сохранение грудного вскармливания, особенно для младенцев из групп риска, является приоритетной задачей.

Тысяча первых дней жизни малыша включает совокупность 365 дней беременности и двух первых лет жизни ребенка и программирует будущее здоровье и продолжительность жизни человека. Для младенцев, не имеющих возможности получать грудное вскармливание, разрабатываются современные формулы с введением в их состав олигосахаридов и пробиотиков с доказанной эффективностью и безопасностью, чтобы максимально нивелировать последствия. Олигосахариды участвуют в продукции лактата и короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), обеспечивают низкий уровень pH кала, удерживая жидкость в просвете кишечника, что способствует мягкому стулу младенца. Количество олигосахаридов в грудном молоке значительно превышает возможности их использования в искусственных смесях. Первые формулы с добавлением растительных олигосахаридов показали хороший эффект для коррекции функциональных нарушений ЖКТ детей первых месяцев жизни. Олигосахариды оказывают выраженный бифидогенный эффект, что улучшает функциональную активность и колонизацию кишечника бифидобактериями. *Bifidobacteria* является доминирующей в микробиоте кишечника младенцев, при этом их количество почти в 2

раза превышает содержание аналогичных представителей у детей на искусственном вскармливании [55, 57]. Основными выделенными группами бифидобактерий грудного молока являются *Bifidobacterium longum* (включая штаммы *B. infantis*, *B. suis* – 11%, *B. lactis* – 58%), *B. bifidum* (26%), *B. catenulatum* (15%), *B. adolescentis* (7%), *B. breve* (7%), каждая из которых имеет свои ферментативные свойства и влияние на организм [58, 59]. Именно функциональное влияние бифидобактерий на организм младенца привело к решению добавить пробиотик в формулы искусственных смесей. Для штамма *Lactobacillus casei rhamnosus Lcr35* в экспериментах *in vitro* показана антимикробная активность на фоне снижения адгезии некоторых микроорганизмов к энтероцитам кишечника человека [60].

По данным последних исследований, возможности применения пробиотиков в детских смесях расширяются. Выпущены продукты, содержащие пребиотики и комплекс пробиотиков, содержащий самые изученные штаммы бифидобактерий и лактобацилл с доказанным влиянием на иммунный и аллергический ответ. Известно, что штамм *Lactobacillus rhamnosus GG* обладает способностью ингибировать активность некоторых микроорганизмов, причем как грамположительных, так и грамотрицательных [61]. На фоне особенностей метаболизма *L. rhamnosus* способна подавлять выработку провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL6 и IL 12) незрелыми дендритными клетками, при этом оказывая стимулирующее влияние на зрелые дендритные клетки, активизируя выработку противовоспалительных цитокинов [62]. Влияние пробиотика на иммунный ответ четко связано с конкретным штаммом, который может оказывать как противовоспалительный, так и провоспалительный эффект. Известно, что *L. rhamnosus GG* имеет ингибирующий эффект

на штаммы *E. coli*, *Streptococcus*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium* и даже на *Bifidobacterium*.

Еще один из самых изученных пробиотиков – это *Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12*. На сегодняшний день насчитывается более 130 клинических исследований, доказывающих безопасность и благоприятное действие *Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12* на иммунные реакции и улучшение барьерной функции кишечника [63]. Данный штамм обладает наибольшей адгезивной активностью по сравнению с другими штаммами бифидобактерий, что улучшает временную колонизацию и подавление роста патогенной флоры на конкурентной основе. Этот штамм включен в детское питание в Европе и США и имеет статус GRAS FDA (Generally recognized as safe Food and Drug Administration), т.е. может безопасно использоваться в продуктах детского питания неограниченно долго [64, 65].

Оба эти штамма имеют высокую стабильность и выживаемость в ЖКТ, не имеют аллергенных свойств и устойчивости к антибиотикам. Введение комплекса пробиотиков с доказанной эффективностью и безопасностью в смеси для искусственного вскармливания способствует уменьшению негативного фактора у детей, не получающих грудное молоко, что особенно важно в группах риска (отягощенный анамнез, кесарево сечение, раннее использование антибактериальной терапии). Возможности использования уникальных штаммов пробиотиков в комплексе расширяют возможности использования данных продуктов у детей из группы риска развития аллергических заболеваний.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Оксенойт Г.К., Никитина С.Ю. и др. Здравоохранение в России. 2017: Стат. сб. Росстат. М., 2017. 170 с. / Oxenoite GK, Nikitina SYu. et al. Public health in Russia. 2017: Stat. Sb. Rosstat. M., 2017. 170 p.
- Lindmeier C. Кесарево сечение должно выполняться только при наличии медицинских показаний. 2015. Электронный ресурс. Официальный сайт Всемирной организации здравоохранения. / Lindmeier C. Caesarean section should be performed only for medical reasons. 2015. Electronic resource. Official website of the World Organization URL: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/caesarean-sections/ru/>.
- Радзинский В.Е., Князев С.А. Сократить долю кесаревых сечений: настоятельные рекомендации ВОЗ о снижении доли кесаревых сечений. *Status Praesens*, 2015, 6: 11–20. / Radzinsky VYe, Knyazev SA. Reduce the proportion of caesarean sections: WHO's urgent recommendations to reduce the proportion of caesarean sections. *Status Praesens*, 2015, 6: 11–20.
- Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2017. 872 с. / Radzinsky VE. Obstetric aggression. Moscow: StatusPraesens Publishing House, 2017. 872 p.
- Дианов М.А., Никитина С.Ю. и др. Здравоохранение в России. 2015: Стат. сб. Росстат. М., 3–46 2015. 174 с. / Dianov MA, Nikitina SYu, et al. Public health in Russia. 2015: Rosstat Statistics Digest. M., 3–46 2015. 174 p.
- Sevelsted A, Stokholm J, Bønnelykke K, Bisgaard H. Caesarean section and chronic immune disorders. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 2015, 135(1): 92–8.
- Kim K et al. Cesarean section and disease associated with immune function. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2015, 137(2): 587–590.
- Yektaei-Karin E, Moshfegh A, Lundaht J, Berggren V, Hansson LO, Marchini G. The stress of birth enhances in vitro spontaneous and IL-8-induced neutrophil chemotaxis in the human newborn. *Pediatr Allergy Immunol*, 2007, 18(8): 643–51.
- Liao S-L, Tsai M-H, Yao T-C, et al. Caesarean Section is associated with reduced perinatal cytokine response, increased risk of bacterial colonization in the airway, and infantile wheezing. *Scientific Reports*, 2017, 7: 9053. doi: 10.1038/s41598-017-07894-2.
- Шабалов Н.П. Неонатология: учеб. пособие: В 2 т. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2009. Т. 1. 608 с. / Shabalov NP. Neonatology: Textbook. In 2 Volumes. 3rd ed. Moscow: MEDpress-Inform, 2009. T. 1. 608 p.
- Шейбак Л.Н. «Катехоламиновый всплеск» и его значение для новорожденных. *Проблемы здоровья и экологии*, 2015, 3 (45): 24–28. / Sheybak LN. «Catecholamine burst» and its significance for newborns. *Problemy Zdoroviya i Ekologii*, 2015, 3 (45): 24–28.
- Ипполитова Л.И. Особенности гормональной адаптации новорожденных, извлеченных путем операции кесарева сечения. *Педиатрия*, 2010, 89(1): 31–36. / Ippolitova LI. Features of hormonal adaptation of newborns extracted by cesarean section. *Pediatriya*, 2010, 89 (1): 31–36.
- Sánchez-Borges M, Martín BL et al. The importance of allergic disease in public health: an iCAALL statement. *World Allergy Organ J*, 2018, 11(1): 8.
- Keag OE, Norman JE, Stock SJ. Long-term risks and benefits associated with cesarean delivery for mother, baby, and subsequent pregnancies: Systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*, 2018, 15(1): e1002494.
- Sui-Ling L, Ming-Han T, Tsung-Chieh Y, Man-Chin H, Kuo-Wei Y, Chih-Yung C, Kuan-Wen S, Shih-Yin H, Chuan-Chi K, Shen-Hao L, Jing-Long H. Caesarean Section is associated with reduced perinatal cytokine response, increased risk of bacterial colonization in the airway, and infantile wheezing. *Scientific Reports*, 2017, 7: 9053. doi:10.1038/s41598-017-07894-2.
- Кривушкин Н.А. Пособие по изучению иммунного ответа. ЛитРес. 2017, 170 с. / Krivushkin NA. The manual for immune response. LitRes. 2017, 170 p.
- Jutel M, Akdis CA. T-cell Subset Regulation in Atopy. *Current Allergy and Asthma Reports*, 2011, 11(2): 139–145. doi: 10.1007/s11882-011-0178-7.
- Gessler P, Dahinden C. Increased respiratory burst and increased expression of complement receptor-3 (CD11b/CD18) and of IL-8 receptorA in neutrophil granulocytes from newborns after vaginal delivery. *Biol Neonate*, 2003, 83(2): 107–112.
- Zanardo V, Soldà G, Trevisanato D. Elective cesarean section and fetal immune-endocrine response. *Int J Gynaecol Obstet*, 2006, 95(1): 52–53.
- Cardwell CR, Stene LC, Jøner G, Cinek O, Svensson J, Goldacre MJ, Parslow RC, Pozzilli P, Briggs G, Stoyanov D, Urbanaitis B, Sipetić S, Schober E, Ionescu-Tirgoviste C, Devoti G, de Beaufort CE, Buschard K, Patterson CC. Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia*, 2008, 51(5): 726–735.

21. Huurre A, Kalliomäki M, Rautava S, Rinne M, Salminen S, Isolauri E. Mode of delivery - effects on gut microbiota and humoral immunity. *Neonatology*, 2008, 93(4): 236–240.
22. Van Beijsterveldt T, Boomsma DI. Asthma and Mode of Birth Delivery: A Study in 5-Year-Old Dutch Twins. *Twin Research and Human Genetics*, 2007, 11(2): 156–160.
23. Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shields MD, Cardwell CR. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy*, 2008, 38(4): 629–633.
24. Metsälä J, Kilkkinen A, Kaila M, Tapanainen H, Klaukka T, Gissler M, Virtanen SM. Perinatal factors and the risk of asthma in childhood—a population-based register study in Finland. *Am J Epidemiol*, 2008, 168(2): 170–178.
25. Hyde MJ, Mostyn A, Modi N, Kemp PR. The health implications of birth by Caesarean section. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 2012, 87(1): 229–243.
26. Renz-Polster H, David MR, Buist AS et al. Caesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood. *Clin Exp Allergy*, 2005, 35(11): 1466–1472.
27. Roduit C, Scholtens S, de Jongste JC, Wijga AH, Gerritsen J, Postma DS, Brunekreef B, Hoekstra MO, Aalberse R, Smit HA. Asthma at 8 years of age in children born by caesarean section. *Thorax*, 2009, 64: 107–113. doi:10.1136/thx.2008.100875.
28. Cnattingius S, Zack M, Ekblom A, Gunnarskog J, Linet M, Adami HO. Prenatal and neonatal risk factors for childhood myeloid leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1995, 4(5): 441–445.
29. Thomopoulos TP, Skalkidou A, Dessypri N et al. Prelabor cesarean delivery and early-onset acute childhood leukemia risk. *European Journal of Cancer Prevention*, 2016, 25(2): 155–610.
30. Marcotte EL, Thomopoulos TP, Infante-Rivard C et al. Caesarean delivery and risk of childhood leukaemia: a pooled analysis from the Childhood Leukemia International Consortium (CLIC). *Lancet Haematol*, 2016, 3(4): 176–85.
31. McLaughlin CC, Baptiste MS, Schymura MJ, Zdeb MS, Nasca PC. Perinatal risk factors for neuroblastoma. *Cancer Causes Control*, 2009, 20(3): 289–301.
32. Urayama KY, Von Behren J, Reynolds P. Birth characteristics and risk of neuroblastoma in young children. *Am J Epidemiol*, 2007, 165(5): 486–495.
33. Cook MB, Akre O, Forman D, Madigan MP, Richiardi L, McGlynn KA. A systematic review and meta-analysis of perinatal variables in relation to the risk of testicular cancer—experiences of the mother. *Int J Epidemiol*, 2009, 38(6): 1532–1542.
34. Blustein J, Attina T, Liu M et al. Association of caesarean delivery with child adiposity from age 6 weeks to 15 years. *Int J Obes (Lond)*, 2013, 37(7): 900–906.
35. Kuhle S, Tong OS, Woolcott CG. Association between caesarean section and childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*, 2015, 16(4): 295–303.
36. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K, Quince C, Jernberg C, Björkstén B, Engstrand L, Andersson AF. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut*, 2014, 63: 559–566.
37. Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe*, 2015, 17(5): 690–703. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.004.
38. Rutayisire E, Huang K, Liu Y, Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterol*, 2016, 30, 16(1): 86. doi: 10.1186/s12876-016-0498-0.
39. Shin H, Pei Z, Martinez KA, Rivera-Vinas JJ, Mendez K, Cavallin H, Dominguez-Bello MG. The first microbial environment of infants born by C-section: the operating room microbes. *Microbiome*, 2015, 3(59): 1–6. doi: 10.1186/s40168-015-0126-1.
40. Stokholm J, Thorsen J, Chawes BL et al. Caesarean section changes neonatal gut colonization. *J Allergy Clin Immunol*, 2016 April.
41. Goedert JJ, Hua X, Yu G, Shi J. Diversity and composition of the adult fecal microbiome associated with history of cesarean birth or appendectomy: Analysis of the American Gut Project. *EBioMedicine*, 2014, 1(2–3): 167–172.
42. Walker WA, Iyengar RS. Breast milk, microbiota, and intestinal immune homeostasis. *Pediatric Research*, 2015, 77(1): 220–228.
43. Jost T, Lacroix C, Braegger C, Chassard C. Impact of human milk bacteria and oligosaccharides on neonatal gut microbiota establishment and gut health. *Nutrition Reviews*, 2015, 73(7): 426–37.
44. Palmer C, Bik EM, Di Giulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *Plos Biology*, 2010, 5: 1566–73.
45. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal responses during health and disease. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9: 313–23.
46. Heikkilä MP, Saris P. Inhibition of *Staphylococcus aureus* by the commensal bacteria of human milk. *J Appl Microbiol*, 2003, 95: 471–8.
47. Artis D. Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8: 411–20.
48. McAuley JL, Linden SK, Png CW et al. MUC 1 cell surface mucin is a critical element of the mucosal barrier to infection. *J Clin Invest*, 2007, 117: 2313–24.
49. Shen L, Turner JR. Role of epithelial cells in initiation and propagation of intestinal inflammation. Eliminating the static: tight junction dynamics exposed. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2006, 290: 577–82.
50. Sjögren YM, Tomicic S, Lundberg A et al. Influence of early gut microbiota on the maturation of childhood mucosal and systemic immune responses. *Clin Exp Allergy*, 2009, 39: 1842–1851.
51. Радзинский В.Е. Натурализация акушерства. Прогрессивное ретро. *Status Praesens*, 2015, 6: 7–9./ Radzinsky VE. Naturalization of obstetrics. Progressive retro. *Status Praesens*, 2015, 6: 7–9.
52. Ballard O, Morrow AL. Human Milk Composition: Nutrients and Bioactive Factors. *Pediatr Clin North Am*, 2013, 60(1): 49–74.
53. Rautava S, Luoto R, Salminen S et al. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2012, 9: 565–576.
54. Prior E, Santhakumaran S, Gale C, Philipps LH, Modi N, Hyde MJ. Breastfeeding after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis of world literature. *Am J Clin Nutr*, 2012, 95(5): 1113–1135.
55. Hyde MJ, Mostyn A, Modi N, Kemp PR. The health implications of birth by caesarean section. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 2012, 87: 229–43.
56. Gueimonde M, Laitinen K, Salminen S et al. Breast-milk: a source of bifidobacteria for infant gut development and maturation? *Neonatology*, 2007, 92: 64–66.
57. Jost T, Lacroix C, Braegger C et al. Assessment of bacterial diversity in breastmilk using culture-dependent and culture independent approaches. *Br J Nutr*, 2013, 110: 1253–62.
58. Martin R, Olivares M et al. Probiotic potential of 3 lactobacilli strains isolated from breast milk. *J Hum Lact*, 2005, 21: 8–17.
59. Grönlund MM, Gueimonde M, Laitinen K et al. Maternal breast-milk and intestinal bifidobacteria guide the compositional development of the Bifidobacterium microbiota in infants at risk of allergic disease. *Clin Exp Allergy*, 2007, 37(12): 1764–72.
60. Forestier C, De Champs C, Vatoux C, Joly B. Probiotic activities of *Lactobacillus casei* rhamnosus: in vitro adhesion to intestinal cells and antimicrobial properties. *Res Microbiol*, 2001, 152: 167–73.
61. Silva M, Jacobus NV, Deneke C, Gorbach SL. Antimicrobial substance from a human *Lactobacillus* strain. *Antimicrob Agents Chemother*, 1987, 31: 1231.
62. Braat H, De Jong EC, Van den Brande JM et al. Dichotomy between *Lactobacillus rhamnosus* and *Klebsiella pneumoniae* on dendritic cell phenotype and function. *J Mol Med*, 2004, 82(3): 197–205.
63. Rinkinen M, Westermarck E, Salminen S, Ouwehand AC. Absence of host specificity for in vitro adhesion of probiotic lactic acid bacteria to intestinal mucus. *Vet Microbiol*, 2003, 97: 55–61.
64. Mitropoulou G, Nedovic V, Goya A, Kourkoutas Y. Immobilization Technologies in Probiotic Food Production. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2013, 15: 1–15. Article ID 716861, 15 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/716861>.
65. FAO/WHO. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Report of a joint FAO/WHO working group on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. Joint FAO/WHO Working Group Report on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. 2002.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Захарова Ирина Николаевна – профессор, д.м.н., заслуженный врач России, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО

Османов Исмаил Магомедович – 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, профессор кафедры госпитальной педиатрии № 1 ГБОУ ВПО РНИМУ им. И.И. Пирогова МЗ РФ

Бережная Ирина Владимировна – к.м.н., окружной детский гастроэнтеролог СЗАО г. Москвы, доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО

Кучина Анастасия Евгеньевна – аспирант кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ

Сазанова Юлия Олеговна – аспирант педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ

Кольцов Константин Анатольевич – кафедра педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ

Дедикова Ольга Валерьевна – кафедра педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ

Мартыненко Людмила Евгеньевна – кафедра педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ

И.Н. ЗАХАРОВА¹, И.В. БЕРЕЖНАЯ^{1,2}, Т.Н. САННИКОВА², Ж.Х. МАЛКАНДУЕВА³, А.Е. КУЧИНА^{1,3}, Ю.О. САЗАНОВА¹, О.В. ДЕДИКОВА¹, К.А. КОЛЬЦОВ¹¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва² Химкинская центральная клиническая больница, отделение педиатрии³ ГБУЗ МО «Красногорская городская больница №2, детская поликлиника №3»

КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ И ПРОБЛЕМЫ ЛАКТАЦИИ У ЖЕНЩИН

К сожалению, не каждая молочная железа функционирует в полном объеме, выполняя свою основную функцию – продукцию молока для кормления младенца. Чаще это связано с техническими ошибками при вскармливании ребенка, в результате чего могут появляться трещины, мацерация сосков, и женщины прекращают грудное вскармливание. Одна из наиболее частых проблем, встречающихся при естественном вскармливании, – лактостаз. В статье освещены вопросы физиологии лактации, обсуждаются проблемы, возникающие при лактации, факторы риска развития гипогалактии, а также приведены правила использования молокоотсосов для поддержания лактации.

Ключевые слова: дети, грудное молоко, лактация, проблемы, возникающие при лактации, лактостаз, кесарево сечение, грудное вскармливание.

I.N. ZAKHAROVA¹, I.V. BEREZHNYAYA^{1,2}, T.N. SANNIKOVA², Z.H. MALKANDUEVA³, A.E. KUCHINA^{1,3}, YU.O. SAZANOVA¹, O.V. DEDIKOVA¹, K.A. KOLTISOV¹¹ Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia² Khimki Central Clinical Hospital, Paediatrics Department, Khimki, Russia³ Krasnogorsk City Hospital No. 2, Children's Clinic No. 3, Krasnogorsk, Russia

CAESAREAN SECTION AND LACTATION PROBLEMS IN WOMEN

Unfortunately, not every mammary gland functions in full when fulfils its main function, which is milk production for infant feeding. Most often, the technical errors during breastfeeding the baby cause nipple cracks, maceration and women stop breastfeeding. Engorgement is one of the most common problems faced during natural breastfeeding. The article highlights the issues of the physiology of lactation, discusses the problems arising during lactation, the risk factors for the development of hypogalactia, and describes the rules for using breast pumps to maintain lactation.

Keywords: children, breast milk, lactation, problems arising during lactation, engorgement, cesarean section, breastfeeding.

В настоящее время, с учетом появления и внедрения в практику современных методов исследования, позволивших открыть новые компоненты грудного молока, интерес к его составу и влиянию на здоровье человека растет с каждым годом. К сожалению, не каждый ребенок имеет возможность получить грудное молоко в достаточном объеме. По данным ретроспективного опроса женщин о причинах раннего прекращения грудного вскармливания оказалось, что уже через 1–3 мес. две трети из них отказывались кормить младенца грудью. При этом 90% из них сразу после родов хотели сохранить грудное вскармливание до 1,5 года [1].

Проблема раннего перевода на искусственное вскармливание актуальна для многих стран, особенно индустриально развитых. Например, исследование, проведенное в США, в которое было включено 1799 беременных женщин, показало, что до родов большинство из них хотели кормить младенцев грудью в течение продолжительного времени, однако только 34% кормили до 3 мес. и только 9% – до 6 мес. В группе грудного вскармливания до 3 мес. около половины женщин (46%) оценивали исключительно грудное вскармливание как необходимое и очень ценное, что позволяло сохранить его до 6 мес. [2].

Самые частые причины отказа матери от грудного кормления в России – это трещины и мацерация сосков, лактостаз, усталость матери. Американская ассоциация педиатров указывает на несколько других аспектов ран-

него прекращения грудного вскармливания в США. Первый – недостаточное внимание государства к проблеме раннего отказа от грудного вскармливания в качестве проблемы общественного здравоохранения [3]. Второй – недооценка обществом важности продолжительности исключительно грудного вскармливания [4, 5]. Третий – неадекватные исследования, касающиеся исключительно грудного вскармливания, в США [6].

Как видно из отчета Федеральной службы государственной статистики России, количество младенцев, получающих естественное вскармливание на первом году жизни, к сожалению, не растет (*рис.*). В Российской Федерации за последние 20 лет грудное вскармливание до 6 мес. жизни получают менее 50% младенцев, а это самый важный возрастной период для формирования здоровья ребенка.

КЛЮЧЕВЫЕ АСПЕКТЫ НЕОБХОДИМОСТИ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

А.

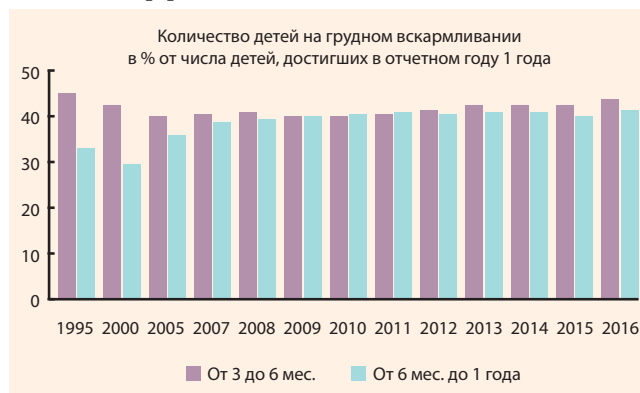
1. Продолжительность грудного вскармливания прямо пропорциональна частоте инфекционной патологии у младенцев, в т. ч. и в отдаленной перспективе. В систематических обзорах показаны более низкая инфекционная заболеваемость и смертность у детей, длительно вскармливаемых грудью.

2. Естественное вскармливание оказывает благотворное влияние на развитие жевательного аппарата ротовой полости, прикуса, что в дальнейшем способствует формированию речи.
3. Более короткие периоды грудного вскармливания негативно влияют на интеллект младенца, что имеет тенденцию к сохранению в течение всей жизни.
4. Естественное вскармливание оказывает влияние на метаболизм младенца, короткая его продолжительность способствует развитию ожирения в дальнейшем.
- Б. Доказано, что продолжительное грудное вскармливание обладает протективным эффектом в плане защиты женщин от рака молочной железы, яичников, увеличивает интервал между последующими родами, снижает риск развития сахарного диабета 2-го типа.
- В. В странах со стабильной экономикой и развитой индустрией продолжительность грудного вскармливания значительно меньше, чем в слаборазвитых странах и в странах со средним экономическим уровнем. Однако, по данным систематического обзора, показано, что только 37% детей получают исключительно грудное вскармливание до 6 мес. даже в странах с низким и средним уровнем доходов.
- Г. Соблюдение рекомендаций ВОЗ по грудному вскармливанию может предотвратить детскую смертность примерно в 823 тыс. случаев и смертельные исходы от рака молочной железы у 20 тыс. женщин.
- Д. Новые методы исследования состава грудного молока и его микробиома доказывают, что грудное молоко можно расценивать как персонализированное питание для вскармливания конкретной матерью конкретного младенца.
- Е. На сегодняшний день содействие грудному вскармливанию во всех странах мира может способствовать увеличению продолжительности жизни и снижению заболеваемости, что значительно уменьшит экономические издержки для здравоохранения.

Количество младенцев, получающих естественное вскармливание на первом году жизни, к сожалению, не растет. В Российской Федерации за последние 20 лет грудное вскармливание до 6 мес. жизни получают менее 50% младенцев, а это самый важный возрастной период для формирования здоровья ребенка

Известно, что частота респираторных и аллергических заболеваний значимо выше у детей, не получавших грудное молоко с рождения или получавших непродолжительно, что способствует развитию хронических заболеваний, приводит к значительным экономическим издержкам [8]. В исследовании И.П. Матвеевой с соавт. (2016) показано, что младенцы, получавшие искусственное вскармливание обычной молочной формулой, достоверно чаще страдали респираторными инфекциями, осложненными острым бронхитом, отитом, а также инфекцией мочевых путей, по сравнению с группой младенцев,

Рисунок. Частота грудного вскармливания в России за 20 лет по данным Федеральной службы государственной статистики [7]



вскармливаемых грудью [9, 10]. В США подсчитали, что если 90% женщин будут придерживаться рекомендаций ВОЗ по исключительно грудному вскармливанию ребенка до 6 мес., то страна сэкономит около 13 млрд долл. на нужды здравоохранения в год и спасет 911 младенческих жизней [11].

Банки грудного молока начали создавать еще в прошлом веке. Например, в Норвегии в 1992 г. больницы платили по 50 долл. за 1 л грудного молока и собрали 8,2 млн л ценой 410 млн долл. за 1 год. То есть уже 30 лет назад отношение к грудному вскармливанию в мире кардинально изменилось, начались серьезные исследования не только его состава, но и влияния продолжительности естественного вскармливания на здоровье поколений в дальнейшем. В США в 2010 г. банки грудного молока платили 3–5 долл. за 30 мл грудного молока [12].

По сравнению с прошлым веком изменились и рекомендации по грудному вскармливанию. Так, эксперты ВОЗ рекомендуют не только обязательно приложить младенца к груди на родовом столе, но и продолжать грудное вскармливание после 6 мес., вплоть до 2 лет [13]. В исследованиях, проведенных М.Т. Perrin с соавт. (2016) из Университета Северной Каролины, продемонстрировано, что вскармливание ребенка грудным молоком на втором году жизни вовсе не является «вредной привычкой» малыша. Результаты исследований показывают, что «старое» молоко не уступает по своей пользе и ценности более «молодому». Доказано, что грудное молоко женщин на сроках с 11-го по 17-й мес. лактации более богато белком, лактоферрином, лизоцимом, иммуноглобулином А, натрием, олигосахаридами по сравнению с молоком в более ранние сроки [14]. Это подтверждают результаты ранее проведенных исследований, свидетельствующих о том, что грудное молоко «подстраивается» под потребности растущего ребенка [10].

На сегодняшний день очень мало данных о влиянии продолжительного (более 1,5 года) грудного вскармливания на состояние здоровья детей. В базе данных Medline найдено только 7 статей на эту тему, авторы 5 из них – из развивающихся стран, и только в 2-х проведена оценка

Таблица 1. Состав грудного молока в сроке лактации 12–23 месяца

Ингредиенты	448 мл грудного молока* обеспечивают суточную потребность
Белок	43%
Кальций	36%
Витамин А	75%
Фолиевая кислота	76%
Витамин В ₁₂	94%
Витамин С	60%

*Энергетическая ценность 448 мл грудного молока в сроке лактации 12–23 мес. составляет 29% суточной потребности.

состава грудного молока у женщин, кормивших детей более 1,5 года [15]. В работах показано, что всего 448 мл грудного молока на сроке лактации 12–23 мес. обеспечивают суточную потребность ребенка в энергии на 30%, в белке – более чем на 40% (табл. 1) [15, 16]. В некоторых исследованиях указано, что энергетические потребности ребенка покрываются за счет молочного жира, доля которого достигает 28% [15]. Долгосрочные эффекты такого высокого потребления жиров не изучались, как и их качественный состав. Известно, что в грудном молоке по сравнению с детской смесью намного больше холестерина и насыщенных жиров [17].

В медицинской литературе немало работ, посвященных вопросам лактации и факторам, влияющим на здоровье младенца. Большинство из них освещают социальные вопросы, психологический настрой, готовность женщины к материнству, основываясь на работах И.А. Аршавского о доминанте лактации [18]. Анкетирование 700 женщин с целью выяснения причин, почему не всегда эффективна главная функция молочных желез – лактация, показало, что участницы опроса придавали большое значение поддержке семьи, необходимости рационального питания, правильному и частому прикладыванию ребенка к груди и даже сцеживанию грудного молока, а вот интерес женщин к вопросам физиологии лактации невелик [1]. Между тем недостаточная осведомленность или нежелание получения знаний о пользе грудного молока, способах

поддержания лактации и ухода за молочной железой – одно из препятствий на пути к здоровому вскармливанию [19]. К сожалению, в некоторых женских консультациях школы матерей проводятся формально, получаемая информация недостаточна, что заставляет будущих мам получать недостоверную информацию из Интернета. До 1960-х гг. женщины с недостаточным образованием и низким уровнем доходов имели большее желание кормить младенца грудью как можно дольше. Однако сегодня в исследованиях показано, что образованность и высокие цифры коэффициента интеллекта IQ матери также повышают шансы малыша на естественное вскармливание, т. к. эти женщины выбирают научную информацию, а не форумы [20–21]. Авторы делают выводы, что длительное грудное вскармливание младенца способствует в дальнейшем большим успехам в обучении и финансовой независимости в старшем возрасте [22, 23]. В некоторых работах показано, что продолжительное грудное вскармливание формирует челюстно-лицевой аппарат и правильный прикус не только у ребенка с молочными зубами, но и сохраняет эту тенденцию у взрослых. Однако в других работах показано, что грудное вскармливание более 12 мес. и ночное кормление ассоциированы с 2–3-кратным увеличением риска кариеса, возможно, из-за нарушения гигиены полости рта [24].

ФИЗИОЛОГИЯ ЛАКТАЦИИ

Лактация включает несколько стадий: маммогенез, первую и вторую стадии лактогенеза и галактопоз, которые имеют многоступенчатую гормональную регуляцию [19, 25]. Лактогенез и галактопоз являются неотъемлемой частью процесса завершения дифференцировки тканей молочной железы. А значит, продукция молока необходима женщине не меньше, чем ребенку! Молочная железа во время беременности подвергается структурно-функциональным изменениям: в I триместре формируется дольчато-ячеистая структура, а в середине II триместра стартует **первая стадия лактогенеза**, когда эпителиоциты альвеол трансформируются в лактоциты и начинается продукция молозива (табл. 2) [19].

Понятно, что становление лактационной функции у женщин зависит не только от сформированной доминанты лактации, но и от нормального течения беременности

Таблица 2. Физиологические основы лактации [19]

	Первая стадия лактогенеза	Вторая стадия лактогенеза	Галактопоз
Продолжительность	С середины II триместра до 2–3-го дня после родов	Во время родов – до 7–8-го дня после родов	С 7–8-го дня после родов до involуции лактации
Значение	Стартует секреция молозива	Выработка и выделение молока	Установившаяся лактация
Основные этапы	- Дифференцировка эпителиоцитов в лактоциты, секретирующие молозиво - Кортизол (гормон стресса), выделяемый при физиологических родах, способствует образованию рецепторов пролактина в молочной железе	- Отделение плаценты ведет к резкому падению в крови уровня прогестерона и эстрогенов - Выброс пролактина - Контакт «кожа с кожей» – переключение эндокринной регуляции на аутокринную	Характеризуется аутокринной регуляцией («по надобности») и рефлексным механизмом выделения молока

и родов. Экстрагенитальная патология, патологические роды, роды путем кесарева сечения могут способствовать угнетению лактационной функции. Так, одним из наиболее частых осложнений беременности является гестоз. По данным Росстата, в 2016 г. 8,4% рожениц имели гестоз, проявлявшийся отеками, артериальной гипертензией и протеинурией [26]. Тяжесть гестоза коррелирует с недостаточной суточной секрецией грудного молока, малой выработкой гипофизарных гормонов (окситоцина и пролактина), что способствует снижению лактации. Показано, что у женщин, перенесших тяжелый гестоз, уровень пролактина к 6-му дню после родов на 72,6% ниже, чем у родильниц с нормально протекавшей беременностью и физиологическими родами [27]. У женщин после планового кесарева сечения отмечаются выраженные нарушения эндокринной регуляции лактации, секреции и выделения молока, что усугубляется в случаях, если беременность протекала с гестозом [28]. Плановое кесарево сечение не способствует нормальному физиологическому стрессу матери и ребенка, который необходим для адаптации к новым условиям существования. По данным В.Е. Радзинского (2017), имеет место прямо пропорциональная зависимость вероятности и продолжительности исключительно грудного вскармливания от момента контакта младенца с матерью сразу после рождения [19]. Известно, что для младенца запах околоплодных вод и запах молозива идентичны. Поэтому прикладывание малыша к груди матери на родовом столе необходимо не только с физиологической, но и с психологической точки зрения [26]. По данным систематического обзора исследований, проведенных в 33 странах мира, прослеживается прямая связь между плановыми оперативными родами и коротким периодом грудного вскармливания (табл. 3) [30].

Известно, что для младенца запах околоплодных вод и запах молозива идентичны. Поэтому прикладывание малыша к груди матери на родовом столе необходимо не только с физиологической, но и с психологической точки зрения

На сегодняшний день значительно расширены показания к проведению планового кесарева сечения, частота его проведения растет, операции проводятся не только по медицинским показаниям, но и по желанию матери. Например, в некоторых странах Латинской Америки на долю кесарева сечения приходится до 56% родов [33]. В России, по данным Росстата, имеет место рост частоты кесарева сечения – с 17,9% в 2005 г. до 28% к 2016 г. [26].

Как сохранить лактацию? На сегодняшний день, несмотря на обилие информации, все женщины нуждаются в поддержке и обучении навыкам ухода за младенцем и грудного вскармливания. Особенно это важно после планового родоразрешения, т. к. именно эта группа родильниц не имеет достаточной физиологической и психологической мотивации к грудному вскармливанию. Консультирование женщин по вопросам питания, грудного

Таблица 3. Влияние планового кесарева сечения на становление лактации

Отсутствует физиологический процесс отслоения плаценты	Торможение выработки молока – удлинение сроков становления лактации
Зачастую невозможен контакт матери и ребенка сразу после родов (прикладывание новорожденного к груди)	Угнетение окситоцинового рефлекса при отсутствии сосания
Эпидуральная анестезия	Угнетение синтеза окситоцина после родов [31]
Высокий уровень кортизола (гормон стресса) в ответ на оперативное вмешательство	Торможение наступления второй стадии лактогенеза [19]
Низкий сосательный рефлекс у детей, рожденных путем кесарева сечения	Удлинение срока становления лактационной функции и сокращение длительности лактации [32]

го вскармливания, назначение препаратов для стимуляции лактации, физиолечение снижают частоту случаев гипогалактии у женщин после планового кесарева сечения. Двухлетнее исследование, проведенное учеными из Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино показало, что реабилитация и диспансеризация женщин после абдоминального родоразрешения снижают число осложнений и отказ от грудного вскармливания на 4,34% против 12,5% в группе контроля [34].

Очень важно прикладывать ребенка к груди правильно:

- поза во время кормления должна быть удобна как для матери, так и для ребенка;
- туловище и голова ребенка должны быть в одной плоскости;
- рот ребенка должен быть широко открыт для захвата не только соска, но и ареолы, важно следить за тем, чтобы ребенок захватывал сосок со стороны подбородка больше, чем со стороны носа [19, 35].

Обучение женщины технике грудного вскармливания профилактирует лактостаз и образование трещин сосков, т. е. позволяет избежать воспаления и условий для развития мастита. Обеспечить хороший отток молока при лактостазе можно, принимая различные позы во время кормления ребенка, что улучшает отток молока в верхней и/или нижней долях молочной железы. Одним из эффективных средств борьбы с лактостазом является массаж (легкий перед кормлением или терапевтический), который также обеспечит хороший отток молока и лимфодренаж. Ученые из Китая в исследовании показали достоверное положительное действие массажа молочной железы у 80 женщин после кесарева сечения на выработку пролактина: $195,9 \pm 78,5$ мкг/л против $128,8 \pm 40,6$ мкг/л ($p = 0,007$). Сцеживание грудного молока после кормления – также эффективное средство борьбы с лактационным маститом [19, 36].

Сцеживание – самый простой и издревле известный способ профилактики лактостаза и сохранения лактации.

Таблица 4. Основные рекомендации по поддержанию грудного вскармливания

Факторы	Влияние на лактацию	Примечание
Течение беременности	Гестоз I и II триместров беременности. Тяжесть его прямо пропорциональна гипогалактии. Уже в I триместре образуется дольчато-ячеистая структура, в середине II триместра стартует первая стадия лактогенеза, когда эпителиоциты альвеол трансформируются в лактоциты и начинается продукция молозива [19, 46]	Тяжелый гестоз снижает уровень пролактина у женщин к 6-му дню после родов на 72,6% по сравнению с таковым у женщин с нормально протекавшими физиологическими родами [26, 27]
Плановое кесарево сечение	Отсутствие физиологического стресса матери и ребенка, нарушение адаптации [19]	
Меры профилактики гипогалактии		
Раннее прикладывание младенца к груди (на родовом столе)	Известно, что для младенца запах околоплодных вод и запах молозива идентичны. Поэтому прикладывание малыша к груди матери на родовом столе необходимо не только с физиологической, но и с психологической точки зрения [29]	По данным В.Е. Радзинского (2017), имеет место прямо пропорциональная зависимость вероятности и длительности исключительно грудного вскармливания от длительности контакта младенца с матерью сразу после рождения [19]
Массаж молочной железы	Массаж (легкий перед кормлением или терапевтический), который обеспечит хороший отток молока и лимфодренаж	Ученые из Китая в исследовании показали достоверный положительный эффект массажа молочной железы у 80 женщин после кесарева сечения на выработку пролактина: $195,9 \pm 78,5$ мкг/л против $128,8 \pm 40,6$ мкг/л ($p = 0,007$). Сцеживание грудного молока после кормления – также эффективное средство борьбы с лактационным маститом [36]
Позы при вскармливании младенца для уменьшения лактостаза	Обеспечить хороший отток молока при лактостазе можно различными позами во время кормления ребенка	Поза «валетом» («69») поможет при застойных явлениях в верхних долях молочной железы. Поза «футбольный мяч», когда ребенок расположен под мышкой у матери головой вперед, устранист застой молока в добавочных долях железы и хороша для женщин после оперативных родов, т. к. исключено давление на брюшную стенку [19]
Психологическая поддержка	Недостаточная самооценка матери, особенно при преждевременных родах, чувство вины. Дополнительное сцеживание молока приводит к улучшению психологического состояния матери [47]	Школы поддержки грудного вскармливания, использование современных молокоотсосов, семейный психолог помогают не только сохранить грудное молоко, но и улучшить климат в семье [10]

Оно особенно важно при ослабленном сосании младенца или невозможности совместного пребывания в палате матери и ребенка, особенно в группах риска [37]. Ручной способ сцеживания не всегда удобен и далек от физиологии молоковыведения. Ученые в течение десятилетий изучали физиологию и совершенствовали методики массажа и ручного сцеживания. После появления механических приспособлений для сцеживания грудного молока возникло множество споров о том, что эффективнее для лактации и безопаснее для молочной железы. Одно из исследований показало, что у матерей, родивших раньше срока, но рано начавших сцеживание с частотой не менее 6 раз в сутки, объем грудного молока был значительно больше, чем при сцеживании менее 6 раз в сутки. Авторы отмечают, что осложнений меньше, а объем молока больше при использовании механического молокоотсоса, чем при ручном сцеживании, при равных количествах сцеживания в сутки [38].

Впервые молокоотсос запатентован О.Н. Нидхамом в США в 1854 г., через 9 лет в России Л.О. Колбин предложил свой вариант молокоотсоса. Только в 1920 г. был запатентован и стал применяться механический молокоотсос, изобретенный Э. Ласкером. А в середине XX в. появились стационарные молокоотсосы, что позволило уже на самых ранних этапах после родов использовать их для сохранения лактации [39]. Наибольший интерес к молокоотсосам пришелся на вторую половину XX в. Используя аппараты, учитывающие амплитудные и временные соотношения

стимулов вакуума и сжатия, датчики давления, пневмометры, ученые пришли к выводу, что воздействие ребенка на ареолу периодически и характеризуется разным уровнем давления и, соответственно, количеством выделенного молока. Период состоит из пиков (тактильное сжатие) и пауз, при этом в первые 4–5 мин сосания количество пиков превышает количество пауз, в дальнейшем их отношение меняется [40, 41]. В XXI в. была сформирована математическая модель сосания [42]. Это помогло не только создать правильный физиологичный режим для моделирования физиологии сосания при использовании молокоотсоса, но и продумать особенности сосок для детей на искусственном вскармливании. В исследованиях показано, что у детей на искусственном вскармливании в 15% случаев чаще формируются зубочелюстные аномалии. Это еще раз подчеркивает важность того, что именно сосание младенцем груди формирует соматическое и психологическое здоровье ребенка [42].

Данные, полученные учеными при изучении механики процесса выделения молока, соответствуют процессу гормональной регуляции – «окситоциновому рефлексу», т. е. пик скорости выделения молока соответствует выбросу окситоцина в кровь кормящей матери, а значит, молокоотсосы формируют полноценные рефлексы молокоотдачи [40, 43]. Дальнейшее изучение силы давления (вакуума) для эффективного сцеживания молока привело к созданию электрических аппаратов с возможностью самостоя-

тельной регулировки силы давления, комфортной для каждой матери индивидуально. При этом комфортная сила давления при 15-минутном сцеживании соответствовала большому объему молока и его большей жирности [44]. Среди современных молокоотсосов хотелось бы отметить электронные молокоотсосы для стационарного применения (например, Symphony (Medela)). Раннее начало использования молокоотсоса, особенно у женщин из группы риска (плановое кесарево сечение, роды раньше срока, патологическая беременность и др.), способны «запустить» лактацию. Клинические молокоотсосы Medela обладают особой программой поддержки, имитируя особый ритм сосания младенца в первые дни после родов. Это достигается за счет комбинации из разных режимов стимуляции с высокой цикличностью и низким уровнем вакуума. Опорожнение молокоотсосом молочной железы при отсутствии возможности у ребенка сосать грудь сразу после рождения (отлучение от матери, вялое сосание) способствует запуску второй стадии лактогенеза. Молокоотсос Symphony максимально физиологичен, учитывает ритмы сосания и режимы стимуляции, а двойное сцеживание увеличивает объем выделенного молока на 18% [45].

Для современной женщины, имеющей плотный рабочий график, насыщенную общественную жизнь, беременность, роды, особенно преждевременные и/или оперативные, являются серьезным стрессом, и не все женщины к этому готовы. Поэтому рекомендации по поддержке грудного вскармливания включают не только советы по

подготовке молочной железы к физиологическим трудностям, обучение технике правильного прикладывания ребенка к груди, информацию о способах профилактики трудностей лактации, но и серьезную психологическую поддержку семьи (табл. 4). Для беременных женщин важно проводить разъяснения и подчеркивать важность родов естественным путем, а не путем кесарева сечения, кажущегося «более удобным и безболезненным». Убедить мать на первом патронаже кормить ребенка грудью – первый шаг врача-педиатра к профилактике детской заболеваемости и смертности. Это путь к сокращению затрат на медицинское обеспечение, а значит, и к экономическому благосостоянию государства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Грудное молоко – незаменимая «живая ткань» для вскармливания младенца и формирования его здоровья в будущем. Многочисленные исследования показали, что, несмотря на новейшие технологии в пищевой отрасли, воссоздать полный аналог грудного молока невозможно. Меры профилактики должны применяться уже на этапе планирования беременности, т. к. патологически протекающая беременность является значимым фактором риска гипогалактии. Сразу после рождения малыша необходимо использовать весь арсенал средств для стимуляции лактации и обучения молодой матери правильному прикладыванию к груди, для ухода за грудью, сохранения

medela
материнское молоко –
ежедневное счастье

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



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 25.08.16.
Информация только для сотрудников системы здравоохранения. Реклама

www.medela.ru

грудного вскармливания как можно дольше. Одним из профилактических средств на самых ранних этапах является использование молокоотсосов, в первые дни после родов – стационарных, далее – индивидуальных портативных. Обучение молодой матери использованию молокоотсоса в роддоме поможет ей справиться с этим в домашних условиях, окажет незаменимую помощь в сохранении грудного вскармливания и позволит избежать осложнений, связанных с лактостазом и маститом.

Основные рекомендации по поддержке грудного вскармливания:

1. Психологическая поддержка молодой матери семьей и родовспомогательными учреждениями.
2. Раннее прикладывание ребенка к груди (на родовом столе).

3. Совместное пребывание матери и ребенка в послеродовом отделении.
4. Правильное прикладывание ребенка к груди, что позволит избежать появления трещин и лактостаза.
5. Кормление по требованию, в т. ч. ночные кормления.
6. Массаж молочной железы, который можно рекомендовать уже через 2 ч после операции (повторить через 12, 24, 48, 72 ч после родов).
7. Сцеживание грудного молока позволит инициировать, поддержать и пролонгировать лактацию.
8. Единственный возможный путь естественного вскармливания – вскармливание ребенка грудью матери.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Строева Л.Е., Мозжухина Л.И., Калгина С.Е., Ратынская Н.В., Горячева Н.Ю. Почему не всегда эффективна главная функция молочных желез – лактация (анализ результатов анкетирования 744 кормящих грудью матерей). II Национальный конгресс «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению», 11–13 мая 2017 года, Москва. *Исследования и практика в медицине*, 2017, 2: 87. /Stroeva LE, Mozhukhina LI, Kalgina SE, Ratynskaya NV, Goryacheva NYu. Why the main function of the mammary glands - lactation is not always effective (outcome analysis of the questionnaire survey of 744 breastfeeding mothers). The 2nd National Congress "Oncology of the reproductive organs: from prevention and early detection to effective treatment", May 11–13, 2017, Moscow. *Issledovaniya i Praktika v Meditsine*, 2017, 2: 87.
2. Nnebe-Agumadu UH, Racine EF, Laditka SB, Coffman MJ. Associations between perceived value of exclusive breastfeeding among pregnant women in the United States and exclusive breastfeeding to three and six months postpartum: a prospective study. *International Breastfeeding Journal*, 2016, 11: 8. <https://doi.org/10.1186/s13006-016-0065-x>.
3. CDC. Progress in increasing breastfeeding and reducing racial/ethnic differences - united states, 2000–2008 births. *Morbidity Mortal Week Report*, 2013, 62(5): 77–80.
4. Bai YK, Middlestadt SE, Joanne Peng CY, Fly AD. Psychosocial factors underlying the mother's decision to continue exclusive breastfeeding for 6 months: an elicitation study. *J Hum Nutr Diet*, 2009, 22(2): 134–140.
5. Labbok M, Taylor E. Achieving exclusive breastfeeding in the United States: findings and recommendations. Washington DC, United States: United States Breastfeeding Committee, 2008.
6. Baker S, Claeson M, Schultink W. Inside the politics of breastfeeding promotion. *Impatient Optimists*, 2014. Available at <http://www.impatientoptimists.org/Posts/2014/02/Inside-the-Politics-of-Breastfeeding-Promotion#>. Accessed 14 March 2015.
7. Федеральная служба государственной статистики, /Federal State Statistics Service http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/#.
8. Victora CG, Aluísio JD, Barros AJD, França GVA et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet*, 2016, 387: 475–490.
9. Матвеева Е.В., Легонькова Т.И., Войтенкова О.В., Штыкова О.Н. Влияние различных видов вскармливания на соматическую и инфекционную заболеваемость детей первого года жизни. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*, 2016, 15(2): 32–35. /Matveeva EV, Legonkova TI, Voitenkova OV, Shtykova ON. The impact of different types of feeding on the somatic and infectious morbidity of infants. *Vestnik Smolenskoj Gosudarstvennoy Meditsinskoy Akademii*, 2016, 15 (2): 32–35.
10. Захарова И.Н., Османов И.М., Мачнева Е.Б., Бережная И.В., Колцов К.А., Дедикова О.В., Кучина А.Е., Сазанова Ю.О., Мартыненко Л.Е. История грудного вскармливания: что препятствовало естественному способу питания младенцев от древних времен до современности? *Медицинский совет*, 2018, 11: 18–26. /Zakharova IN, Osmanov IM, Machneva EB, Berezhnaya IV, Koltsov KA, Dedikova OV, Kuchina AE, Sazanova YuO, Martynenko LE. The history of breastfeeding: what were the barriers to the natural way of feeding babies from ancient times to the modern era? *Meditsinsky Sovet*, 2018, 11: 18–26.
11. Bartick M, Reinhold A. The burden of suboptimal breastfeeding in the United States: a pediatric cost analysis. *Pediatrics*, 2010, 125(5): 1048–1056.
12. <http://mothering.com/peggyomara/breastfeeding-2/the-economic-value-of-breast-milk>.
13. <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/infant-and-young-child-feeding>.
14. Perrin MT, Fogleman AD et al. A longitudinal study of human milk composition in the second year postpartum: implications for human milk banking. *Maternal and Child Nutrition*, 2016, 13. <http://dx.doi.org/10.1111/mcn.12239>.
15. Mandel D, Lubetzky R, Dollberg S, Barak S, Mimouni FB. Fat and Energy Contents of Expressed Human Breast Milk in Prolonged Lactation. *Pediatrics*, 2005, 116(3): 432–435.
16. Dewey KG, Finley DA, Lönnerdal B. Breast milk volume and composition during late lactation (7–20 months). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1984, 3(5): 713–720.
17. Giovannini M, Agostoni C, Riva E. Fat needs of term infants and fat content of milk formulae. *Acta Paediatr. Suppl.*, 1994, 402: 59–62.
18. Гмошинская М.В. Факторы, влияющие на лактацию. *Вопросы современной педиатрии*, 2013, 12(2): 139–141. /Gmoshinskaya MV. Factors influencing lactation. *Voprosy Sovremennoy Peditrii*, 2013, 12 (2): 139–141.
19. Радзинский В.Е. Медицина молочной железы и гинекологические болезни. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медиабюро StatusPraesens, 2017. 352 с. /Radzinsky VE. Breast medicine and gynecological diseases. 2nd ed., updated and enlarged. M.: Mediabureau StatusPraesens, 2017. 352 p.
20. Batty GD, Der G, Macintyre S, Deary I. Does IQ explain socioeconomic inequalities in health? Evidence from a population based cohort study in the west of Scotland. *BMJ*, 2006, 332(7541): 580–584. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.38723.660637.AE>.
21. Rollins NC et al. Lancet Breastfeeding Series: Why invest, and what it will take to improve breastfeeding practices in less than a generation. *Lancet*, 2016, 387: 491–504.
22. Kim JJ, Kim BN et al. Breastfeeding is associated with enhanced learning abilities in school-aged children. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*, 2017, 11: 36. doi: 10.1186/s13034-017-0169-0.
23. Victora CG, Horta BL, de Mola CL, Quevedo L, Pinheiro RT, Gigante DP, et al. Association between breastfeeding and intelligence, educational attainment, and income at 30 years of age: a prospective birth cohort study from Brazil. *Lancet Glob Health*, 2015, 3(4): 199–205.
24. Victora CG, Bahl R, Barros AJD, França GVA, Horton S, Krasevec J, Rollins NC. Breastfeeding in the 21st century: Epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *The Lancet*, 2016, 387(10017): 475–490. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01024-7.
25. Юрьев В.В. Пропедевтика детских болезней: учебник. Под ред. В.В. Юрьева, М.М. Хомича. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 720 с. /Yuryev VV. Propedeutics of childhood diseases: a guidebook. Under the editorship of Yuriev VV, Khomich MM. M.: GEOTAR-Media, 2012. 720 p.
26. Оксенойт Г.К., Никитина С.Ю., Агеева Л.И., Александрова Г.А., Зайченко Н.М., Кириллова Г.Н., Леонов С.А., Огрызко Е.В., Титова И.А., Харькова Т.Л., Чумарина В.Ж., Шубочкина Е.М.

- Здравоохранение в России. 2017: Стат. сб. Росстат. М., 2017. 170 с. /Okenoyt GK, Nikitina SYu, Ageeva LI, Aleksandrova GA. Zaichenko NM., Kirillova GN, Leonov SA, Ogrzyko EV, Titova IA, Kharkova TL, Chumarina VZh, Shubochkina EM. Health care in Russia. 2017: Stat. col. of Rosstat. M., 2017. 170 p.
27. Гутикова Л.В. Гормональная регуляция лактации у родильниц, перенесших гестоз. *Журнал Гродненского государственного университета*, 2010, 1(29): 68–69. /Gutikova LV. Hormonal regulation of lactation in puerperas, who have had preeclampsia. *Zhurnal Grodnenskogo Gosudarstvennogo Universiteta*, 2010, 1 (29): 68–69.
28. Алиева Д.Х. Особенности лактации у родильниц после оперативного родоразрешения на фоне гестоза. *Уральский медицинский журнал*, 2007, 7: 109–112. /Aliyev DA. Features of lactation in puerperas after operative delivery against the background of preeclampsia. *Uralsky Meditsinsky Zhurnal*, 2007, 7: 109–112.
29. Тутельян В.А., Конь И.Я. Детское питание: Руководство для врачей 4-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство, 2017. 784 с. /Tutelyan VA, Kon IYa. Baby food: a guide for practitioners 4th ed., updated and enlarged. M.: Medical Information Agency, 2017. 784 p.
30. Prior E, Santhakumaran S, Gale C, Philipps LH, Modi N, Hyde MJ. Breastfeeding after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis of world literature. *Am J Clin Nutr*, 2012, 95(5): 1113–1135. doi: 10.3945/ajcn.111.030254.
31. Jonas W, Nissen E et al. Influence of oxytocin or epidural analgesia on personality profile in breastfeeding women: a comparative study. *Archives of Women's Mental Health*, 2008, 11(5–6): 335–345.
32. Zhang F, Yang Y, Bai T, Sun L, Sun M, Shi X, Zhu M, Ge M, Xia H. Effect of pumping pressure on onset of lactation after caesarean section: A randomized controlled study. *Matern Child Nutr*, 2018 Jan, 14(1). doi: 10.1111/mcn.12486. Epub 2017 Jul 27.
33. http://www.bbc.com/russian/science/2015/07/150721_c_sections_surgery_labour_vj.
34. Доджхоева М.Ф., Юлдошева М.У. Реабилитация и диспансеризация женщин после абдоминального родоразрешения. *Вестник Авиценны*, 2016, 2(67): 42–47. /Dodkheeva MF, Yuldosheva MU. Rehabilitation and prophylactic medical examination of women after abdominal delivery. *Vestnik Avitseny*, 2016, 2 (67): 42–47.
35. Захарова И.Н., Мачнева Е.Б. Грудное вскармливание: ответы на некоторые сложные вопросы кормящих женщин. *Медицинский совет*, 2017, 1: 60–65. /Zakharova IN, Machneva EB. Breastfeeding: answers to some difficult questions of breastfeeding women. *Meditsinsky Sovet*, 2017, 1: 60–65.
36. Chu JY, Zhang L, Zhang YJ, Yang MJ, Li XW, Sun LL. The effect of breast massage at different time in the early period after cesarean section. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*, 2017, 51(11): 1038–1040.
37. Грибакин С.Г., Лукоянова О.Л., Боровик Т.Э., Захарова И.Н., Скворцова В.А. Возможности сохранения лактации после преждевременных родов. *Вопросы современной педиатрии*, 2015, 14(5): 534–538. /Gribakin SG, Lukoyanova OL, Borovik TE, Zakharova IN, Skvortsova VA. The possibility of preserving lactation after preterm labour. *Voprosy Sovremennoy Pediatrii*, 2015, 14 (5): 534–538.
38. Hill PD, Aldag JC, Chatterton RT. Effects of pumping style on milk production in mothers of non-nursing preterm infants. *J Hum Lact*, 1999, 15(3): 209–216.
39. Лукоянова О.Л., Боровик Т.Э., Беляева И.А., Яцык Г.В. Применение современных технологических приемов для сохранения успешного грудного вскармливания. *Вопросы современной педиатрии*, 2012, 11(5): 113–117. /Lukoyanova OL, Borovik TE, Belyaev IA, Yatsyk GV. The use of modern technological methods to maintain successful breastfeeding. *Voprosy Sovremennoy Pediatrii*, 2012, 11 (5): 113–117.
40. Алексеев Н.П., Ярославский С.Н. и др. Роль вакуумных и тактильных стимулов в процессе выведения молока из молочной железы женщины. *Физиологический журнал им. И.М. Сеченова*, 1994, 80(9): 67–74. /Alekseev NP, Yaroslavsky SN, et al. The role of vacuum and tactile incentives in the process of removing milk from the mammary gland of women. *Fiziologicheskii Zhurnal im. I.M. Sechenova*, 1994, 80 (9): 67–74.
41. Талалаева Н.Е. Механизмы формирования рефлексов выведения молока у родильниц: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2001, 18. /Talalaeva NE. Mechanisms of formation of milk reflexes in puerperas: Author's abstract of PhD in medicine Dissertation. SPb, 2001, 18.
42. Булгакова М.И., Симановская Е.Ю., Няшин Ю.И., Тверье В.М. Биомеханика вскармливания детей раннего возраста. *Российский журнал биомеханики*, 2003, 7(4): 9–21. /Bulgakova MI, Simanovskaya EYu, Nyashin Yul, Tverye VM. Biomechanics of feeding young children. *Rossiyskiy Zhurnal Biomekhaniki*, 2003, 7 (4): 9–21.
43. McNeilly AS, Robinson JCA, et al. Release of oxytocin and prolactin in response to sucking. *Brit Med J*, 1983, 286: 257–259.
44. Kent JC, Hartmann PE et al. Importance of vacuum for breastmilk expression. *Breastfeeding Medicine*, 2008, 3 (1): 11. First presented (2004) at the 12th International conference of the International society for research in human milk and lactation. Cambridge, England.
45. Prime DK et al. Simultaneous breast expression in breastfeeding women is more efficacious than sequential breast expression. *Breastfeed Med*, 2012 Dec, 7(6): 442–447.
46. Агаркова Л.А., Габидулина Т.В., Габитова Н.А., Белова Н.Г. Влияние витаминно-минерального комплекса на становление лактации у женщин после физиологической и осложненной гестозом беременности. *Российский вестник акушера-гинеколога*, 2011, 5: 85–88. /Agarkova LA, Gabidulina TV, Gabitova NA, Belova NG. The effect of vitamin-mineral complex on the formation of milk in women after the physiological and gestosis-complicated pregnancy. *Rossiyskiy Vestnik Akushera-Ginekologa*, 2011, 5: 85–88.
47. Дуленков А.Б., Мухина Ю.Г., Потапова О.В., Грибакин С.Г. Особенности становления лактации у матерей после преждевременных родов. *Вопросы практической педиатрии*, 2011, 6(3): 64–69. /Dulenkov AB, Mukhina YuG, Potapova OV, Gribakin SG. Features of the formation of milk in mothers after preterm labor. *Voprosy Prakticheskoy Pediatrii*, 2011, 6 (3): 64–69.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Захарова Ирина Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач России, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, член исполкома Союза педиатров России, полный член EAACI, ESPGHAN, Москва, Россия

Бережная Ирина Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Санникова Туйаара Николаевна – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по детству и родовспоможению Химкинской центральной клинической больницы Московской области, Химки, Россия

Малкандуева Жанетта Хусейновна – заведующая детской поликлиникой № 3 Красногорской городской больницы № 2 Московской области, Красногорск, Россия

Кучина Анастасия Евгеньевна – аспирант кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Сазанова Юлия Олеговна – аспирант кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Дедикова Ольга Валерьевна – клинический ординатор кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Кольцов Константин Анатольевич – врач-педиатр, кафедра педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

ОЛИГОСАХАРИДЫ ГРУДНОГО МОЛОКА:

ЕЩЕ ОДИН ШАГ НА ПУТИ ПРИБЛИЖЕНИЯ ДЕТСКИХ МОЛОЧНЫХ СМЕСЕЙ К «ЗОЛОТОМУ СТАНДАРТУ» ВСКАРМЛИВАНИЯ РЕБЕНКА

Грудное молоко является «золотым стандартом» вскармливания детей первого года жизни. Уникальные его свойства обусловлены сбалансированным составом по основным макро- и микронутриентам, а также наличием целого комплекса функциональных компонентов, оказывающих разностороннее влияние на процессы постнатального созревания органов и тканей младенца. Большой интерес исследователей в настоящее время посвящен углеводной фракции, в частности олигосахаридам грудного молока (ОГМ), которые представляют собой третью по величине фракцию в составе женского молока, уступая по концентрации лишь жировому компоненту и лактозе. К основным ОГМ относятся фукозилированные молекулы – 2'-фукозиллактоза (2'-FL) и 3'-фукозиллактоза (3'-FL), лакто-N-фукопентаоза (LNFP I, II, III), а также некоторые нейтральные и кислые олигосахаридами. Результаты многочисленных лабораторных и клинических исследований показали, что ОГМ являются ключевыми нутриентами, способствующими становлению кишечной микробиоты младенца, обеспечивающими противомикробный и иммунологический эффект, участвующими в постнатальном формировании структур головного мозга. При невозможности грудного вскармливания молочная смесь является единственным источником олигосахаридов для младенцев. Введение в состав продуктов детского питания олигосахаридов грудного молока является важным этапом их адаптации и приближения по составу к «золотому стандарту» вскармливания.

Ключевые слова: грудное молоко, дети, младенцы, ранний возраст, вскармливание, пищевое программирование, детская молочная смесь, олигосахаридами грудного молока, 2'-фукозиллактоза (2'-FL), кишечная микробиота, пребиотическое действие, иммуномодулирующее действие, развитие центральной нервной системы.

I.N. ZAKHAROVA¹, Yu.A. DMITRIEVA¹, M.V. YAGODKIN²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education», Moscow

² Abbott Laboratories LLC

BREAST MILK OLIGOSACCHARIDES: ONE MORE STEP ON THE PATH TO MAKING INFANT FORMULAS MORE LIKE A «GOLD STANDARD» FOR INFANT FEEDING

Breast milk is the «gold standard» for infant feeding. Its unique properties are due to the balanced macro- and micro-nutrient composition and the presence of a whole range of functional components that have a multifaceted impact on the postnatal development of the baby's organs and tissues. The carbohydrate fraction is currently of great interest to the researchers. Particular attention is paid to the human milk oligosaccharides (HMO), which are the third largest component in human milk after fat component and lactose in concentration. The main HMOs are fucosylated molecules – 2'-fucosyllactose (2'-FL) and 3'-fucosyllactose (3'-FL), lacto-N-fucopentaose (LNFP I, II, III), as well as some neutral and acidic oligosaccharides. The numerous laboratory and clinical studies showed that HMOs are the key nutrients that contribute to the formation of the intestinal microbiota of the infant, provide an anti-infectious and immunological effect, and participate in the postnatal formation of brain structures. If breastfeeding is not possible, the milk formula is likely to be the sole source of oligosaccharides for infants. The introduction of breast milk oligosaccharides into the baby food composition is an important stage in adaptation of such foods and making those more like the «gold standard» of feeding in composition.

Keywords: breast milk, children, infants, early age, feeding, nutritional programming, infant formula, breast milk oligosaccharides, 2'-fucosyllactose (2'-FL), intestinal microbiota, prebiotic action, immunomodulatory effect, development of the central nervous system.

ВВЕДЕНИЕ

Вопросы оптимизации вскармливания детей раннего возраста остаются очень актуальными для отечественных и зарубежных исследователей. Концепция «пищевого программирования», согласно которой характер питания ребенка в первые годы жизни предопределяет особенности его метаболизма в последующем, до настоящего времени предъявляет особые требования к продуктам питания, предназначенным для младенцев. Если изначально основное внимание нутрициологов было направлено на разработку продуктов, способных оптимально обеспечить детей

основными макро- и микронутриентами, гарантируя нормальные темпы роста и профилактику дефицитных состояний, то за последние 20 лет взгляд на проблему вскармливания во многом изменился. Ведущую роль в этом отношении оказали результаты исследования состава и свойств грудного молока, являющегося безусловным «золотым стандартом» вскармливания ребенка первого года жизни.

РОЛЬ ОЛИГОСАХАРИДОВ ГРУДНОГО МОЛОКА

Состав грудного молока поистине уникален. Его ингредиенты не только способствуют оптимальному

физическому и нервно-психическому развитию младенца, но и оказывают влияние на процессы постнатальной дифференцировки тканей, формирование центральной нервной системы, слухового и зрительного анализатора, становление микрофлоры кишечника, регуляцию нормальных процессов метаболизма и профилактики ряда соматических и инфекционных заболеваний [1]. Ни одна современная молочная смесь не способна полностью воспроизвести уникальный состав грудного молока. Однако необходимость перевода на искусственное вскармливание младенцев, для которых продолжение грудного вскармливания невозможно, требует дальнейшего совершенствования производства продуктов и их максимального приближения к молоку кормящей женщины.

Особый интерес исследователей в настоящее время привлекает возможность оптимизации углеводного компонента молочных смесей за счет введения таких нутриентов, как олигосахариды грудного молока

Помимо адаптации современных молочных смесей по основным макронутриентам, приоритетным направлением при их производстве является обогащение функциональными компонентами, в отношении которых доказана способность благоприятно влиять на развитие ребенка и состояние его здоровья как в период вскармливания, так и на протяжении последующих лет жизни. Исследования, проведенные за последние десятилетия, убедительно показали значение таких компонентов, как нуклеотиды, длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты (ДЦПНЖК) и олигосахариды [1, 2]. Особый интерес исследователей в настоящее время привлекает возможность оптимизации углеводного компонента молочных смесей за счет введения таких нутриентов, как олигосахариды грудного молока (ОГМ).

История изучения олигосахаридов грудного молока насчитывает более 100 лет. Уже в конце XIX в. ученые отметили, что показатели младенческой смертности среди детей, находившихся на грудном вскармливании, были ниже, чем при вскармливании коровьим молоком. В это же время австрийский педиатр и микробиолог *Escherich* подтвердил влияние кишечной микробиоты на процесс пищеварения у младенцев [3]. Принимая во внимание результаты исследований, указавшие на зависимость здоровья ребенка первого года жизни как от возможности грудного вскармливания, так и от особенностей микробиоценоза, Mого и Tissier в 1900 г. независимо друг от друга доказали, что кишечная микробиота у детей, находящихся на естественном вскармливании, имеет принципиальные различия с таковой у младенцев, получающих смесь [3–5]. Определить компонент грудного молока, определяющий подобные различия, в начале XX в. не представлялось возможным, хотя высказывались предположения о наличии в женском молоке «кособого типа лактозы». Лишь 30 лет спустя, в 1930 г., Polonowski и

Lespagnol выделили из состава женского молока новую углеводную фракцию, назвав ее «gynolactose» [6]. Еще спустя 20 лет технологии позволили разделить эту фракцию на отдельные олигосахариды, положив основу для дальнейших фундаментальных и клинических исследований [7].

Олигосахариды представляют собой третью по величине фракцию в составе грудного молока, уступая лишь жировому компоненту и лактозе. В наибольшей концентрации ОГМ содержатся в молозиве и раннем молоке (20–25 г/л), снижаясь до уровня 5–15 г/л в составе зрелого молока [8]. В состав олигосахаридов грудного молока входят 5 моносахаридов: глюкоза, галактоза, N-ацетилглюкозамин, фукоза и сиаловая кислота (преимущественно в форме N-ацетилнейраминовой кислоты) [3]. Терминальный участок олигосахаридов грудного молока всегда представлен лактозой, что сохраняет возможность удлинения молекулы с помощью ферментов гликозилтрансфераз, а также дальнейшее усложнение структуры за счет процессов фукозилирования и сиалирования [3, 9]. К основным ОГМ относятся фукозилированные молекулы: 2'-фукозиллактоза (2'-FL) и 3'-фукозиллактоза (3'-FL), лакто-N-фукопентаоза (LNFP I, II, III), а также некоторые нейтральные и кислые ОГМ, представленные в *таблице 1*.

Состав олигосахаридов грудного молока зависит от секреторного статуса кормящей женщины, а также от присутствия в генотипе матери H-антигена и антигенов системы Lewis. Влияние указанных генетических факторов определяет профиль олигосахаридов грудного молока, специфичный для носителей той или иной группы крови. Объясняется это тем, что различные гликозилтрансферазы, катализирующие синтез ОГМ, кодируются генами, ответственными за синтез групповых антигенов крови [9].

Синтез олигосахаридов происходит исключительно в молочных железах кормящей женщины. Попадая в желудочно-кишечный тракт младенца, ОГМ сохраняют устойчивость к воздействию кислоты желудочного сока, ферментов поджелудочной железы и щеточной каймы энтероцитов, достигая толстой кишки практически в неизменном виде [11–13]. В просвете толстой кишки ОГМ подвергаются гидролизу под воздействием гликозидаз и ферментируются представителями кишечной микробиоты с образованием короткоцепочечных жирных кислот. Небольшая часть олигосахаридов всасывается в системную циркуляцию и экскретируется с мочой [13].

Таблица 1. Основные олигосахариды грудного молока [10]

Тип ОГМ	Основные представители
Фукозилированные	2'-фукозиллактоза, 3'-фукозиллактоза, лакто-N-фукопентаоза I, II и III
Нейтральные	лакто-N-тетраоза, лакто-N-неотетраоза, лакто-N-гексаоза
Кислые	3'-сиалиллактоза, 6'-сиалиллактоза

Выделение олигосахаридов из состава женского молока позволило идентифицировать составляющую так называемого бифидус-фактора, на существование которого указали исследования ученых начала XX в. [3]. Соответственно, на протяжении десятков лет основной функцией олигосахаридов грудного молока считалось их пребиотическое действие. В исследованиях *in-vitro* было доказано, что олигосахариды грудного молока способны избирательно стимулировать рост представителей кишечного микробиоценоза, включая *Bifidobacterium* (*Bifidobacterium longum* *subsp. infantis*) и *Bacteroides* (*Bacteroides fragilis* и *Bacteroides vulgatus*), при этом данные нутриенты не утилизируются такими видами, как *Clostridium*, *Staphylococcus* и *Enterobacter* [14, 15]. Сдерживание роста патогенов на фоне доминирования бифидобактерий в составе микробиоты осуществляется, с одной стороны, посредством конкуренции за пищевые субстраты, а с другой стороны, за счет продукции в процессе метаболизма олигосахаридов короткоцепочечных жирных кислот и других веществ, закисляющих среду в просвете кишечника и делающих ее непригодной для роста нежелательных видов [16].

Протективное влияние олигосахаридов грудного молока не ограничивается лишь их пребиотическим действием. Исследования, проведенные в начале XXI в., убедительно показали, что ОГМ могут препятствовать развитию инфекционных поражений ЖКТ, непосредственно связывая патогены в просвете кишечника [17, 18]. Большинству вирусов, бактерий и простейших требуется предварительная адгезия к слизистой кишечника для дальнейшей колонизации и инвазии. Процесс адгезии осуществляется за счет взаимодействия лектинов в структуре патогенов с гликанами на поверхности клеток кишечного эпителия. Некоторые олигосахариды грудного молока, вследствие сходства структуры, способны выступать в качестве растворимых рецепторов патогенов, связывая последние и препятствуя дальнейшему процессу адгезии и колонизации [19]. Наиболее убедительные данные, касающиеся антиадгезивного эффекта олигосахаридов грудного молока, получены в отношении *Campylobacter jejuni* [20, 21]. Данный патоген связывается с эпителиальными клетками кишечника посредством Н-антигена 2 типа, представляющего собой α 1-2-фуколизированные гликаны. В исследовании на мышах было продемонстрировано, что добавление α 1-2-фуколизированных ОГМ блокирует связывание *C. jejuni* с культивированными клетками кишечного эпителия и препятствует их колонизации патогеном. Протективное влияние α 1-2-фуколизированных ОГМ в отношении кампилобактер-ассоциированной диареи было подтверждено в проспективном исследовании с включением 100 пар «младенец – мать» [20]. Исследователи показали, что заболевание достоверно реже развивалось у младенцев, молоко матерей которых содержало в высокой концентрации 2'-фукозиллактозу. Дополнительно было отмечено снижение частоты калицивирусной инфекции у младенцев, получавших молоко с высокой концентрацией лакто-N-дефукогексаозы – другого α 1-2-фуколизированного олигосахарида [20].

Известно, что некоторые патогены экспрессируют гликаны на своей поверхности для связывания с лектинами на поверхности клеток тканей человека. В частности, посредством поверхностного гликопротеина gp120 осуществляется связывание вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) с дендритными клетками хозяина [22], что является одним из значимых механизмов проникновения ВИЧ через слизистые организма и осуществления постнатального инфицирования младенца на фоне грудного вскармливания. В процессе кормления материнским молоком ОГМ «покрывают» слизистую ротовой полости и желудочно-кишечного тракта младенца и конкурируют с ВИЧ за участки связывания на дендритных клетках. Это объясняет тот факт, что около 80–90% младенцев не инфицируются ВИЧ в процессе грудного вскармливания, несмотря на выделение вируса с молоком матери [23]. Гипотеза протективного действия ОГМ в отношении инфицирования вирусом ВИЧ была подтверждена результатами крупного исследования, в ходе которого были проанализированы образцы грудного молока ВИЧ-инфицированных матерей в Замбии. Более высокая концентрация ОГМ действительно определяла снижение риска постнатального инфицирования младенца вне зависимости от других факторов риска [3, 24].

Антиадгезивные свойства олигосахаридов грудного молока актуальны не только в отношении возбудителей кишечных инфекций. В процессе кормления материнское молоко покрывает слизистые носоглотки и отчасти верхних отделов респираторного тракта, попадая туда в процессе рефлюкса. Способность олигосахаридов связывать патогенные микроорганизмы может объяснить более низкую частоту острого среднего отита, вызванного *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Haemophilus influenza*, а также более низкую восприимчивость к респираторно-синцитиальной вирусной инфекции младенцев, находящихся на естественном вскармливании [25, 26]. Аналогичным образом, выделяясь с мочой, олигосахариды грудного молока могут препятствовать возникновению инфекций мочевой системы у детей первого года жизни [27].

Олигосахариды представляют собой третью по величине фракцию в составе грудного молока, уступая лишь жировому компоненту и лактозе. В наибольшей концентрации ОГМ содержатся в молозиве и раннем молоке (20–25 г/л), снижаясь до уровня 5–15 г/л в составе зрелого молока

Еще один механизм реализации антиинфекционных свойств олигосахаридов грудного молока обусловлен их прямым модулирующим влиянием на энтероциты слизистой кишечника [3]. Исследования показали, что инкубация культур клеток кишечного эпителия человека с 3'-сиалиллактозой снижает синтез последними сиалотрансфераз. Как следствие, существенно снижается возможность связывания с энтероцитами ряда патогенов (например, энтеропатогенных штаммов *E. coli*), использующих для

адгезии сialiрированные гликаны на поверхности эпителиальных клеток [28].

Большое внимание исследователей в настоящее время уделяется иммуномодулирующему действию олигосахаридов грудного молока. До 70% клеток иммунной системы находятся в желудочно-кишечном тракте, при этом олигосахариды грудного молока могут взаимодействовать с ними как опосредованно, модулируя состав кишечной микробиоты, так и напрямую. В исследованиях *in vitro* было показано, что 2'-фукозиллактоза способна модулировать воспалительную реакцию, связываясь с рецепторами на поверхности дендритных клеток и моноцитов [29]. В концентрациях, свойственных грудному молоку, 2'-FL способствует снижению индуцируемой липополисахаридами секреции IL-8 и подавлению экспрессии CD14 [30].

В 2004 г. Eiwegger с соавт. продемонстрировали, что инкубация Т-лимфоцитов пуповинной крови с ОГМ способствует увеличению количества интерферон- γ -продуцирующих CD3+CD4+ и CD3+CD8+-лимфоцитов, а также CD3+CD8+-клеток, продуцирующих IL-13 [31]. Полученные результаты позволили авторам предполагать, что ОГМ влияют на процесс созревания лимфоцитов и баланс в системе Th1/Th2. Ученые установили, что сialiрированные олигосахариды способствуют снижению продукции IL-4 субпопуляциями Т-клеток, выделенных у взрослых пациентов, страдающих аллергией к арахису, что в целом может свидетельствовать о превентивном эффекте ОГМ в отношении аллергических заболеваний [32]. В исследовании Castillo-Courtade L. с соавт. была использована животная модель пищевой аллергии. Авторы продемонстрировали, что введение мышам, сенсибилизированным к альбумину куриного яйца, 1 мг 2'-FL или 6'-SL значительно снижало интенсивность гастроинтестинальных симптомов в ответ на повторное введение аллергена. Кроме того, в ходе исследования было показано, что введение указанных ОГМ животным приводило к достоверному увеличению количества IL-10 продуцирующих Т-регуляторных клеток в Пейеровых бляшках и стабилизации тучных клеток [33]. Результаты другого ретроспективного клинического исследования, включившего младенцев на грудном вскармливании с отягощенным аллергоанамнезом, продемонстрировали, что дети, получавшие молоко с наибольшей концентрацией фукозилированных олигосахаридов, не развивали IgE-опосредованные аллергические заболевания в первые два года жизни [34].

Нельзя исключить, что иммуномодулирующее действие олигосахаридов грудного молока не ограничивается только желудочно-кишечным трактом и имеет системный характер, учитывая возможность абсорбции до 1% ОГМ в системную циркуляцию [3].

Наряду с иммуномодулирующим и антиинфекционным свойствами, олигосахариды грудного молока являются важными нутриентами, обеспечивающими постнатальное развитие центральной нервной системы ребенка. Уже в конце XX в. в исследованиях Лукаса было показано, что дети, вскармливаемые грудным молоком,

имеют лучшие индексы психомоторного развития по сравнению с младенцами, получающими молочную смесь [35]. Результаты фундаментальных исследований позволяют предполагать, что ганглиозиды, содержащие в структуре сialовую кислоту, являются одним из важнейших компонентов, влияющих на процесс постнатального формирования структур центральной нервной системы [36]. Концентрация сialовой кислоты в тканях головного мозга ребенка удваивается на протяжении первых двух лет жизни [37], при этом именно сialiрированные олигосахариды грудного молока являются ее основным источником для младенца. Содержание сialовой кислоты в составе ОГМ в два-три раза превышает таковую в гликопротеинах молока, а на долю сialовой кислоты в составе гликолипидов приходится менее 1% общего ее количества [38]. В исследованиях на животных было продемонстрировано, что пероральное введение 2'-фукозиллактозы взрослым мышам и крысам стимулирует структуры гиппокампа, улучшает результаты моторных и когнитивных тестов, способствует пространственной и ассоциативной обучаемости животных [39].

Протективное влияние олигосахаридов грудного молока не ограничивается лишь их пребиотическим действием. Исследования, проведенные в начале XXI в., убедительно показали, что ОГМ могут препятствовать развитию инфекционных поражений ЖКТ, непосредственно связывая патогены в просвете кишечника

Олигосахариды грудного молока оказывают влияние на физиологические процессы, происходящие не только в организме ребенка первого года жизни, но и в организме кормящей матери. В настоящее время убедительно доказано, что в составе грудного молока содержится большое количество различных микроорганизмов, обеспечивающих ему свойство пробиотика и оказывающих существенное влияние на становление кишечной микробиоты младенца. Нельзя исключить, что олигосахариды в молочных железах кормящей матери выполняют те же функции, что и в кишечнике ребенка, оказывая пребиотическое действие, антиадгезивный эффект, модулирующее влияние на эпителиальные клетки протоков, препятствуя тем самым избыточному росту патогенных микроорганизмов и защищая женщину от развития воспалительных процессов в железе [3]. В частности, 2'-фукозиллактоза способна связываться с отдельными штаммами стафилококка – основного возбудителя мастита [40]. В дополнение стоит отметить, что ОГМ могут быть выделены из мочи беременной женщины перед родами, что указывает на возможность их ретроградного проникновения в системную циркуляцию и потенциальные системные эффекты в организме матери [41].

Женское молоко имеет наибольшее количество и максимальное разнообразие олигосахаридов по сравнению с молоком других млекопитающих (табл. 2). Концентрация олигосахаридов в коровьем, козьем,

Таблица 2. Состав коровьего и зрелого грудного молока [3]

	Грудное молоко	Коровье молоко
Белок (г/л)	8	32
Жир (г/л)	41	37
Лактоза (г/л)	70	48
Олигосахариды (ОС) (г/л)	5–15	0,05
Количество идентифицированных олигосахаридов	100 +	~40
% фукозилированных ОС	50–80%	~1%
% сиалированных ОС	10–20%	~70%

овечьем молоке в 100–1000 раз ниже, чем в грудном, структура их менее сложная, с преобладанием сиалированных олигосахаридов при низком содержании фукозилированных [42].

ОЛИГОСАХАРИДЫ ГРУДНОГО МОЛОКА 2'-FL В СОСТАВЕ ДЕТСКИХ МОЛОЧНЫХ СМЕСЕЙ. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Учитывая, что при невозможности грудного вскармливания молочная смесь является единственным возможным источником олигосахаридов для ребенка, в процессе производства в большинство продуктов дополнительно включаются искусственно синтезированные олигосахариды – галактоолигосахариды (ГОС) и фруктоолигосахариды (ФОС) – с целью максимального приближения формулы к составу грудного молока и достижения благоприятных эффектов в организме младенца. Галактоолигосахариды представляют собой олигомеры галактозы со степенью полимеризации от 3 до 10 (преимущественно 3, 4 и 5). ГОС синтезируются из лактозы с использованием дрожжевых и бактериальных β-галактозидаз [3, 43]. Фруктоолигосахариды являются олигомерами фруктозы, которые могут быть выделены из растений семейства Compositae, в частности из цикория [44]. Выделение ФОС происходит из инулина с использованием фермента эндоинулиназы, которая расщепляет полимеры инулина до более мелких фрагментов. ФОС могут быть также синтезированы из сахарозы с использованием дрожжевых или бактериальных β-фруктозидаз [45, 46]. Несмотря на то что ГОС и ФОС не являются сиалированными или фукозилированными олигосахаридами и в форме олигомеров в грудном молоке не присутствуют, клинические исследования доказали, что данные нутриенты в составе молочных смесей оказывают пребиотическое действие, способствуют формированию более мягкой консистенции стула у младенцев, а также профилактике инфекционных и аллергических заболеваний [47, 48]. Более того, в недавно опубликованном исследовании было отмечено, что комбинация 2'-FL и ФОС (в соотношении 1 к 9) проде-

монстрировала in-vitro синергический эффект в повышении уровня *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, статистически достоверно больший, чем применение 2'-FL или ФОС по отдельности или в комбинации 1 к 1 [49]. Результаты современных исследований в отношении функциональных свойств фукозилированных олигосахаридов грудного молока открывают новые перспективы в создании адаптированных молочных смесей с добавлением данных нутриентов, приближая продукты детского питания еще на один шаг к «золотому стандарту» вскармливания младенцев – грудному молоку.

Клиническая эффективность молочных смесей, обогащенных фукозилированными олигосахаридами грудного молока, продолжает активно изучаться. В 2015 г. Barbara Marriage с соавт. опубликовала результаты проспективного многоцентрового двойного слепого контролируемого исследования новой смеси Симилак с добавлением 2'-фукозиллактозы [50].

В исследование было включено 420 младенцев, рожденных на 37–42-й неделе гестации, с массой тела при рождении ≥ 2 490 г. Младенцы в возрасте до 5 дней были рандомизированы на три группы в зависимости от типа получаемой смеси: экспериментальная группа I (n = 104) получала продукт, содержащий 0,2 г/л 2'-FL и 2,2 г/л ГОС, экспериментальная группа II (n = 109) – смесь, содержащую 1 г/л 2'-FL и 1,4 г/л ГОС, группа контроля (n = 101) – смесь, содержащую 2,4 г/л галактоолигосахаридов (ГОС). Калорийность смесей была одинаковой и составляла 64,3 ккал/100мл (табл. 3). В качестве независимой группы сравнения была проанализирована группа младенцев (n = 106), находившихся на исключительно грудном вскармливании. Целью исследования явилось сравнение массо-ростовых показателей детей, получавших экспериментальные и контрольную смеси, между собой и с таковыми у детей, находившихся на грудном вскармливании, а также оценка переносимости продуктов. Дополнительно исследовался уровень 2'-FL в крови и моче младенцев.

Через 4 месяца наблюдения дети, получавшие экспериментальные смеси с 2'-FL, демонстрировали темпы роста, сопоставимые с таковыми у младенцев на груд-

Таблица 3. Состав исследуемых молочных смесей [50]

Ингредиент	Контрольная смесь	Экспериментальная смесь I	Экспериментальная смесь II
Энергетическая ценность, ккал/100 мл	64,3	64,3	64,3
Белок, г/л	13,3	13,3	13,3
Жир, г/л	34,7	34,7	34,7
Всего углеводов, г/л	69,0	69,0	69,0
Галактоолигосахариды (ГОС), г/л	2,4	2,2	1,4
2'-фукозиллактоза (2'-FL), г/л	-	0,2	1,0

ном вскармливании и вскармливаемых контрольной смесью. Продукты с добавлением 2'-FL хорошо переносились участниками исследования; параметры консистенции стула, число актов дефекации в день и количество кормлений, сопровождавшихся срыгиваниями, было сравнимо во всех группах исследования. При анализе результатов исследования обращали на себя внимание достоверные различия в частоте возникновения экземы у детей различных групп. Так, в группе младенцев, получавших контрольную смесь, было сообщено о 5 случаях экземы, в то время как среди участников, получавших экспериментальные продукты с 2'-FL, не было зафиксировано ни одного случая кожных проявлений ($p < 0,05$). Также были отмечены статически значимые различия ($p < 0,05$) в отношении частоты возникновения нежелательных явлений раздела «инфекции и инвазии», которые чаще регистрировались у детей контрольной группы по сравнению с экспериментальной группой I (0,2 г/л 2'-FL). Показатели всасывания и выведения 2'-FL достоверно не отличались в группах детей, получавших экспериментальные смеси, и у младенцев, находившихся на грудном вскармливании.

Спустя год Karen Goehring с соавт. опубликовала результаты иммунологической части описанного выше исследования [51]. Из 420 включенных младенцев в каждой группе было отобрано по 40 участников для исследования параметров иммунного статуса. Забор проб крови осуществлялся на 6-й неделе жизни. Оцениваемые параметры включали сывороточный уровень цитокинов IL-1 α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- α 2, IFN- γ , IL-10, IP-10 и RANTES, количество мононуклеарных клеток периферической крови и выделение ими цитокинов после стимулирования респираторно-синцитиальным вирусом (PCV) ex-vivo. Результаты анализа продемонстрировали, что сывороточная концентрация провоспалительных цитокинов IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α и противовоспалительного IL-1 γ была достоверно выше у детей в контрольной группе при сравнении с младенцами на грудном вскармливании

(82, 72, 76, 58 и 58% соответственно; $p \leq 0,05$). Цитокиновый профиль у младенцев, получавших обе экспериментальные смеси, также достоверно отличался от такового у детей, получавших контрольную формулу без ОГМ, и был сопоставим с цитокиновым профилем младенцев на грудном вскармливании. Достоверных различий между группами в уровне IFN- α 2, IFN- γ , IL-10, IP-10 и RANTES выявлено не было. При оценке уровней цитокинов в стимулированных РС-вирусом мононуклеарных клетках было обнаружено, что уровни TNF- α и IFN- γ были достоверно выше у младенцев, получавших контрольную смесь, в сравнении с детьми на грудном вскармливании.

Введение олигосахаридов грудного молока 2'-FL в состав детской смеси позволяет приблизить цитокиновый профиль, а, следовательно, и иммунологическую функцию в целом, у детей на искусственном вскармливании к иммунологическому профилю детей, получающих грудное молоко

Аналогичные данные были получены в отношении IL-1 γ , IL-6 и IL-1 β . Ни одна из экспериментальных групп не отличалась по цитокиновому профилю от группы детей на грудном вскармливании. При этом у детей в экспериментальной группе I (0,2 г/л 2'-FL) уровни IL-1 β , TNF- α и IL-6 были достоверно ниже, чем у младенцев, получавших контрольную смесь. Достоверных различий в параметрах цитокинового профиля между экспериментальной группой II (1 г/л 2'-FL) и контрольной группой выявлено не было (рис.).

Таким образом, иммунологическое исследование продемонстрировало, что введение олигосахаридов грудного молока 2'-FL в состав детской смеси позволяет приблизить цитокиновый профиль, а, следовательно, и иммунологическую функцию в целом у детей на искусствен-

Similac Gold

**ПЕРВАЯ В РОССИИ* СМЕСЬ
С ОЛИГОСАХАРИДАМИ**
ГРУДНОГО МОЛОКА 2'-FL**



**КОМФОРТНОЕ
ПИЩЕВАРЕНИЕ**



**ПОДДЕРЖКА
ИММУНИТЕТА**



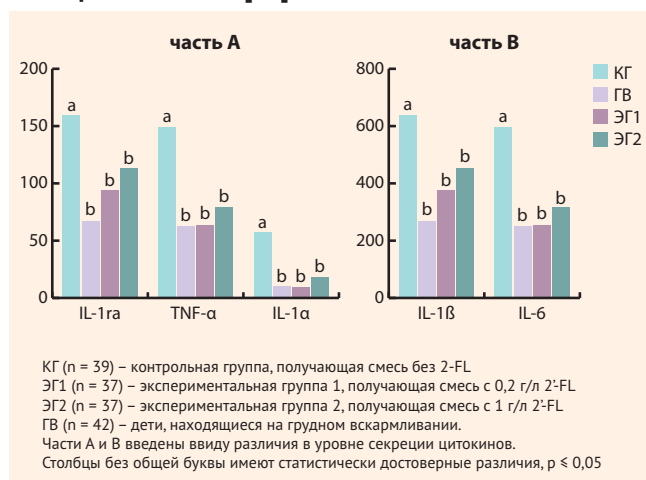
Abbott
www.similac.ru

Грудное молоко – лучшее питание для ребенка, его необходимо сохранять как можно дольше. Similac Gold 2 предназначен для питания детей в возрасте от 6 до 12 месяцев. Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.* Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.32.005.E.001694.04.18; RU.77.99.32.005.E.001695.04.18; RU.77.99.32.005.E.001696.04.18 от 23.04.2018.

** Пребиотик, ранее найденный только в грудном молоке.

ООО «Эбботт Лабораториз», 125171, Москва, Ленинградское шоссе, дом 16а, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис» Тел.: 8 (495) 258-42-80, факс: 8 (495) 258-42-81 PM-P-RU-1136/00 сентябрь 2018. Реклама

Рисунок. Концентрация цитокинов в плазме детей в возрасте 6 недель [51]



ном вскармливании к иммунологическому профилю детей, получающих грудное молоко. Кроме того, авторы показали, что цитокиновый профиль детей, получавших экспериментальную смесь с меньшей концентрацией (0,2 г/л) 2'-FL, был наиболее близок к таковому у детей на грудном вскармливании. Учитывая, что в данной концентрации был получен наиболее оптимальный иммунологический профиль, а также не было зафиксировано различий в росте, развитии и переносимости смесей, именно с этим уровнем (0,2 г/л) 2'-FL были продолжены дальнейшие клинические исследования. Доступная в настоящее время смесь Similac Gold с ОГМ 2'-FL содержит именно эту концентрацию 2'-фукозиллактозы.

Еще одно исследование, оценивавшее переносимость смеси с 2'-FL, было проведено в 2016 г. и включило три группы доношенных новорожденных с массой тела ≥ 2 490 г в возрасте 0–8 дней. Младенцы были рандомизированы для получения в течение 35 дней одной из двух смесей: без добавления олигосахаридов (n = 42) или содержащую 0,2 г/л 2'-FL и 2 г/л короткоцепочечных фруктоолигосахаридов (n = 46). Контрольную группу составили младенцы на грудном вскармливании (n = 43). Результаты исследования показали, что смесь, содержащая комбинацию 2'-FL и ФОС, хорошо переносилась детьми с точки зрения восприятия продукта ребенком, антропометрических данных, консистенции стула и числа кормлений с эпизодами срыгиваний. Массо-ростовые показатели детей, вскармливаемых смесью, обогащенной 2'-FL и ФОС, не отличались от таковых у младенцев, получавших смесь без олигосахаридов и находящихся на грудном вскармливании (табл. 4) [52].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новые данные о составе и физиологическом значении отдельных компонентов грудного молока открывают новые горизонты совершенствования продуктов детского питания. В этом аспекте введение в смеси олигосахаридов грудного молока является перспективным направлением современной нутрициологии и определяет необходимость дальнейших лабораторных и клинических исследований.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи. Ягодкин М.В. является сотрудником ООО «Эбботт Лэбораториз».

Таблица 4. Сводная таблица по результатам исследования смесей с 2'-FL

Автор	Дизайн	Число детей и распределение по группам	Основные выводы
V. Marriage и соавт. [50]	Проспективное рандомизированное многоцентровое двойное слепое контролируемое исследование	420 детей в 4 группах: 1. Контрольная группа – смесь с ГОС 2,4 г/л 2. Экспериментальная группа 1 – смесь с ГОС 2,2 г/л и 2'-FL 0,2 г/л 3. Экспериментальная группа 2 – смесь с ГОС 1,4 г/л и 2'-FL 1 г/л 4. Нерандомизированный контроль – дети на грудном вскармливании	Не было выявлено различий между группами в отношении роста, прибавки веса и переносимости продуктов. Сообщения об экземе и инфекционных заболеваниях достоверно чаще регистрировались в контрольной группе детей, получавших смесь, не содержащую 2'-FL. Не было зарегистрировано сообщений об экземе у детей, получавших смеси с 2'-FL
K. Goehring и соавт. [51]	Иммунологическое исследование, часть исследования V. Marriage	Около 40 в каждой группе, приведенной выше	Уровень провоспалительных цитокинов у детей, получавших экспериментальные смеси, был достоверно ниже, чем у детей на контрольной смеси, не содержащей 2'-FL, и сопоставим с уровнем цитокинов у детей на грудном вскармливании. Смесь с меньшим уровнем 2'-FL (0,2 г/л) продемонстрировала профиль, наиболее близкий к цитокиновому профилю детей на грудном вскармливании
J. Kajzer и соавт. [52]	Проспективное рандомизированное многоцентровое двойное слепое контролируемое исследование	131 ребенок, участники рандомизированы на три группы: 1. Контрольная – смесь без олигосахаридов 2. Экспериментальная – смесь с 0,2 г 2'-FL и 2 г/л ФОС 3. Дети на грудном вскармливании	Смесь, содержащая комбинацию 2'-FL и ФОС, хорошо переносилась детьми с точки зрения восприятия продукта, антропометрических данных, консистенции стула и числа кормлений с эпизодами срыгиваний. Не было различий между группами в отношении динамики массо-ростовых показателей

ЛИТЕРАТУРА

- Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Суркова Е.Н. Отдаленные последствия неправильного вскармливания детей. *Вопросы практической педиатрии*, 2010, 5(4): 52–57. /Zakharova IN, Dmitrieva YuA, Surkova EN. The long-term consequences of malnutrition of infants. *Voprosy Prakticheskoy Pediatrii*, 2010, 5 (4): 52–57.
- Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Гордеева Е.А. Совершенствование детских молочных смесей – на пути приближения к женскому молоку. *Медицинский совет*, 2016, 1: 90–97. / Zakharova IN, Dmitrieva YuA, Gordееva EA. Perfection of infant formula: on the path to making them more like women's milk. *Meditsinsky Sovet*, 2016, 1: 90–97.
- Bode L. Human milk oligosaccharides: Every baby needs a sugar mama. *Glycobiology*, 2012 Sep, 22(9): 1147–1162.
- Moro E. Morphologie und bakteriologische Untersuchungen über die Darmbakterien des Säuglings: Die Bakterien-flora des normalen Frauenmilchstuhls. *Jahrbuch Kinderh*, 1900, 61: 686–734.
- Tissier H. Recherches sur la flora intestinale de nourissons (état normal et pathologique). Paris, France: 1900.
- Polonowski M, Lespagnol A. Sur deux nouveaux sucres du lait de femme, le gynolactose et l'allolactose. *C R Acad Sci*, 1931, 192: 1319.
- Polonowski M, Montreuil J. Etude chromatographique des polysides du lait de femme. *C R Acad Sci Paris*, 1954, 238: 2263–2264.
- Coppa GV, Pierani P, Zampini L, et al. Oligosaccharides in human milk during different phases of lactation. *Acta Paediatr*, 1999, 88: 89–94.
- Castanys-Muñoz E1, Martin MJ, Prieto PA. 2'-fucosyllactose: an abundant, genetically determined soluble glycan present in human milk. *Nutr Rev*, 2013 Dec, 71(12): 773–89.
- Bode L. The functional biology of human milk oligosaccharides. *Early Hum Dev*, 2015 Nov, 91(11): 619–22.
- Engfer MB, Stahl B, Finke B, et al. Human milk oligosaccharides are resistant to enzymatic hydrolysis in the upper gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr*, 2000, 71: 1589–1596.
- Gnoth MJ, Rudloff S, Kunz C, Kinne RK. Investigations of the in vitro transport of human milk oligosaccharides by a Caco-2 monolayer using a novel high performance liquid chromatography-mass spectrometry technique. *J Biol Chem*, 2001, 276: 34363–34370.
- Rudloff S, Kunz C. Milk oligosaccharides and metabolism in Infants. *Adv Nutr*, 2012 May, 3(3): 398S–405S.
- Marcobal A, Barboza M, Froehlich JW et al. Consumption of human milk oligosaccharides by gut-related microbes. *J Agric Food Chem*, 2010, 58: 5334–5340.
- Hoeflinger JL, Davis SR, Chow J, Miller MJ. In vitro impact of human milk oligosaccharides on Enterobacteriaceae growth. *J Agric Food Chem*, 2015 Apr 1, 63(12): 3295–302.
- Gibson GR, Wang X. Regulatory effects of bifidobacteria on the growth of other colonic bacteria. *J Appl Bacteriol*, 1994, 77: 412–420.
- Kunz C, Rudloff S, Baier W, et al. Oligosaccharides in human milk: Structural, functional, and metabolic aspects. *Annu Rev Nutr*, 2000, 20: 699–722.
- Newburg DS, Ruiz-Palacios GM, Morrow AL. Human milk glycans protect infants against enteric pathogens. *Annu Rev Nutr*, 2005, 25: 37–58.
- Gustafsson A, Hultberg A, Sjöström R, et al. Carbohydrate-dependent inhibition of *Helicobacter pylori* colonization using porcine milk. *Glycobiology*, 2006, 16: 1–10.
- Morrow AL, Ruiz-Palacios GM, Altaye M, et al. Human milk oligosaccharides are associated with protection against diarrhea in breast-fed infants. *J Pediatr*, 2004, 145: 297–303.
- Ruiz-Palacios GM, Cervantes LE, Ramos P, et al. Campylobacter jejuni binds intestinal H (O) antigen (Fucα1, 2Galβ1, 4GlcNAc), and fucosyloligosaccharides of human milk inhibit its binding and infection. *J Biol Chem*, 2003, 278: 14112–14120.
- Su SV, Gurney KB, Lee B. Sugar and spice: Viral envelope-DC-SIGN interactions in HIV pathogenesis. *Curr HIV Res*, 2003, 1: 87–99.
- Coutsoudis A, Dabis F, Fawzi W, et al. Late post-natal transmission of HIV-1 in breast-fed children: An individual patient data meta-analysis. *J Infect Dis*, 2004, 189: 2154–2166.
- Kuhn L, Aldrovandi GM, Sinkala M, et al. Effects of early, abrupt weaning on HIV-free survival of children in Zambia. *N Engl J Med*, 2008, 359: 130–141.
- Abrahams SW, Labbok MH. Breastfeeding and otitis media: A review of recent evidence. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2011, 11: 508–512.
- Downham MA, Scott R, Sims DG, et al. Breast-feeding protects against respiratory syncytial virus infections. *Br Med J*, 1976, 2: 274–276.
- Martin-Sosa S, Martin MJ, Hueso P. The sialylated fraction of milk oligosaccharides is partially responsible for binding to enterotoxigenic and uropathogenic *Escherichia coli* human strains. *J Nutr*, 2002, 132: 3067–3072.
- Angeloni S, Ridet JL, Kusy N, et al. Glyco-profiling with micro-arrays of glycoconjugates and lectins. *Glycobiology*, 2005, 15: 31–41.
- Noll AJ, Yu Y, Lasanajak Y, et al. Human DC-SIGN binds specific human milk glycans. *Biochemical Journal*, 2016, 473(10): 1343–1353.
- He Y, Liu S, Kling DE, et al. The human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose modulates CD14 expression in human enterocytes, thereby attenuating LPS-induced inflammation. *Gut*, Jan 2016, 65(1): 33–46.
- Eiwegger T, Stahl B, Schmitt J, et al. Human milk-derived oligosaccharides and plant-derived oligosaccharides stimulate cytokine production of cord blood T-cells in vitro. *Pediatr Res*, 2004, 56: 536–540.
- Eiwegger T, Stahl B, Haidl P, et al. Prebiotic oligosaccharides: In vitro evidence for gastrointestinal epithelial transfer and immunomodulatory properties. *Pediatr Allergy Immunol*, 2010, 21: 1179–1188.
- Castillo-Courtade L, Han S, Lee S, et al. Forsythe P. Attenuation of food allergy symptoms following treatment with human milk oligosaccharides in a mouse model. *Allergy*, 2015 Sep, 70(9): 1091–1102.
- Sprenger N, Odenwald H, Kukkonen AK, et al. FUT2-dependent breast milk oligosaccharides and allergy at 2 and 5 years of age in infants with high hereditary allergy risk. *Eur J Nutr*, 2017 Apr, 56(3): 1293–1301.
- Lucas A, Morley R, Cole TJ, et al. Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born preterm. *Lancet*, 1992, 339: 261–264.
- Wang B. Sialic acid is an essential nutrient for brain development and cognition. *Annu Rev Nutr*, 2009, 29: 177–222.
- Svennerholm L, Bostrom K, Fredman P, et al. Human brain gangliosides: Developmental changes from early fetal stage to advanced age. *Biochim Biophys Acta*, 1989, 1005: 109–117.
- Wang B, Brand-Miller J, McVeagh P, Petocz P. Concentration and distribution of sialic acid in human milk and infant formulas. *Am J Clin Nutr*, 2001, 74: 510–515.
- Vazquez E, Barranco A, Ramirez M, et al. Effects of a human milk oligosaccharide, 2'-fucosyllactose, on hippocampal long-term potentiation and learning capabilities in rodents. *The Journal of nutritional biochemistry*, 2015 May, 26(5): 455–465.
- Lane JA, Mehra RK, Carrington SD, Hickey RM. Development of biosensor-based assays to identify anti-infective oligosaccharides. *Anal Biochem*, 2011, 410: 200–205.
- Hallgren P, Lundblad A. Structural analysis of nine oligosaccharides isolated from the urine of a blood group O, nonsecretor, woman during pregnancy and lactation. *J Biol Chem*, 1977a, 252: 1014–1022.
- Nakajima K, Kinoshita M, Matsushita N, et al. Capillary affinity electrophoresis using lectins for the analysis of milk oligosaccharide structure and its application to bovine colostrum oligosaccharides. *Anal Biochem*, 2006, 348: 105–114.
- Fransen CT, Van Laere KM, van Wijk AA, et al. α-D-Glcp-(1→1)-β-D-Galp-containing oligosaccharides, novel products from lactose by the action of β-galactosidase. *Carbohydr Res*, 1998, 314: 101–114.
- Roberfroid MB. Introducing inulin-type fructans. *Br J Nutr*, 2005, 93(Suppl. 1): S13–S25.
- Lafraya A, Sanz-Aparicio J, Polaina J, Marin-Navarro J. Fructo-oligosaccharide synthesis by mutant versions of *Saccharomyces cerevisiae* invertase. *Appl Environ Microbiol*, 2011, 77: 6148–6157.
- Cho YJ, Sinha J, Park JP, Yun JW. Production of inulooligosaccharides from chicory extract by endoinulinase from *Xanthomonas oryzae* No. 5. *Enzyme Microb Technol*, 2001, 28: 439–445.
- Boehm G, Moro G. Structural and functional aspects of prebiotics used in infant nutrition. *J Nutr*, 2008, 138: 1818S–1828S.
- Macfarlane GT, Steed H, Macfarlane S. Bacterial metabolism and health-related effects of galacto-oligosaccharides and other prebiotics. *J Appl Microbiol*, 2008, 104: 305–344.
- Vázquez E, Van den Abbeele P, Marzorati M, Chow JM, Buck R. The human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose and the prebiotic scFOS have synergistic effects modulating the infant gut microbiota. 5th International Conference On Nutrition & Growth 1–3 March 2018, Paris, France.
- Marriage BJ, Buck RH, Goehring KC et al. Infants Fed a Lower Calorie Formula With 2'FL Show Growth and 2'FL Uptake Like Breast – Fed Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2015 Dec, 61(6): 649–58.
- Goehring KC, Marriage BJ, Oliver JS, et al. Similar to Those Who Are Breastfed, Infants Fed a Formula Containing 2'-Fucosyllactose Have Lower Inflammatory Cytokines in a Randomized Controlled Trial. *J Nutr*, 146(12): 2559–2566.
- Kajzer J, Oliver J.S., Marriage BJ. Gastrointestinal tolerance of formula supplemented with oligosaccharides. *FASEB J*, 2016, 30(Suppl): 671.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Захарова Ирина Николаевна – д.м.н., профессор, завкафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», г. Москва

Дмитриева Юлия Андреевна – к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», г. Москва

Ягодкин Максим Владимирович – медицинский директор подразделения детского и медицинского питания ООО «Эбботт Лэбораториз», г. Москва

РОЛЬ ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИИ МАТЕРИ В ПАТОГЕНЕЗЕ НАРУШЕНИЙ ВНУТРИУТРОБНОГО И ПОСТНАТАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ:

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД В РАМКАХ КОНЦЕПЦИИ ПИЩЕВОГО ПРОГРАММИРОВАНИЯ (обзор литературы)

В связи с ростом неинфекционной заболеваемости детского и взрослого населения планеты в течение последних 25 лет разрабатывается концепция пищевого программирования, связывающая сердечно-сосудистые и ряд эндокринных заболеваний с нарушениями фетоплацентарного комплекса в антенатальном периоде. Рост частоты ожирения и гестационного диабета у беременных создает предпосылки для увеличения частоты нарушений метаболизма глюкозы и повышения риска эндокринной патологии у детей. Как низкая, так и избыточная масса тела при рождении является свидетельством неблагоприятного течения внутриутробного периода.

В обзоре обсуждаются факторы, способствующие задержке роста фетальных органов и систем, гиповитаминозу D, инсулинорезистентности, и возможные механизмы их развития. Представлен анализ данных, имеющихся в современной литературе, о механизме программирующего влияния ожирения и ГСД на заболевания у новорожденных и детей.

Ключевые слова: беременность, ожирение, гестационный сахарный диабет, фетальное программирование.

L.YA. KLIMOV, R.A. ATANESYAN, N.E. VERISOKINA, S.V. SHANINA, S.V. DOLBANYA, V.A. KURYANINOV, L.S. ALAVERDYAN, D.V. BOBRYSHV
Stavropol State Medical University, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education of the Ministry of Health of RF, Stavropol, Russian Federation

ROLE OF THE ENDOCRINE DISORDERS IN PREGNANCY IN THE PATHOGENESIS OF INTRAUTERINE AND POSTNATAL DEVELOPMENTAL DISORDERS IN CHILDREN: MODERN VIEW WITHIN THE CONCEPT OF NUTRITIONAL PROGRAMMING (LITERATURE REVIEW)

Due to the growth of non-infectious morbidity of the world's child and adult population, the concept of nutritional programming connecting cardiovascular and certain endocrine diseases with the fetoplacental complex disorders in the antenatal period has been developed over the past 25 years. An increase in the prevalence of obesity and gestational diabetes in pregnant women lays the groundwork for an increase in the prevalence of glucose metabolism disorders and the risk of endocrine pathology in children. Both low weight and overweight at birth evidence the unfavourable course of the intrauterine period.

The review discusses the factors contributing to the fetal organs and systems growth retardation, hypovitaminosis D, insulin resistance and possible mechanisms for their development. The authors present the analysis of the data available in the modern literature on the mechanism of the obesity and GDM programming effect on the diseases in new-borns and children.

Keywords: pregnancy, obesity, gestational diabetes, fetal programming.

В последнее время в медицине значительный интерес вызывает концепция пищевого (нутритивного) программирования. Заложенные в ее основе идеи известны давно, но только в последние десятилетия эти идеи, подкрепленные результатами научных исследований, оформились в единую систему взглядов. При этом принципы пищевого программирования находятся в тесной связи с теориями, которые акцентируют внимание на особенностях метаболических процессов, предрасполагающих к тем или иным заболеваниям, а также определяют механизмы, влияющие на здоровье [1, 2].

Пищевое программирование подразумевает, что характер питания ребенка в критические периоды жизни предопределяет (программирует) особенности его метаболизма на протяжении всей последующей жизни и, как следствие, формирует предрасположенность к опреде-

ленным заболеваниям и особенностям их течения. В первую очередь речь идет о периоде внутриутробного развития и первых 1000 днях после рождения [1]. Даже короткие периоды недостаточного поступления нутриентов могут постоянно редуцировать число клеток у части органов и, таким образом, «программировать» состав тела: изменять распределение типов клеток, гормональной обратной связи, метаболической активности и структуры органов [3].

К настоящему времени наибольшее число исследований, посвященных пищевому программированию, сосредоточено на поисках взаимосвязи и анализе влияния питания в ante- и раннем постнатальном периодах на развитие в последующем эндокринной (ожирение, сахарный диабет) и сердечно-сосудистой (инфаркт миокарда, инсульт) патологии [4].

НЕДОСТАТОЧНОЕ ПИТАНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

В понятие «недостаточное питание плода» включают дефицит белка, калорий, отдельных микронутриентов, а также гипоксию в процессе беременности, анемию [5].

Классическим примером влияния дефицита питания на процессы программирования явился голод в Голландии, имевший место зимой 1944–1945 гг., когда на протяжении нескольких месяцев было нарушено снабжение населения продовольствием. C.N. Hales с колл. обнаружили, что малыши мужского пола, которые в этот момент были в утробе матери, особенно если на период голода приходился на третий триместр беременности и при рождении у них был дефицит веса, в 60-летнем возрасте были больше подвержены развитию сахарного диабета 2 типа. Аналогичные результаты были получены и в исследовании на однойцовых близнецах [6, 7].

По мнению P.D. Glukman, родившийся от неблагоприятно протекавшей беременности ребенок внутриутробно «прогнозирует» неблагоприятную ситуацию после рождения, при этом организм выстраивает стратегию подготовки к выживанию: у этих детей, как правило, маленький рост, ранний пубертат, изменение гормональной оси, изменение поведения, увеличение резистентности к инсулину и склонность к накоплению жировой ткани [8].

В период внутриутробного развития ряд нутриентов рациона беременной женщины влияет на течение процессов метилирования ДНК эмбриона и плода. К таким нутриентам относятся все донаторы метильных групп (холин, бетаин, метионин) и нутриенты, активно участвующие в процессах метилирования ДНК (витамины B₆, B₁₂, цинк, фолиевая кислота) [5].

Экспериментальные исследования на беременных животных показывают, что дефицит этих нутриентов в период беременности приводит к гипометилированию ДНК плода и новорожденного. Нарушение метилирования ДНК изменяет экспрессию генов, ответственных за синтез белков-рецепторов, транспортных белков, ферментов, факторов роста, связывающих белков и ряд других. Следствием является изменение метаболизма клетки (изменение направленности сигналов, прежде всего, адипоцитам, гепатоцитам в ответ на поступление нутриентов и кислорода), а следовательно, нарушение клеточного роста и чувствительности к факторам внешней среды [9].

В ряде эпидемиологических исследований, проведенных, в частности, D. Hales и C. Barker, была выявлена сильная обратная зависимость между весом при рождении и риском развития метаболического синдрома (МС) в зрелом возрасте. Они предложили «Гипотезу экономного генотипа», которая предполагает, что в ответ на недоедание плод будет избирательно накапливать питательные вещества для сохранения роста мозга за счет роста других органов, таких как печень, поджелудочная железа, почки и мышцы [7].

Механизмы, лежащие в основе ассоциации между внутриутробной задержкой роста и появлением МС, до

конца не изучены. Известно, что люди с задержкой внутриутробного развития, которые испытывают улучшение при постнатальном питании, а в последующем т.н. «догоняющий рост», имеют более высокий риск заболеваний в зрелом возрасте. Такой компенсаторный ускоренный рост связан с увеличением доли висцеральной жировой ткани в течение первых 5 лет, что впоследствии практически неизбежно сопровождается формированием инсулинорезистентности [2]. Недостаточное внутриутробное питание часто приводит к последующей гиперфагии, снижению расхода энергии и повышенному адипогенезу, что сохраняется на протяжении постнатальной жизни [10].

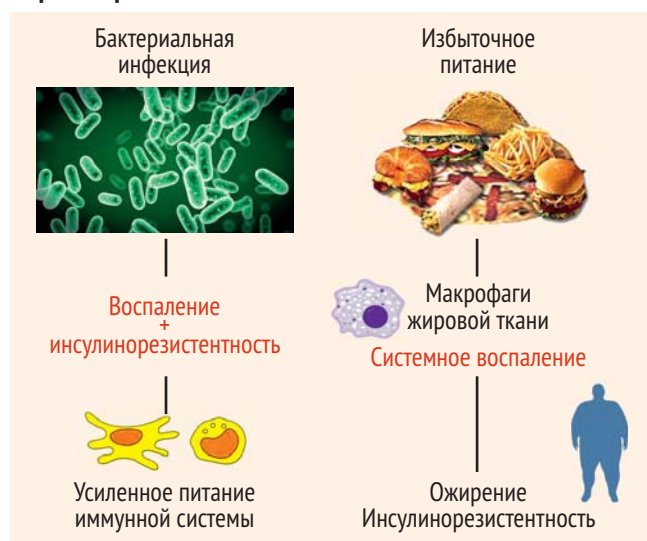
ОЖИРЕНИЕ И ИЗБЫТОЧНОЕ ПИТАНИЕ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Женщины репродуктивного возраста с избыточной массой тела или набирающие избыточный вес во время беременности являются основой для передачи «эпидемии» ожирения из поколения в поколение [3]. Ожирение у женщин фертильного возраста является серьезной проблемой всех развитых стран, включая Россию. По данным американских авторов, у 20% женщин на момент беременности отмечается ожирение, и в целом оно диагностируется у более чем 30% женщин репродуктивного возраста [2, 11]. Параллельно с совершенствованием системы антенатального наблюдения и родовспоможения число беременных с ожирением, достигающее к настоящему времени в экономически развитых странах 26,9%, продолжает неуклонно расти, поэтому проблема в ближайшие годы будет становиться все более злободневной [10].

При ожирении повышается риск различных акушерских осложнений: угрозы невынашивания (32,5%), преждевременных (10,8%) и запоздалых (6,0%) родов, аномалий родовой деятельности (30,1%), родового травматизма (45,7%), а также нарушений функционирования фетоплацентарного комплекса с развитием внутриутробной гипоксии плода (60%) и фетоплацентарной недостаточности (10,8%), кроме этого, у женщин с ожирением заметно чаще рождаются крупные дети (вес более 4000 г) [6, 10]. Большинство осложнений беременности и родов отражается не только на состоянии матери, но и на состоянии плода, растет частота асфиксии новорожденных, врожденных аномалий плода, внутриутробной гибели, пороков развития плода, родовых травм и, как следствие, ранняя неонатальная смертность [11, 12].

Глобальная эпидемия ожирения обусловила появление ряда исследований, рассматривающих эпигенетическое воздействие на плод переедания и ожирения матери [13, 14]. Исследование на основе ДНК-анализа пуповинной крови подтверждает важность околозачаточного микроэлементного статуса на эпигенетику человека [8]. Нутритивный статус беременной женщины оказывает влияние на состояние ребенка в младенческом возрасте; в ходе фетального эпигенетического программирования определяет риск ожирения в детстве и сопряженных с этим хронических заболеваний в зрелости [9, 13].

Рисунок 1. Эффект «метавоспаления» в организме при ожирении



Влияния избыточного веса беременной на метаболический статус плода можно представить в модели «порочного круга»: ожирение и избыточное питание беременной женщины повышают уровень глюкозы и инсулина у плода, затем увеличивается синтез лептина и его секреция адипоцитам, за счет чего нарастает гликемия, гиперинсулинемия, что, в свою очередь, модулирует метаболический ответ нейронов гипоталамуса с развитием макросомии плода и новорожденного [8, 10]. В ответ на прием глюкозы в группе детей, родившихся у матерей с ожирением, зарегистрировано повышение секреции инсулина по сравнению с контрольной группой, показано, что инсулинорезистентность у плодов от таких матерей развивается *in utero* [15].

Было установлено, что низкая масса тела при рождении и в возрасте одного года ассоциируется с высоким артериальным давлением, нарушением толерантности к глюкозе, повышением уровня холестерина и VII фактора свертывания в крови [2, 12].

Поиск общих патогенетических механизмов развития ассоциированных с ожирением заболеваний выявил наличие взаимосвязи между избыточным поступлением нутриентов и нарушением в медиаторном звене воспаления. Было обнаружено, что наличие ожирения провоцирует слабый хронический воспалительный ответ, который был назван «метавоспалением» (рис. 1) [11, 13].

У беременных с ожирением отмечается более высокий уровень воспалительных цитокинов, инсулина и липидов по сравнению с беременными без избыточной массы тела [16]. Более того, выявлено, что в ответ на избыточное потребление жиров с пищей отмечается постпрандиальное повышение уровня цитокинов, что также может ухудшать имеющийся провоспалительный статус [17]. Наличие хронического воспаления посредством стимуляции апоптоза β -клеток поджелудочной железы приводит к уменьшению их массы, что, в свою

очередь, приводит к снижению уровня секреции инсулина. Было выявлено, что наличие ожирения ассоциировано с ростом числа как адипоцитов, так и провоспалительных макрофагов адипоцитов [18].

Известно, что ожирение индуцирует хронический воспалительный процесс, наблюдаются расстройства секреторной активности жировой ткани, проявляющиеся повышенным уровнем ИЛ-6 и ФНО- α при сниженном уровне адипонектина, что также может способствовать развитию эндотелиальной дисфункции, провоспалительного статуса, инсулинорезистентности и атеросклероза [11]. Было продемонстрировано, что чувствительность к инсулину снижается при воздействии ИЛ-6, а введение ФНО- α приводит к увеличению уровня инсулина у самцов. Повышение уровня лептина было отмечено только у самок после воздействия ИЛ-6. Кроме того, зафиксировано повышение уровня тестостерона после воздействия ИЛ-6 у самок, что может привести к нарушению репродуктивной функции [15].

Найденные эффекты провоспалительных цитокинов можно объяснить тем, что они ингибируют плацентарную 11β -гидроксистероиддегидрогеназу 2-го типа (11β -HSD2), осуществляющую конверсию активного кортизола в кортизон. С учетом того, что концентрация кортизола у беременных женщин в 4 раза выше, чем у плода, 11β -HSD2 является ферментом, предотвращающим трансплацентарный перенос большого количества кортизола от матери к плоду [15]. В экспериментах показано, что активность данного фермента в плаценте уменьшается после воздействия ИЛ- 1β на 25,2%, ФНО- α – на 24,8%, ИЛ-6 – на 22,7%. В результате снижения активности фермента транспорт кортизола к плоду повышается, а это, в свою очередь, ведет к задержке роста фетальных органов и плода в целом [14]. Ожирение матери, сопровождающееся увеличением выработки провоспалительных цитокинов, может индуцировать эпигенетические модификации, действующие на синтез белков, контролирующих адипогенез. В свою очередь, снижается синтез протеинов, контролирующих пролиферацию миоцитов в мезенхимальных стволовых клетках плода, дающих начало миогенезу, адипогенезу и фиброгенезу [19].

Следует отметить, что ФНО- α ингибирует активность липопротеинлипазы, повышает оксидативный стресс и синтез протеинов острой фазы воспаления. В свою очередь, ИЛ-6 ингибирует действие инсулина и активирует эндотелиальные клетки, формируя, таким образом, системный воспалительный ответ. Выявлена прямая корреляционная зависимость массы тела и содержания лептина, что свидетельствует о компенсаторной стимуляции выработки этого гормона плацентой для предотвращения развития гипоксии и фетоплацентарной недостаточности [19, 20].

Жировая ткань является эндокринным органом, адипоциты обладают метаболической активностью и продуцируют множество биологически активных веществ, названных «adipose derived hormones» – гормоны, продуцируемые жировой тканью, или адипокины (рис. 2) [21].

Рисунок 2. Адипоцитокнины и биологически активные молекулы, продуцируемые жировыми клетками



Адипокины выполняют важные регуляторные, провоспалительные, иммуномодулирующие и другие функции [13]. Известно, что адипоциты закладываются с 30-й недели гестации до конца 2-го года жизни, а, по последним данным, в условиях прогрессирующего ожирения размножение адипоцитов может продолжаться всю жизнь [14].

На *рисунке 3* представлены многообразные эффекты важнейшего адипоцитокнина лептина [20, 21].

В настоящее время доказано, что у беременных лептин синтезируется не только адипоцитами, но и плацентарными трофобластами в количестве не меньшем, чем в жировой ткани [18]. Плацентарный лептин не отличается по структуре и биологическим свойствам от лептина жировой ткани и является продуктом экспрессии того же гена (*ob gene*) [20]. Предполагается, что основной ролью плацентарного лептина является участие в регуляции роста и развития плода, стимуляции гемопоэза и лимфопоэза у новорожденного [21]. Исследования *in vitro* свидетельствуют о том, что лептин способствует внедрению трофобласта путем модуляции различных факторов роста, в том числе интерлейкина-1 (ИЛ-1) и 17β-эстрадиола. Дополнительные лабораторные исследования изучали влияние лептина на ангиогенез и предположили возможную причастность данного адипоцитокнина к процессу формирования новых плацентарных сосудов [22]. Поскольку рецепторы лептина были обнаружены в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов ворсин хориона в первом триместре беременности, то разумно предположить, что лептин может оказывать положительное влияние и на эти клетки [11].

Как само ожирение, так и ассоциированные с ним заболевания и метаболические нарушения (инсулинорезистентность, гиперлипидемия, повышение активности факторов воспаления, сосудистая дисфункция) негативно воздействуют на фетоплацентарный комплекс и значительно повышают риск развития акушерских осложнений (*рис. 4*) [17, 19].

В одном из исследований на животной модели было показано, что избыточное питание приводило как к снижению маточного кровотока, так и кровотока в пупочной артерии на поздних сроках гестации, что может являться следствием уменьшения плотности капиллярной сети и общей массы плаценты [12, 16]. Экспериментальные данные продемонстрировали негативное влияние ожирения на процессы плацентарного миогенеза и ангиогенеза, фетального развития скелетной мускулатуры [21].

Внутриутробное развитие эмбриона происходит в условиях относительной гипоксии, поэтому мощность антиоксидантных систем защиты эмбриона весьма низка [14]. По мере развития плаценты доставка кислорода к плоду возрастает и одновременно увеличивается продукция активных соединений кислорода. В свою очередь, активные соединения кислорода выполняют роль сигнальных молекул, индуцируя экспрессию некоторых клеточных генов (HIF1A, CREB1, NFKB1), участвующих в изменении чувствительности клетки к вариациям концентрации кислорода, дифференциации и пролиферации клеток [14]. Предполагается, что этот нормальный оксидативный стресс работает как эпигенетический фактор, способствующий клеточной дифференциации [1]. По мере роста плода потоки кислорода и питательных веществ от матери через плаценту увеличиваются. Кроме того, гипоксия сопровождается увеличением риска формирования патологии мозга, сердца, печени и почек. Таким образом, вполне вероятно, что внутриутробная гипоксия через механизм перинатального программиро-

Рисунок 3. Регуляторные функции лептина

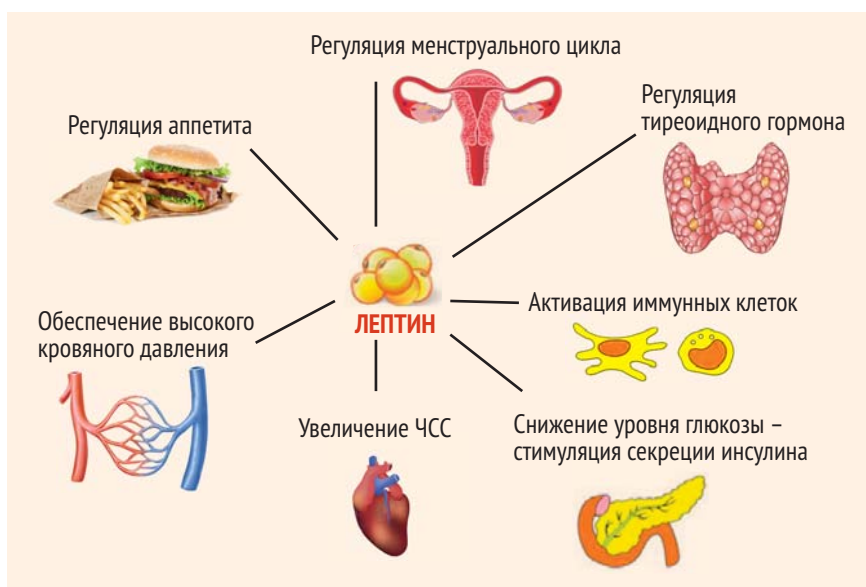
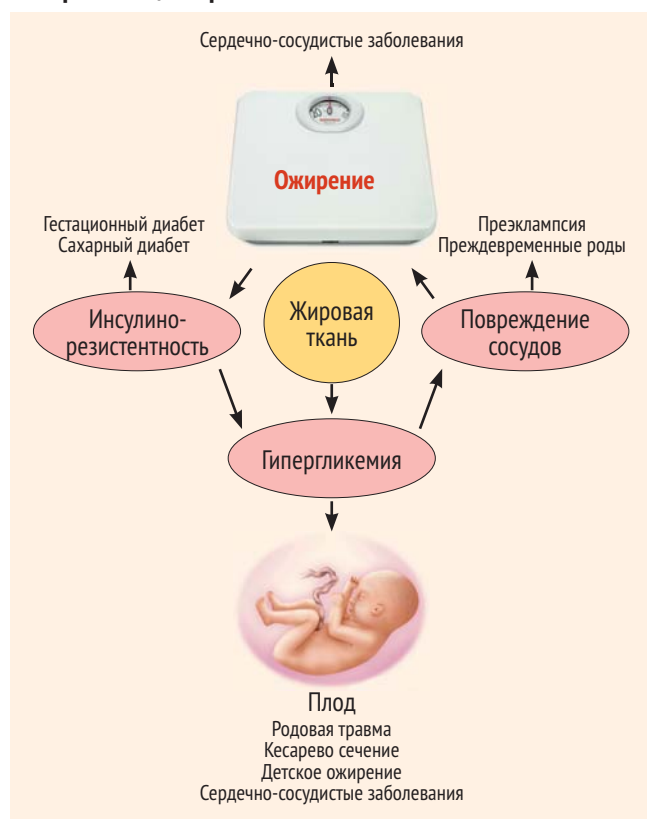


Рисунок 4. Влияние ожирения матери на фетоплацентарный комплекс



вания связана с развитием в последующей жизни мульти-органной патологии [17].

По результатам многочисленных исследований наличие ожирения у матери повышает риск проведения операции кесарева сечения в 2 раза [11, 14]. При этом имеется более высокий риск развития ряда послеоперационных осложнений, таких как кровотечение, тромбоз глубоких вен, развитие инфекционных осложнений. В то же время наличие ожирения ассоциировано и с более высоким риском осложнений при естественных родах [12]. Ряд исследований показал, что материнское ожирение повышает риск внутриутробной гибели плода в 5 раз, а также наличие корреляции между величиной индекса массы тела (ИМТ) у матери и уровнем младенческой смертности [12, 15, 22].

В последнее время интерес исследователей направлен на изучение влияния потребления избыточного количества белка на развитие плода и новорожденного [5]. Существует несколько экспериментальных исследований в этом направлении с противоречивыми результатами. Так, по данным С. Rehfeldt и соавт., у новорожденных свинок от беременности, протекавшей с избыточным потреблением белка, отмечалась меньшая масса тела по сравнению с контрольной группой [14]. По другим данным, характер влияния высокобелковой диеты в период беременности зависит от пола потомства. У особей женского пола отмечается более высокое отложение жира в постнатальном периоде, по сравнению с особями мужского

пола [5, 13]. В группе с ограничением питания у плодов отмечалось снижение в крови количества альбумина, триглицеридов, повышение уровня холестерина и мочевины на поздних сроках беременности [15].

Имеются данные о том, что ожирение у женщины является одним из факторов риска развития дефектов нервной трубки у плода. Это может быть связано с низким содержанием бифидобактерий в кишечной микробиоте таких женщин, так как есть данные, что именно они синтезируют фолиевую кислоту, а увеличение уровня бифидобактерий коррелировало с повышением уровня фолатов [13, 23, 24]. М.С. Collado и соавт. проведено исследование состава кишечной микробиоты у беременных женщин с ожирением и избыточными весовыми прибавками в течение беременности, ИМТ женщин коррелировал с повышенным количеством клостридий, бактероидов и стафилококков, их количество нарастало к третьему триместру беременности, а количество бифидобактерий у женщин с избыточным весом было ниже [25]. В данном исследовании продемонстрированы данные об ассоциации между индуцированным материнским ожирением, дисбактериозом кишечника женщины и риском избыточного веса ребенка. Кроме того, получены новые сведения о половом дисморфизме, свидетельствующие о большей подверженности риску ожирения во взрослом возрасте у новорожденных мужского пола [24].

В исследованиях на животных показано, что питание с повышенным количеством жиров во время беременности может как не оказывать влияния на вес плода при рождении, так и способствовать рождению плода с избыточным либо недостаточным весом [26]. В эксперименте, проведенном на крысах, оказалось, что питание с повышенным содержанием жиров до наступления и в период беременности приводит к уменьшению веса новорожденного, что может свидетельствовать о возможной плацентарной недостаточности [5, 24]. Результаты другого эксперимента говорят о том, что данный тип питания приводит к задержке роста плода [27]. Однако необходимо помнить о значимых структурных различиях человеческой и животной плаценты, что, безусловно, не позволяет прямо экстраполировать данные результаты на человека [7, 24].

Материнское ожирение часто сочетается с множественным дефицитом микронутриентов, и как бы это ни казалось парадоксальным, но беременные женщины, страдающие ожирением, могут в то же время испытывать дефицит целого ряда важнейших нутриентов [11]. Причинами множественного дефицита микронутриентов у беременных женщин, страдающих ожирением, являются: бедный рацион питания и сниженное потребление и/или абсорбция нескольких микронутриентов в сочетании с повышенной потребностью в них и секвестрацией жирорастворимых витаминов избыточной жировой тканью [16]. Целый ряд исследований показал, что чем выше ИМТ, тем серьезнее может быть риск множественного дефицита микронутриентов, включая железо, фолаты, йод, цинк и витамины А, β-каротин, В₁₂, С и D [19, 20, 25]. Развитие мозга и рост плода особенно страдают на ранних сроках беременности при низком потреблении фолатов и йода [16].

Сейчас широко обсуждается значение витамина D, которое заключается не только в его влиянии на процессы формирования костной системы, но и во многих внекостных процессах [13]. Большое количество женщин детородного возраста испытывает дефицит данного витамина. Доказано, что низкий уровень витамина D у беременной женщины не только увеличивает риск преэклампсии, гестационного диабета, преждевременных родов, рождения маловесных детей, но и развития в будущем у них скелетных нарушений вследствие рахита, повышает риски аутоиммунных, сердечно-сосудистых, эндокринных заболеваний и некоторых видов рака через «эмбриональный импринтинг» [9, 28].

Недостаточность витамина D у беременных чаще всего обусловлена недостаточной инсоляцией, потреблением несбалансированной по минеральному и витаминному составу пищи с избыточным содержанием углеводов [16]. Низкий уровень витамина D в организме матери отрицательно влияет на функционирование плаценты. Кроме того, витамин D является важным компонентом поливитаминной профилактики дефектов нервной трубки [14]. У беременных с ожирением риск дефицита витамина D повышен по сравнению с женщинами, имеющими нормальную массу тела [28]. Ожирение уменьшает биодоступность витамина D, предполагается также, что жировая ткань имеет собственные потребности в жирорастворимом витамине D и во время беременности витамин D расходуется из материнских запасов. Чем больше количество жировой ткани, тем выше потребность в витамине D [13, 28]. Материнский уровень витамина D помогает регулировать развитие скелета у плода, и соответствующий дефицит может повлиять на траекторию формирования костной ткани и привести к таким долгосрочным последствиям, как остеопороз [29].

Таким образом, избыточный вес и ожирение до беременности ассоциируются с нарушением фертильности, риском преждевременных родов, сопутствующих заболеваний и смертности [10]. Существует также ассоциация с повышенным риском гестационной гипертензии и гестационного диабета, которые в значительной степени связаны со слишком высоким весом младенцев для их гестационного возраста (макросомия) и могут изменять метаболизм глюкозы и липидов у потомства, вызывать гипертензию [16–18].

ГЕСТАЦИОННЫЙ ДИАБЕТ

Ожирение является независимым фактором риска развития гестационного сахарного диабета (ГСД), частота которого в 2–3 раза выше у лиц с ожирением и избыточным весом по сравнению с женщинами с нормальным весом [11]. В период беременности инсулинорезистентность и сопутствующая ей гиперинсулинемия возникают вследствие физиологических гормонально-метаболических сдвигов. ГСД возникает, когда функции поджелудочной железы у женщины не являются достаточными, чтобы преодолеть диабетогенные условия беременности [30].

Чаще всего, ГСД страдают от 2 до 5% беременных женщин. Частота данного заболевания в разных странах варьирует, однако в целом находится в прямой зависимости от распространенности СД II типа [31].

В 2008 г. в г. Пасадене (США) Международной ассоциацией групп изучения диабета и беременности были предложены для обсуждения новые критерии диагностики ГСД, основанные на результатах исследования HAPO, включавшего 25 000 беременных женщин различных рас на всех континентах [32].

Согласно дизайну исследования, беременным женщинам в сроке 24–32 недель проводился пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с 75 г глюкозы и определялся уровень гликированного гемоглобина. Детям первых часов жизни проводилась антропометрия и определение уровня С-пептида в сыворотке пуповинной крови [30]. Получена прямая корреляция между показателями гликемии матери натощак, через 1 ч и 2 ч после приема глюкозы и частотой увеличения массы тела новорожденных выше 90-го перцентиля для гестационного возраста, повышения уровня С-пептида в пуповинной крови выше 90-го перцентиля, первичного кесарева сечения и гипогликемии новорожденных [32–34].

В течение 2010–2011 гг. ряд развитых стран (США, Япония, Германия, Израиль и др.) самостоятельно приняли новые критерии, руководствуясь следующими положениями ВОЗ/ IDF:

- ГСД представляет серьезную медико-социальную проблему, т.к. в значительной степени увеличивает частоту нежелательных исходов беременности для матери и для плода (новорожденного);
- ГСД является фактором риска развития ожирения, СД II типа и сердечно-сосудистых заболеваний у матери и у потомства в будущем;
- беременность – это состояние физиологической инсулинорезистентности, поэтому сама по себе является значимым фактором риска нарушения углеводного обмена;
- понятия «СД», «манифестный (впервые выявленный) СД во время беременности» и непосредственно «ГСД» требуют четкой клинко-лабораторной дефиниции;
- требуются единые стандарты диагностики и лечения нарушений углеводного обмена во время беременности [30, 31, 35].

Риск развития осложнений ГСД для матери и плода зависит от его компенсации. Неадекватная его компенсация приводит к развитию гипергликемии у плода, вследствие чего в I триместре беременности могут формироваться пороки развития сердца, позвоночника, желудочно-кишечного тракта и спинного мозга [36]. Во II триместре беременности в ответ на гипергликемию развивается гиперплазия и гиперфункция клеток фетальной поджелудочной железы с последующей гиперинсулинемией у плода, которая может привести к макросомии, склонности к тяжелым и длительным гипогликемиям у плода и формированию пороков развития центральной нервной системы [31, 35].

Установлено, что наличие ГСД может способствовать как малому, так и большому весу при рождении, при этом

значительную роль в этой ситуации играет плацента, размеры которой у данной категории женщин имеют обратную зависимость от потребления белков [30,32]. Исследования, проведенные среди женщин с ГСД в Нидерландах, на Мальте, в племени Пима, среди афроамериканок, продемонстрировали U-обратную зависимость между малой и большой массой тела при рождении и развитием метаболических нарушений в постнатальный период [32–34].

Кроме того, ожирение и инсулинорезистентность изменяют плацентарную функцию, что ведет к высокому внутриутробному поступлению к ребенку глюкозы, свободных жирных кислот и аминокислот [20, 21]. Гипергликемия матери вызывает повышенный уровень глюкозы у плода и, как следствие, гипертрофию/гиперплазию поджелудочной железы плода и гиперинсулинемию. Инсулин оказывает прямое влияние на деление клеток плода, что приводит к макросомии, при этом связь макросомии и ожирения с гиперинсулинемией плода сильна и независима от других факторов [35]. Риски тяжелых родов и связанных с фетопатией материнских/неонатальных осложнений подтверждены в различных странах [12, 18].

Инсулиноподобные факторы роста (ИФР-1, ИФР-2) наряду с инсулином играют ключевую роль в регуляции темпов внутриутробного роста [37]. Фетальное программирование оси «гормон роста – система инсулиноподобных факторов роста» рассматривается как один из патогенетических механизмов, поясняющих связь между синдромом задержки внутриутробного развития (СЗВУР) и метаболическими расстройствами в дальнейшем [37, 38]. ИФР-1 и ИФР-2 являются главными эндокринными факторами, способствующие внутриутробному росту, а СЗВУР является проявлением их недостаточности. IGF являются пептидами, структурно схожими с инсулином [2]. ИФР-2 влияет на рост эмбриона в первые недели, тогда как ИФР-1 (или соматомедин С) оказывает действие на темпы роста плода на поздних сроках беременности и в постнатальном периоде [13].

В исследованиях показано, что у новорожденных с низкой массой тела при рождении отмечается сниженные уровни ИФР-1, ИФР-2, ИФР-связывающего белка 3-го типа (ИФРСБ-3) в пуповинной крови и, как правило, повышенный уровень СТГ (по принципу отрицательной обратной связи). ИФР-1 не проникает через плаценту, однако материнская система ИФР-1 опосредованно влияет на плацентарный и фетальный рост, в частности, показано, что ИФР-1 увеличивает экспрессию в плаценте белков-транспортёров глюкозы, например, Glut-1, что приводит к повышенному транспорту глюкозы к плоду, повышению уровня фетального ИФР-1 и, как следствие, стимуляции роста плода [31, 35, 37]. Несмотря на то, что материнский ИФР-1 и ИФР-1 плода – это две различные системы, оптимальный рост плода зависит от координированного увеличения уровня как фетального, так и материнского ИФР-1 [13, 30, 37].

Экспериментально показано, что питание с избыточным потреблением жира уменьшает количество митохон-

дриальной ДНК в печени и почках, снижает экспрессию митохондриальных генов в аорте. Уменьшение митохондриальной ДНК ассоциировано с развитием жировой болезни печени, снижением чувствительности к ацетилхолину, уменьшением аортальной эндотелий-зависимой вазодилатации, повышением жесткости артерий, уменьшением объема эндотелиальных клеток [38].

ГСД характеризуется также увеличением концентрации циркулирующих воспалительных молекул, таких как ФНО и ИЛ-6. ФНО является одной из молекул, отвечающих за развитие резистентности к инсулину [35, 36]. По сравнению с женщинами с нормально протекающей беременностью, плацентарная экспрессия лептина у пациентов с ГСД увеличивается [20, 30]. С другой стороны, лептин самостоятельно повышает производство ФНО и ИЛ-6 моноцитами и стимулирует выработку хемокинов СС-лигандами [35]. Таким образом, развивается порочный круг воспалительных процессов. Гиперинсулинемия при ГСД может еще больше стимулировать производство лептина. Повышенные концентрации лептина, в свою очередь, усиливают воспаление [39, 40]. Высокий уровень глюкозы индуцирует адипогенную дифференцировку стволовых клеток, находящихся в мышцах, т. е. сдвигает миогенез в сторону адипогенеза [39].

Риск макросомии уменьшается при улучшении гликемического контроля среди женщин с ГСД [30]. Однако степень зависимости детского ожирения от внутриутробного воздействия ГСД неизвестна [34]. Когортное исследование показало, что среди женщин с ГСД риск рождения ребенка, страдающего макросомией, в 5,5 раза выше, чем среди матерей, не страдающих диабетом и глюкозурией [37]. Выявлена связь между ГСД и ИМТ матери, причем потомство подвергается повышенному риску абдоминального или общего ожирения [39]. Но не только макросомия плода оказывает негативное воздействие на здоровье в последующем уже взрослого человека. Размер окружности живота при рождении находится в обратной взаимосвязи с концентрацией холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в крови во взрослой жизни [15]. Также было продемонстрировано, что у рожденных с низкой массой крысят отмечается увеличенная экспрессия ферментов, стимулирующих дифференцировку адипоцитов и липогенез [19]. К концу периода вскармливания у них было увеличено количество адипоцитов, наблюдались повышенная экспрессия названных ферментов, увеличение продукции лептина, повышение потребления адипоцитами глюкозы для усиленного синтеза жирных кислот и накопление липидов в адипоците. При этом повышалась продукция адипоцитами ФНО- α , ИЛ-6, лептина, висфатина и снижалась – адипонектина [22].

Исследование, озаглавленное «Exploring perinatal outcomes among children», показывает, что воздействие материнского ГСД повышает у потомства риск ожирения в зрелом возрасте через изменение траектории развития у детей в возрасте старше 26 месяцев и что повышенная скорость увеличения ИМТ в старшем детском возрасте может быть результатом опосредованного воздействия

переедания in utero (наряду с генетической предрасположенностью) [40].

Несколько исследований показывают, что питание с высоким содержанием цельного зерна, фруктов, овощей и бобовых в сочетании с регулярной физической активностью способствует снижению риска ГСД и связанных с ним неблагоприятных исходов среди страдающих ожирением беременных женщин [30, 32, 33]. Говоря о питании беременных женщин, следует отметить, что неблагоприятное воздействие на плод у женщин с ожирением, сахарным диабетом, избыточной прибавкой массы можно уменьшить при использовании в питании пробиотиков. В ряде работ представлено их благоприятное действие на предупреждение ожирения и развитие иммунитета, и именно это позволяет рекомендовать включение пробиотиков в рацион беременной женщины [23–25].

К настоящему времени наибольшее число исследований, посвященных пищевому программированию, было сосредоточено на проблемах развития ожирения, сахарного диабета и сердечно-сосудистой патологии. При этом программирование каждого из перечисленных нарушений оказалось неразрывно связанным между собой [16, 39]. С другой стороны, появилась надежда на создание новых методов их лечения с учетом полученных данных в области этиологии и патогенеза. Увеличивающаяся информация по фетальному программированию некоторых заболеваний у взрослых может явиться важным рычагом в попытке остановить рост патологии [14, 16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Адекватное поступление белка, калорий и отдельных микронутриентов в организм беременной женщины или

женщины, планирующей беременность, является обязательным условием нормального течения беременности и развития плода. Продemonстрировано, что неполноценное питание, гипоксемия и стрессы могут изменять концентрации многих гормонов, в частности, глюкокортикоидов, катехоламинов, инсулина, гормона роста, инсулиноподобных факторов роста, лептина, гормона щитовидной железы и плацентарных гормонов, в организмах матери и плода.

Определение уровня витамина D и ликвидация его дефицита могут существенно снизить риск формирования не только синдрома задержки роста плода, но и частоту витамин D-зависимой заболеваемости беременных (преэклампсия и др.), новорожденных, детей раннего возраста, а также снизить отдаленную заболеваемость взрослых, обусловленную неблагоприятным метаболическим импринтингом плода.

Таким образом, экспериментальное и клиническое изучение патогенетических механизмов нутритивного программирования может повлиять на расшифровку истоков генеза ряда глобальных неинфекционных пандемий, с которыми человечество столкнулось на рубеже XX–XXI вв. Разработка методик, влияющих на фетальное программирование заболеваний, может явиться важным рычагом в попытке остановить рост сердечно-сосудистой и эндокринной патологии у взрослых.



Работа выполнена в рамках государственного задания «Анализ обеспеченности витамином D доношенных и недоношенных новорожденных детей, а также детей, рожденных от матерей с эндокринной патологией».

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бельмер С.В. Частные вопросы пищевого программирования: фетальное программирование. *Вопросы детской диетологии*. 2016, 14(1): 26–31. / Belmer SV. Particular issues of nutritional programming: fetal programming. *Voprosy Detskoi Dietologii*. 2016, 14 (1): 26–31.
2. Нагаева Е.В., Ширяева Т.Ю. «Внутриутробное программирование» гормонально-метаболических процессов и синдром задержки внутриутробного развития. *Проблемы эндокринологии*. 2010, 6: 32–38. / Nagaeva EV, Shiryayeva TYu. «Intrauterine programming» of hormone-metabolic processes and the intrauterine growth restriction syndrome. *Problemy Endokrinologii*. 2010, 6: 32–38.
3. Калашникова М.Ф. Метаболический синдром: современный взгляд на концепцию, методы профилактики и лечения. *Эффективная фармакотерапия*. 2013, 55: 52–62. / Kalashnikova MF. Metabolic syndrome: a modern view of the concept, methods of prevention and treatment. *Effektivnaya Farmakoterapiya*. 2013, 55: 52–62.
4. Heindel JJ, vom Saal FS. Role of nutrition and environmental endocrine disrupting chemicals during the perinatal period on the aetiology of obesity. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2009, 304(1–2): 90–96.
5. Нетребенко О.К. Метаболическое программирование в антенатальном периоде. Гастроэнтерология и гепатология. *Современная педиатрия*, 2013, 1(49): 96–101. / Netrebenco OK. Metabolic programming in the antenatal period. Gastroenterology and hepatology. *Sovremennaya Pediatriya*, 2013, 1 (49): 96–101.
6. Maisson P, Byrne CD, Hales CN. Do different dimensions of the metabolic syndrome change together over time? *Diabetes Care*, 2001, 24 (10): 1758–1763.
7. Hales CN, Barker DJP. The thrifty phenotype hypothesis. *British Medical Bulletin*, 2001, 60(1): 5–20.
8. Gluckman PD, Hanson MA, Low FM. The role of developmental plasticity and epigenetics in human health. *Birth Defects Res Part C: Embryo Today*, 2011, 93: 12–18.
9. Godfrey KM, Sheppard A, Gluckman PD et al. Epigenetic gene promoter methylation at birth is associated with child's later adiposity. *Diabetes*, 2011, 60(5): 1528–1534.
10. Picó C, Palou M, Priego T et al. Metabolic programming of obesity by energy restriction during the perinatal period: Different outcomes depending on gender and period, type and severity of restriction. *Frontiers in Physiology*, 2012: 435–438.
11. Pan H, Guo J, Su Z. Advances in understanding the interrelations between leptin resistance and obesity. *Physiol Behav*, 2014, (130): 157–169.
12. Hochberg Z, Feil R, Constancia M et al. Child health, developmental plasticity and epigenetic programming. *Endocr Rev*, 2011, 32: 159–224.
13. Забура О.Г., Ахаладзе Н.Г., Вайсерман А.М. Метаболическое программирование: теоретические концепции и экспериментальные доказательства. *Успехи геронтологии*, 2013, 26(2): 212–223. / Zabuza OG, Akhaladze NG, Vayserman AM. Metabolic programming: theoretical concepts and experimental evidence. *Uspekhi Gerontologii*, 2013, 26 (2): 212–223.
14. Rehfeldt C, Lang IS, Gors S et al. Limited and excess dietary protein during gestation affects growth and composition-al traits in gilts and impairs offspring fetal growth. *J Animal Sci*, 2011, 89: 329–341.
15. Щербakov В.И., Рябиченко Т.И., Скосырева Г.А. и др. Механизмы внутриутробного программирования ожирения у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2013, 5: 8–14. / Shcherbakov VI, Ryabichenko TI, Skosyreva GA, et al. The mechanisms of intrauterine programming of obesity in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*, 2013, 5: 8–14.

16. Бельмер С.В. Концепция пищевого программирования: общие положения и частные примеры. *Лечащий врач*, 2015, 2: 78–82. / Belmer SV. The concept of nutrional programming: general provisions and particular examples. *Lechashchiy Vrach*, 2015, 2: 78–82.
17. van Dijk SJ, Molloy PL, Varinli H. Epigenetics and human obesity. *Int J Obes (Lond)*, 2015, 39(1): 85–97.
18. Нетребенко О.К. Ожирение у детей: истоки проблемы и поиски решений. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*, 2011, 90(1): 104–113. / Netrebenko OK. Obesity in children: the origins of the problem and the search for solutions. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*, 2011, 90 (1): 104–113.
19. Дзгоева Ф.Х. Питание во внутриутробный период жизни: фетальное программирование метаболического синдрома. *Ожирение и метаболизм*, 2015, 12(3): 10–14. / Dzgoeva FH. Nutrition during the intrauterine period of life: fetal programming of the metabolic syndrome. *Ozhirenie i Metabolism*, 2015, 12 (3): 10–14.
20. Guzman-Barcenas J, Hernandez JA, Arias-Martinez J et al. Estimation of umbilical cord blood leptin and insulin based on anthropometric data by means of artificial neural network approach: identifying key maternal and neonatal factors. *BMJ Pregnancy Childbirth*, 2016, 16 (1): 179.
21. Salem H, Rosenfeld T, Altarescu G et al. Maternal and neonatal leptin and leptin receptor polymorphisms associated with preterm birth. *Gene*, 2016, 591(1): 209–213.
22. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(2): 85–97.
23. Rossi M, Amaretti A, Raimondi S. Folate production by probiotic bacteria. *Nutrients*, 2011, 3(1): 118–134.
24. Coupe B, Dutriez-Casteloot I, Breton C et al. Perinatal undernutrition modifies cell proliferation and brain-derived neurotrophic factor levels during critical time-windows for hypothalamic and hippocampal development in the male rat. *Journal of Neuroendocrinology*, 2009, 21(1): 40–48.
25. Collado MC, Isolauri E, Laitinen K. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal weight women. *Am J Clin Nutr*, 2008, 88: 894–899.
26. Захарова И.Н., Звенигородская Л.А., Малявская С.И. и др. Что нужно знать педиатру о метаболическом синдроме. Часть 1. *Consilium Medicum. Педиатрия*, 2013, 3: 25–31. / Zakharova IN, Zvenigorodskaya LA, Malyavskaya SI, et al. What does the pediatrician need to know about the metabolic syndrome. Part 1. *Consilium Medicum. Peditriya*, 2013, 3: 25–31.
27. Mark PJ, Sisala C, Connor K et al. A maternal high-fat diet in rat pregnancy reduces growth of the fetus and placental junctional zone, but not placental labyrinth zone growth. *J Dev Origins Health Dis*, 2011, 2(1): 63–70.
28. Климов Л.Я., Захарова И.Н., Курьянинова В.А. и др. Недостаточность витамина D и ожирение у детей и подростков: насколько взаимосвязаны две глобальные пандемии роль витамина D в патогенезе ожирения и инсулинорезистентности (часть 1). *Медицинский совет*, 2017, 19: 214–220. / Klimov LYa, Zakharova IN, Kuryaninova VA, et al. Vitamin D deficiency and obesity in children and adolescents: how much are the two global pandemics interrelated, the role of vitamin D in the pathogenesis of obesity and insulin resistance (part 1). *Meditsinsky Sovet*, 2017, 19: 214–220.
29. Devlin MJ, Buxseim ML. Influence of pre- and perinatal nutrition on skeletal acquisition and maintenance. *Bone*, 2012, 50(2): 444–451.
30. Дедов И.И., Краснопольский В.И., Сухих Г.Т. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение». *Сахарный диабет*, 2012, 4: 4–10. / Dedov II, Krasnopolsky VI, Sukhikh GT. Russian national consensus «Gestational diabetes mellitus: diagnosis, treatment, postnatal observation». *Sakharny Diabet*, 2012, 4: 4–10.
31. Mpondo BC, Ernest A, Dee HE. Gestational diabetes mellitus: challenges in diagnosis and management. *Diabetes Metab Disord*, 2015, 12: 14–42.
32. Gilmartin AH, Ural SH, Repke JT. Gestational diabetes mellitus. *Rev Obstet Gynecol*, 2008, 1(3): 129–134.
33. Бурумкулова Ф.Ф., Петрухин В.А. Гестационный сахарный диабет: вчера, сегодня, завтра. *Терапевтический архив*, 2014, 86(10): 109–115. / Burumkulova FF, Petrukhin VA. Gestational diabetes: yesterday, today, tomorrow. *Therapevticheskiy Arkhiv*, 2014, 86 (10): 109–115.
34. Kim SY, Sharma AJ, Sappenfield W et al. Association of maternal body mass index, excessive weight gain, and gestational diabetes mellitus with late-for-gestational-age births. *Obstet Gynecol*, 2014, 123(4): 737–744.
35. Bush NC, Chandler-Laney PC, Rouse DJ et al. Higher maternal gestational glucose concentration is associated with lower offspring insulin sensitivity and altered beta-cell function. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(5): 803–809.
36. Литвиненко И.А., Карпова Е.В., Котайш Г.А. и др. Прогнозирование перинатальных исходов у беременных с гестационным диабетом. *Вестник РУДН. Серия: Медицина*, 2011, 6: 306–315. / Litvinenko IA, Karpova EV, Kotaysh GA, et al. Forecasting perinatal outcomes in pregnant women with gestational diabetes. *Vestnik RUDN. Seriya: Meditsina*, 2011, 6: 306–315.
37. Климов Л.Я., Алавердян Л.С., Верисокина Н.Е. и др. Антропометрические и лабораторные показатели новорожденных от матерей с нарушениями метаболизма глюкозы. *Медицинский вестник Северного Кавказа*, 2018, 13(2): 359–363. / Klimov LYa, Alaverdyan LS, Verisokina NE. Anthropometric and laboratory parameters of newborns from mothers with impaired glucose metabolism. *Meditsinskiy Vestnik Severnogo Kavkaza*, 2018, 13 (2): 359–363.
38. Нетребенко О.К. Программирование питания (метаболическое программирование) на ранних этапах развития. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*, 2012, 91(1): 84–93. / Netrebenko OK. Nutritional programming (metabolic programming) in the early stages of development. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*, 2012, 91 (1): 84–93.
39. Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations of maternal A1C and glucose with pregnancy outcomes. *Diabetes Care*, 2012, 35(3): 574–580.
40. Bellatorre A, Scherzinger A, Stamm E et al. Fetal overnutrition and adolescent hepatic fat fraction: the exploring perinatal outcomes in children study. *J Pediatr*, 2018, 192: 165–170.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Климов Леонид Яковлевич – к.мед.н., доцент, завкафедрой факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

Атанесян Роза Артуровна – к.мед.н., ассистент кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

Верисокина Наталья Евгеньевна – клинический ординатор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

Шанина Софья Владимировна – студентка 4-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

Долбня Светлана Викторовна – к.мед.н., ассистент кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

Курьянинова Виктория Александровна – к.мед.н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

Алавердян Лилит Самвеловна – ассистент кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

Бобышев Дмитрий Викторович – к.мед.н., начальник Центра персонализированной медицины научно-инновационного объединения ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

Е.С. КЕШИШЯН^{1,2}, Е.С. САХАРОВА^{1,2}, Н.В. АФАНАСЬЕВА³¹ ФГБУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва² ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева» Минздрава России, Москва³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

ПО УХОДУ ЗА КОЖЕЙ ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ ЛЕТ ЖИЗНИ

В статье предлагается вариант распределения функциональных обязанностей между патронажной медицинской сестрой и врачом в плане консультирования по уходу за кожей младенца и коррекции наиболее частых и типичных нарушений ее целостности. Представлены основные особенности строения кожи у детей раннего возраста. Даны теоретические обоснования дифференцированного подхода к выбору средств по уходу за кожей.

Ключевые слова: дети первого года жизни, особенности строения кожи, уход за кожей младенца, роль медицинской сестры, консультирование.

E.S. KESHISHYAN^{1,2}, E.S. SAKHAROVA^{1,2}, N.V. AFANASYEVA³¹ Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow² Veltishev Research Clinical Institute of Paediatrics of the Ministry of Health of Russia, Moscow³ Sechenov First Moscow State Medical University, Federal State Autonomous Educational Institution for Higher Education of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University)

BABY SKIN CARE TIPS

The article proposes a variant of functional responsibilities distribution between the patronage nurse and the doctor regarding counselling on the baby skin care and correction of the most frequent and typical disruptions of its continuity. It presents the main structural characteristics of the skin in young children. Theoretical justification of the differentiated approach to the choice of skin care products are provided.

Keywords: babies, structural characteristics of the skin, baby skin care, role of a nurse, counselling.

Разделение полномочий и объема консультирования родителей детей первого года жизни между врачами и медицинскими патронажными сестрами является необходимым звеном общей реорганизации службы, что позволит изменить структуру медицинских приемов и даст возможность сконцентрироваться врачам на вопросах коррекции функциональных нарушений и диагностики и лечения патологических состояний, а медицинским патронажным сестрам и кабинетам здорового ребенка в поликлиниках предоставлять советы и консультации по общим вопросам ухода, вскармливания, игр с детьми разного возраста в целях их развития и т. д. Это увеличит социальную значимость работы медсестер этого профиля, даст толчок к повышению их квалификации и, как следствие, приток кадров для такого рода специализации [1, 2].

Консультирование по уходу за кожей младенца, безусловно, входит в перечень обязанностей медицинских сестер.

Кожа ребенка отличается по своей структуре от кожи взрослого. Прежде всего, кожа занимает 1/12 часть всей массы тела и по этому признаку ее превосходит только поперечно-полосатая мышечная и костная системы. При взаимодействии организма с внешней средой она является первой линией защиты от вредных воздействий. В связи с этим любое повреждение кожи представляет собой значительную опасность для малыша.

Вся кожа, независимо от участка тела, состоит из трех основных слоев: эпидермиса – самого тонкого наружного слоя; дермы, или среднего слоя, и подкожно – жировой клетчатки. Эпидермис постоянно сам регенерируется и

содержит меланоциты. В слое дермы заключена сеть кровеносных сосудов и нервных волокон, а также специализированные железы и придатки кожи.

Кожа ребенка имеет следующие структурные отличия:

1. *Эпидермис* в целом и клетки всех слоев расположены более компактно.
2. *Роговой слой* обладает низкой продукцией меланина; у ребенка раннего возраста связь эпидермиса с дермой непрочна, что является причиной более легкого повреждения кожи.
3. *Эккринные железы* по структуре такие, как у взрослых, но с большей плотностью их распределения.
4. *Эпокринные железы* маленькие, лишены секреторных гранул и в течение первых двух с половиной лет жизни функционируют нерегулярно.
5. *Потоотделение* обычно начинается со 2–5-го дня жизни сначала на лице, затем на ладонях и других частях тела, у незрелых детей оно может начинаться только к концу первого месяца жизни, что нередко приводит к гипертермии, появлению высыпаний и мацераций кожи.
6. *Сальные железы* большие и активные у новорожденных в основном за счет влияния материнских андрогенов, что служит причиной милиарных высыпаний в данный возрастной период. Затем функция сальных желез снижается в течение нескольких недель после рождения и не возобновляется до пубертатного возраста. На фоне изменения активности сальных желез происходят процессы, аналогичные подростковому возрасту, и это приводит к формированию на месте

милий прыщиков, которые называют «прыщики новорожденного», или, как говорят в народе, «цветение новорожденного», которое продолжается с 3–4 недель жизни до 3-месячного возраста. Также за счет этих процессов возникают себорейные изменения на волосистых участках кожи головы и бровей.

7. Сосудистая и нервная сети незрелы. *Сосудистый рисунок* приближается к взрослому только по мере замедления роста кожи, максимум которого приходится на первые два месяца жизни. Именно этим объясняется высокая частота «мраморности» кожи, которая является нормальной для всех детей в первые месяцы жизни младенца и не требует никаких дополнительных обследований.
8. Миелинизация *кожных нервов* отсутствует, чувствительные рецепторы конца не сформированы.

Большое отношение площади поверхности кожи к массе тела ребенка, низкая плотность клеток рогового слоя, содержание высокого количества липидов обеспечивают проникновение жирорастворимых веществ. На этом фоне испражнения ребенка и химические вещества легко способны вызвать первичное раздражение кожи [3–5].

Клеточный и гуморальный иммунитет в ранних периодах жизни снижен, что увеличивает чувствительность детей к инфицированию любым микроорганизмом, проникающим через повреждение эпидермального барьера.

Таким образом, здоровье кожи зависит от ее целостности. Это означает, что целью ухода за кожей с первых дней жизни является сохранение эпидермального барьера за счет уменьшения раздражения кожи, что может быть достигнуто несколькими способами:

- Снижение степени увлажнения
- Уменьшение трения
- Отсутствие контактов с раздражающими веществами, такими, как сильнодействующие порошки или мыло

В настоящее время на российском рынке в изобилии представлена косметическая продукция как отечественных, так и зарубежных производителей.

Крупными российскими компаниями, давно работающими на рынке, являются «Свобода», «Невская Косметика», «Уральские самоцветы», «Линда», «Садко», «Рассвет», новые косметические серии «Морозко», «Мое солнышко» и т. д. В настоящее время все они представляют более или менее полные косметические линии: увлажняющие, защитные крема (отсутствует вода), присыпки, шампуни, масла и т. д. Это очень удобно для родителей, так как если ребенку подошел один из продуктов серии, можно безбоязненно пользоваться всеми другими средствами этой линии [5, 6].

На сегодняшний день можно с уверенностью сказать, что современные отечественные детские косметические серии совершенно не уступают импортным в качественном отношении, так как в большинстве из них соблюдены основные дерматологические требования – нейтральный pH, отсутствие консервантов, преобладание минеральных компонентов над органическими (особенно в маслах), использование высококачественных животных жиров, включение экстрактов трав (ромашка, алоэ, череда, календула и т. д.), умеренное использование пахучих веществ, использование в шампунях формулы «без слез» и добав-

ление в некоторые средства лечебных компонентов, таких как пантенол или цинк для серии «крем от опрелостей».

Однако родители и сами видят на полках магазинов и аптек огромное число предложений косметических средств для малышей. Вся сложность консультирования по выбору этих средств заключается в том, что медицинская сестра должна не только в целом ориентироваться в продукции, но и знать ее особенности, для того чтобы предоставить родителям наиболее полную информацию для правильного выбора.

При выборе косметического средства медсестра должна руководствоваться следующими критериями:

1. *Производство* – отечественные средства, выпущенные сравнительно недавно, в последние 3–4 года.
2. *Показания для применения* – для детей со здоровой кожей и детей с проблемной кожей – сухой, склонной к раздражениям, с проявлениями атопии.
3. *Формы выпуска* – разнообразие: гель для купания, крем для ежедневного ухода, успокаивающий крем и успокаивающий крем-стик и др.
4. *Обратить внимание на особенности состава средства и его действие на раздраженную, атопичную кожу:*

■ В составе не должно быть отдушек, красителей, трав, гормонов.

■ Увлажнение достигается включением в состав глицерина, других естественных масел, натуральных продуктов с нейтральным pH, что предотвращает вторичный рост бактерий.

■ Наличие в составе витамина Е и пантенола, необходимых для восстановления (заживление повреждений, раздражения) и правильного функционирования кожи.

■ Если необходимая информация предоставлена родителям, то их выбор становится осознанным. При этом если родители спрашивают о конкретной продукции, то медсестра должна дать именно ее характеристику. Если спрашивают общего совета, то предложить линейки, исходя из состояния кожи ребенка, желательно несколько вариантов, чтобы избежать впечатления о лоббировании какой-либо фирмы. Это важное замечание, так как в ином случае у родителей возникает сомнение в предоставлении достоверной информации.

■ Кроме этого, медицинская сестра должна предоставить родителям информацию, когда и как пользоваться косметическими средствами по уходу за кожей младенца:

■ масло и крем должны наноситься тонким слоем на проблемные зоны в области промежности и складки кожи. На всю поверхность тела масло наносится лишь при наличии крупнопластинчатого шелушения, при чрезмерной сухости кожи, склонной к шелушению. Метод нанесения масла или крема называется «дозирование через материнские руки», т.е. сначала мать втирает масло или крем в свои ладони и остатки наносит на кожу ребенка. Применяя косметические средства, необходимо учитывать не только состав, но и индивидуальную реакцию ребенка.

■ Умывать лицо ребенка достаточно проточной водой. Протирание глаз ватными шариками использовать лишь при наличии выделений. Нос ребенка можно чистить ватными турундами (но не ватными палочками), при условии его заложенности и затруднении носового дыхания.

■ Перед прогулкой на кожу лица в холодное и ветреное время года необходимо наносить защитный крем, который сохраняет влагу в коже и уменьшает нарушение целостности верхнего слоя. После прогулки необходимо ребенка умыть или обернуть влажной салфеткой, что предпочтительнее, так как высокая жесткость воды также провоцирует сухость, шелушение и нарушение целостности эпидермиса.

■ Использование защитного крема на прогулках целесообразно не только в первые месяцы жизни, но и в течение всех первых трех лет жизни. Особенно это важно для детей, проживающих в сухом, жарком или очень холодном климате, а также страдающих атопическим дерматитом.

■ Перед использованием надо прочитать состав средства и оценить, нет ли аллергической реакции у кого-то из членов семьи на компоненты средства. Особо внимательно надо относиться к наличию и обилию травяных экстрактов и пахучих веществ. Может быть, они и создают приятный запах вокруг младенца, но, к сожалению, могут стать причиной аллергологических и дерматологических проблем.

■ Каждое новое средство родители должны изначально попробовать на себе и оценить все предполагаемые эффекты – насколько сохранилась влажность, нет ли ощущения плохой впитываемости, не появилось ли раздражение на коже. После этого можно нанести средство на небольшой участок кожи малыша и оценить его реакцию. Только потом можно использовать данный продукт для обработки больших участков кожи [2].

В целом современные установки по уходу за кожей детей раннего возраста можно сформулировать следующим образом: стараться как можно меньше ее раздражать и как можно больше предохранять. Это значит, что если кожа не требует дополнительного ухода – бархатистая на ощупь, увлажненная, складки чистые, промежность сухая, то достаточно соблюдения общих гигиенических процедур без использования разнообразных косметических средств. При обнаружении малейших признаков раздражения или

покраснения необходимо локальное использование средств целенаправленного действия по следующему принципу:

■ при отсутствии нарушения целостности кожи нанести лечебный крем;

■ при наличии нарушения целостности кожи необходимо сначала обработать поверхность дезинфицирующим и дубящим средством и лишь после этого нанести лечебный крем;

■ на мокнущие поверхности нельзя наносить крема и мази – это будет способствовать более интенсивному размножению микрофлоры в этих участках.

Таким образом, общие знания медсестры по такому узкому вопросу, как консультирование по уходу за кожей ребенка раннего возраста, должны быть достаточно обширными и включать знания особенностей строения кожи и возможные причины ее нарушения (теоретическая часть); владение информацией по вопросу выбора продукции косметических и лечебных средств по уходу за кожей ребенка, знать их состав, дифференцировать их по показаниям, методологии, учитывая современные взгляды профессионального сообщества на применение этих средств.

Одной из наиболее частых проблем, с которой сталкиваются родители детей первого года жизни, и, соответственно, медицинские работники – это пеленочный дерматит. Данное заболевание требует не только врачебной диагностики и назначения лечения, но и консультирования медицинской сестрой по определению методов ухода за кожей, включая знания о выборе одноразовых подгузников, учитывая разнообразие предложений на рынке. Этому вопросу будет посвящена следующая статья по консультированию родителей медицинскими патронажными сестрами.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кузнецов А.И., Никовская М.И., Кешишян Е.С. Сестринское дело в педиатрии. Справочник для медсестер. Т. 1. Под ред. О.Л. Задворной, М.Х. Турьянова. М.: ООО «Издательство Новая Волна». 1998. /Kuznetsov AI, Nikovskaya MI, Keshishyan ES. Nursing in Paediatrics. Handbook for nurses. V. 1. Under the editorship of Zadvornaya OL, Turyanova MKh. M.: Izdatelstvo Novaya Volna LLC. 1998
2. Зелинская Д.И., Исполовская Э.О., Никовская М.И., Кешишян Е.С. Некоторые алгоритмы действия медсестры при уходе за новорожденным. Пособие для мед.сестер. М.: Издательство «Новая Волна». 1999. / Zelinskaya DI, Ispolatovskaya EO, Nikovskaya MI, Keshishyan ES. Algorithms of nurse's actions in caring for newborns. Handbook for nurses. M.: Izdatelstvo Novaya Volna LLC. 1999
3. Hoeger P, Enzmann C. Skin physiology of the neonate and young infant: a prospective study of functional skin parameters during early infancy. *Pediatr Dermatol*, 2016, 33(3): 311-321.
4. Fluhr JW, Darlenski R, Taieb A et al. Functional skin adaptation in infancy – almost complete but not fully competent. *Experimental Dermatology*, 2010, 19: 483-492.
5. Беляева И.А. Современные рекомендации по уходу за кожей новорожденного: традиции и инновации (обзор литературы). *РМЖ*, 2018, 2: 125-128. / Belyaeva IA. Modern guidelines for the newborn skin care: traditions and innovations (literature review). *RMJ*, 2018, 2: 125-128.
6. Кешишян Е.С., Сахарова Е.С. Уход за кожей дней первых лет жизни. *Лечащий врач*, 2004, 10: 62-65. / Keshishyan ES, Sakharova ES. Infant skin care. *Lechashchy Vrach*, 2004, 10: 62-65.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кешишян Елена Соломоновна – д.м.н., профессор, врач высшей категории, руководитель Центра коррекции развития детей раннего возраста в НИИ Клинической педиатрии им. ак. Ю.Е. Вельтищева, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

Сахарова Елена Станиславовна – к.м.н., врач высшей категории, Центр коррекции развития детей раннего возраста в НИИ Клинической педиатрии им. ак. Ю.Е. Вельтищева, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

Афанасьева Наталья Викторовна – ассистент кафедры «Сестринское дело», медико-профилактический факультет, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

И.Н. ЗАХАРОВА¹, А.Н. КАСЬЯНОВА¹, Ю.А. ДМИТРИЕВА¹, Е.Б. МАЧНЕВА²¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва² Российская детская клиническая больница, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

ВКУСОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ –

НАШИ ПОСРЕДНИКИ В ФОРМИРОВАНИИ ВКУСОВЫХ ПРЕДПОЧТЕНИЙ РЕБЕНКА

В статье представлены современные данные об основных молекулярных и генетических детерминантах формирования вкусовых предпочтений человека. Рассмотрена структура и механизм функционирования рецепторов сладкого вкуса, вкуса умами, кислого и горького вкусов, а также других молекул и клеточных структур, влияющих на восприятие вкусов, – белка густина, толл-подобных рецепторов. Описана роль структур, обеспечивающих восприятие вкуса вне полости рта, – клеток гипоталамуса. Подчеркнуто значение генетического полиморфизма данных структур и важность взаимодействия генетических факторов и факторов внешней среды в формировании вкусовых предпочтений и пищевого поведения младенца. Особое внимание уделено практической значимости представленных данных в аспекте введения продуктов прикорма детям первого года жизни.

Ключевые слова: рецептор, ребенок, вкус, генетика, пища, рецепторы горького вкуса, рецепторы вкуса умами, рецепторы сладкого вкуса, вкусовые почки, ген белка густина, капсаицин, толл-подобные рецепторы (TLR), танициты.

I.N. ZAKHAROVA¹ MD, A.N. KASYANOVA¹, YU.A. DMITRIEVA¹ E.B. MACHNEVA²¹ Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education of the Ministry of Health of the Russian Federation.² Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU) of the Ministry of Health of Russia, Moscow

TASTE RECEPTORS ARE OUR MEDIATORS IN SHAPING THE TASTE PREFERENCES OF A CHILD

The article presents modern data on the main molecular and genetic determinants of shaping the taste preferences. The authors present the structure and mechanism of the functioning of sweet taste receptors, umami taste, acidic and bitter tastes, as well as other molecules and cellular structures influencing the perception of flavors – the gust protein, toll-like receptors. They described the role of structures ensuring perception of taste outside the oral cavity – the cells of the hypothalamus. The article underlines the importance of the genetic polymorphism of these structures and the importance of interaction of genetic factors and environmental factors in shaping the taste preferences and eating behavior of the infant. Particular attention is given to the practical significance of the presented data in the context of introduction of supplemental foods for infants.

Keywords: receptor, child, taste, genetics, food, bitter taste receptors, umami taste receptors, sweet taste receptors, taste buds, gust protein gene, capsaicin, toll-like receptors (TLR), tanycytes.

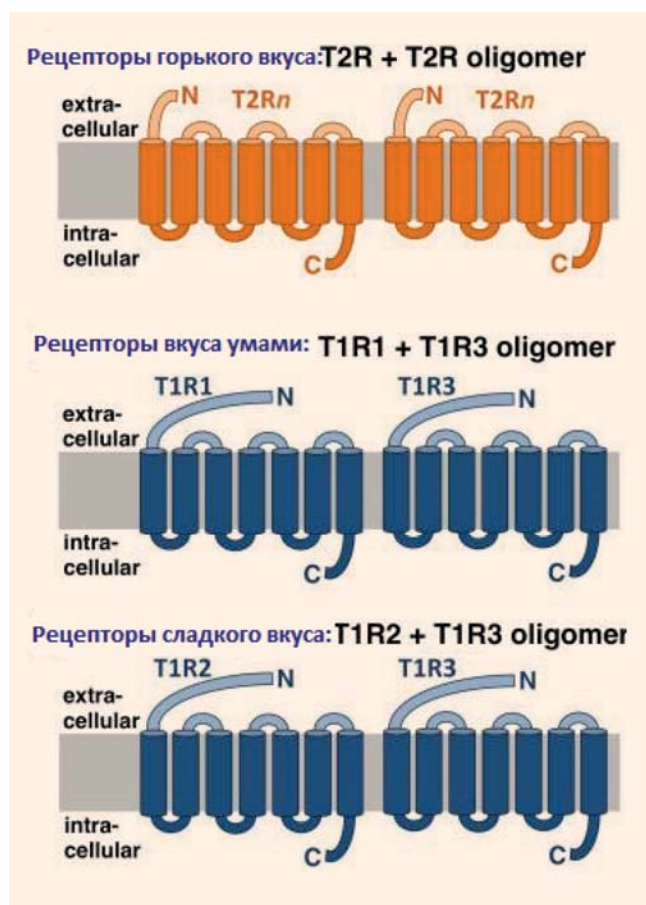
Современное общество предлагает потребителю множество разных продуктов, отличающихся разнообразными вкусами. Широкий спектр экономических, социальных и поведенческих факторов способен влиять на выбор определенного продукта. Однако почему люди из разных семей, различных рас и национальностей имеют свои предпочтения в выборе определенного продукта? Ответ на данный вопрос очень прост – основной движущей силой выбора того или иного продукта является прежде всего *генетически детерминированная «привязанность»* к определенному вкусу посредством определенного набора рецепторов к разным вкусам.

Считается, что сладкий вкус воспринимается только одним типом рецепторов (T1R2/3) [1–4], вкус умами – T1R1/3 [5, 6], кислый – PCD2L1 [7, 8]. Ощущение горького вкуса уникально тем, что существует множество изоформ G-белковых рецепторов (GPCR), настроенных на широкий спектр различных горьких соединений. Они известны как T2R-рецепторы [9–11], и у людей имеется по меньшей мере 25 различных функциональных изоформ T2R [12, 13]. T2R-рецепторы горького вкуса находятся в клетках вкусовых рецепторов, известных как клетки типа II, иногда также называемые рецепторными клетками [14, 15].

Клетки типа II также содержат второе семейство вкусовых GPCR, известных как рецепторы T1R. Семейство T1R содержит только 3 изоформы: T1R1, T1R2 и T1R3, которые олигомеризуются, формируя рецепторы для умами (T1R1 + T1R3) и сладкого (T1R2 + T1R3) [5, 6, 11] (рис. 1).

Первый маркер вкусовых предпочтений – чувствительность к 6-п-пропилтиоурацилу – был описан еще в конце прошлого столетия [16]. Высокая чувствительность к этому горькому веществу тесно связана с изменчивостью гена TAS2R38, который кодирует рецепторы горького вкуса. Рецепторы горького вкуса (TAS2Rs или T2Rs) относятся к суперсемейству 7-сегментных трансмембранных рецепторов, связанных с белками G [17]. Первоначально эти рецепторы были идентифицированы в клетках II типа во вкусовых почках. Однако на сегодняшний день показано, что данные рецепторы локализуются не только в ротовой полости, но и в других тканях и органах организма, включая респираторный тракт [18, 19], иммунные органы [11], органы мочеполовой системы [20, 21] и др.

На рисунке 2 показан каскад передачи сигналов посредством рецептора T2R. Данный путь включает гетеротримерные субъединицы белка G (α -гаструдин [Gnat3], G β 3 и G γ 13), фосфолипазу C (PLC β 2), трифосфатный

Рисунок 1. Вкусовые рецепторы человека [11]

рецептор инозитола (InsP3R) и канал TRPM5. При активации рецептора гастдуцин диссоциирует с образованием субъединиц α -гастдуцина и $\beta\gamma$. Последний активирует фосфолипазу C, что приводит к высвобождению Ca^{2+} из InsP3-чувствительных депо Ca^{2+} и приводит к притоку Na^{+} через каналы TRPM5. Этот Na^{+} -поток деполяризует клетки и вызывает высвобождение нейротрансмиттера АТФ через щелочные щелевые гемиканалы или ионные каналы CALHM1 [23, 24]. Наконец, высвобожденный АТФ активирует пуринергические рецепторы на нервах во вкусовых почках, и полученный импульс передается в центр вкуса в центральной нервной системе, чтобы инициировать восприятие горького вкуса [24]. В экспериментах показано, что полное нокаутирование фосфолипазы C и канала TRPM5 у мышей приводит к потере восприятия горького, сладкого вкусов, вкуса умами и жира [22].

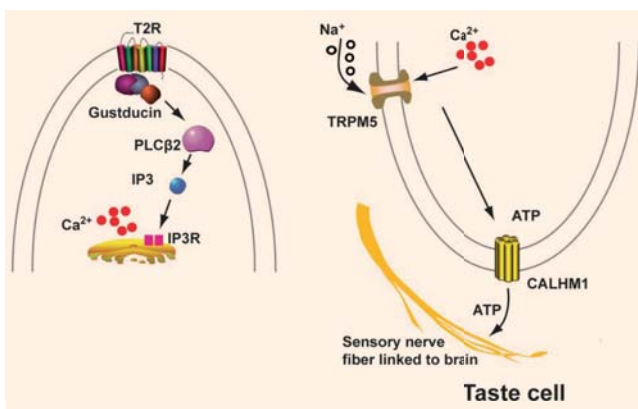
Полиморфизмы T2R определяют предпочтение к определенным вкусам. Из всех членов семейства T2R наиболее изученным является именно полиморфизм T2R38 [25, 26]. Белок T2R38 имеет два общих варианта, которые различаются по аминокислотным остаткам в положениях 49, 262 и 296. Функциональный вариант в этих положениях содержит, соответственно, пролин, аланин и валин, поэтому генотип обозначается как ПАВ (PAV), тогда как нефункциональная форма содержит аланин, валин и изолейцин, чтобы вызвать генотип АВИ (AVI).

Поэтому комбинация этих двух вариантов генерирует три общих генотипа, то есть две гомозиготы: PAV/PAV и AVI/AVI, а также одну гетерозиготу – PAV/AVI. Субъекты с гаплотипом PAV (то есть кодированные аллели для пролина на rs713598, аланина в rs1726866 и валина на rs10246939) значительно более чувствительны к горьким вкусам 6-п-пропилтиоурацила и фенилтиокарбамида и химически подобным соединениям [27, 28]. В то же время субъекты с гаплотипом AVI менее чувствительны или вовсе не чувствительны к данным веществам [30].

Другим геном, ответственным за восприятие горького вкуса, является ген белка густина, идентичного по своей структуре карбоновой ангидразе (CA VI), которая, в свою очередь, является единственным секреторным изоформом семейства ферментов α -CA. Иммуногистохимические исследования показали, что густин в высоких концентрациях присутствует в серозных ацинарных клетках околоушной и подчелюстной желез [32, 33]. Фактически это одна из основных составляющих белка человеческой слюны.

Прием пищи является одним из основных путей проникновения патогена, поэтому неудивительно, что многие компоненты иммунной системы экспрессируются в эпителии языка. В последние годы появляется все больше сообщений о функции компонентов врожденного иммунитета, не связанных с иммунологическим надзором

Padiglia A. и коллеги сообщили, что полиморфизм гена густина rs2274333 может влиять на конформацию белка и, таким образом, влияет на связывание ионов цинка [34]. Авторы исследования распределили пациентов на несколько подгрупп: с высокой чувствительностью к 6-п-пропилтиоурацилу ($n=27$), со средней чувствительностью ($n=28$) и не чувствительных к данному веществу ($n=20$). При этом было установлено, что концентрации цинка в слюне у нечувствительных пациентов были выше, чем у высокочувствительных ($p=0,003$). Молекулярный анализ гена густина показал, что аллель А и генотип АА

Рисунок 2. Сигнальный путь T2R [22]

значительно чаще встречались в группе с высокой чувствительностью к 6-п-пропилтиоурацилу, тогда как аллель G и генотип GG более чаще встречались у не чувствительных к нему пациентов ($p < 0,001$).

Прием пищи является одним из основных путей проникновения патогена, поэтому неудивительно, что многие компоненты иммунной системы экспрессируются в эпителии языка. В последние годы появляется все больше сообщений о функции компонентов врожденного иммунитета, не связанных с иммунологическим надзором [11, 35]. В частности, к таким функциям относится и участие в восприятии вкуса. Например, фактор некроза опухолей цитокинов альфа (TNF α) [36] и противовоспалительный цитокин интерлейкин-10 [37] секретируются во вкусовых почках, а мыши с нокаутным геном TNF менее чувствительны к горьким соединениям [38].

Продуцирование TNF- α в эпителии языка является TLR-зависимым и связано с подмножеством вкусовых клеток, которые экспрессируют рецепторы T1R1 (вкус умами и сладкий вкус) и PLC2 β , участвующего в каскаде восприятия горького вкуса [36].

В настоящее время стало известно, что лица, страдающие ожирением, сахарным диабетом 2-го типа и другими метаболическими расстройствами, имеют повышенные уровни экспрессии TLR4 в различных тканях. Это способствовало созданию идеи о том, что экспрессия TLR4 может влиять и на особенности восприятия вкуса, формируя пристрастия к определенной диете [35, 39].

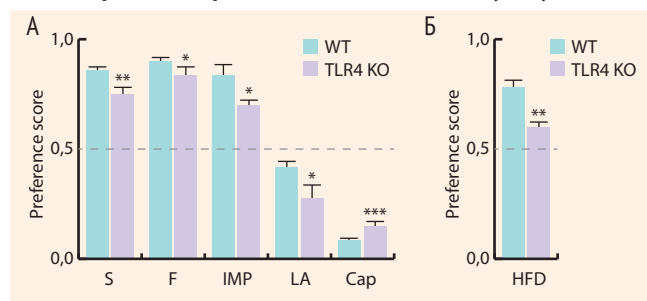
Samandola S. и коллегами (2017) было проведено исследование, в котором анализировалась роль TLR в восприятии различных вкусов у мышей. Авторам удалось установить, что мыши с нокаутным геном TLR4 (TLR4KO) имеют меньшее предпочтение к сладкому вкусу ($p < 0,01$), вкусу умами и восприятию жирной пищи ($p < 0,05$), в то же время данная группа мышей более предпочтительна в выборе капсаицина ($p < 0,001$) – острого вещества (рис. 3А).

Помимо этого, авторы показали, что дефицит TLR4 снижает предпочтение к пище с высоким содержанием жира и фруктозы, что формирует «устойчивость» к ожирению, вызванному данным типом диеты (рис. 3Б) [35].

Рисунок 3. Различия в восприятии вкусовых веществ в зависимости от экспрессии TLR4 [35]:

А: S – сахароза, F – фруктоза, IMP – инозин-5'-монофосфат, LA – линолевая кислота, Cap – капсаицин.

Б: восприятие жирового компонента пищи (HFD)



Изменения вкусовых и пищевых предпочтений при снижении экспрессии TLR4 связаны с уменьшением экспрессии основных вкусовых молекул CD36, PLC2 β и TRPM5 в эпителии языка.

CD36 может связывать множество насыщенных и ненасыщенных длинноцепочечных (C13-C21) жирных кислот [40]. Было показано, что как полная, так и частичная абляция CD36 снижает предпочтение жиров у мышей [41, 42]. Прямая связь между оральными уровнями CD36 и чувствительностью к жиру также наблюдалась у людей [43].

В настоящее время стало известно, что лица, страдающие ожирением, сахарным диабетом 2-го типа и другими метаболическими расстройствами, имеют повышенные уровни экспрессии TLR4 в различных тканях. Это способствовало созданию идеи о том, что экспрессия TLR4 может влиять и на особенности восприятия вкуса, формируя пристрастия к определенной диете

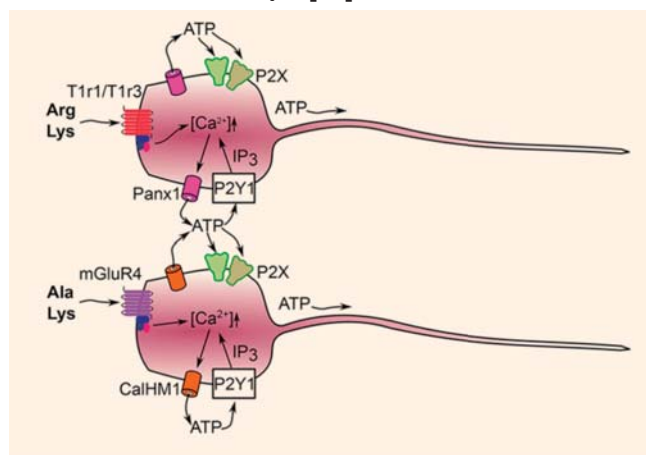
Снижение чувствительности к капсаицину, наиболее острому веществу, известному на сегодняшний день, связано с тем, что при снижении экспрессии TLR4 в сенсорных нейронах усиливается активность каналов TRPV1, что способствует увеличению кальциевых потоков, что в конечном итоге снижает чувствительность к боли и зуду [44, 45].

Восприятие вкуса, как ни странно, происходит не только в полости рта. Недавние исследования демонстрируют, что клетки гипоталамуса способны улавливать определенные вкусы непосредственно из цереброспинальной жидкости [46]. Одними из таких веществ являются аминокислоты.

Аминокислоты давно известны как наиболее эффективный тип питательных веществ для удовлетворения голода и обеспечения длительного периода сытости. Некоторые хорошо известные причины этого эффекта – медленное переваривание богатых белками продуктов, а также их способность поддерживать уровень глюкозы в крови относительно постоянным, тем самым уменьшая тягу к пище. Однако за последние несколько десятилетий стало очевидным, что мозг является ключевым игроком в энергетическом гомеостазе, а аминокислоты могут оказывать насыщающее действие даже в обход пищеварительной системе. Прямые интрацеребровентрикулярные инъекции аминокислот в гипоталамус подавляли аппетит у крыс [47].

Одной из популяций гипоталамических клеток, которая потенциально является ключевым игроком в энергетическом гомеостазе, являются танициты. Их положение в стенке третьего желудочка дает им привилегированный доступ к желудочковой цереброспинальной жидкости [48]. Было предложено, что танициты являются глюкозависимыми, аналогично бета-клеткам поджелудочной железы [49]. Данные показывают, что активность таницитов в основном зависит от рецептора сладкого вкуса (Tas1r2/Tas1r) [50]. Эти данные способствовали предпо-

Рисунок 4. Путь восприятия вкуса аминокислот таницитами гипоталамуса [46]



ложению, что танициты способны ощущать вкус аминокислот через данные рецепторы.

Lazutkaite G. и соавт. (2017) показали, что существует как минимум два механизма восприятия таницитами вкуса аминокислот [46]. Первый механизм обеспечивается рецепторами Tas1r1/Tas1r3, и специфичен он для аргинина и лизина. Второй механизм – через рецептор mGluR4, и специфичен для аланина и лизина (рис. 4).

Аминокислоты, такие как аргинин, лизин и аланин, вызывают сигналы, усиливающие приток Ca^{2+} в таницитах, и вызывают высвобождение АТФ через паннексин 1 (белок щелевого канала) и CalHM1. Помимо этого, показано, что танициты у мышей, у которых отсутствует ген Tas1r1, обладают сниженной реакцией на лизин и аргинин, но не на аланин [46].

Существуют также рецепторы, ответственные за формирование пищевого поведения. Так, существует ген MC4R, роль которого определяется регулированием энергетического баланса [51]. Данный ген кодирует рецептор меланокортина-4 – одного из пяти рецепторов меланокортина, относящихся к семейству рецепторов, связанных с G-белками, представляющими собой семидоменные трансмембранные белки [51]. MC4R экспрессируется в ЦНС, преимущественно в гипоталамусе.

Дефицит TLR4 снижает предпочтение к пище с высоким содержанием жира и фруктозы, что формирует «устойчивость» к ожирению, вызванному данным типом диеты

В 2010 г. впервые сообщалось, что полиморфизм гена MC4R rs17782313 отрицательно коррелирует с чувством насыщения ($p=0,01$) и положительно коррелирует с повышенным потреблением пищи у взрослых ($p=0,03$) [52]. Vega J.A. и коллеги сообщили, что данный полиморфизм rs17782313 был связан с более высокими показателями неконтролируемого потребления пищи среди чилийских взрослых [53].

ПЕРВЫЙ ВЫБОР

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

Гипоаллергенные продукты «ФрутоНяня» – «ПЕРВЫЙ ВЫБОР» для питания:

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

ГИПОАЛЛЕРГЕННО
клинически
доказано

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

* Гипоаллергенность клинически доказана: в НЦЗД в 2011, 2013 и 2016 гг. прошли исследования 18 продуктов прикорма «ФрутоНяня»: сок из яблок осветленный, сок из груш осветленный, сок из яблок и груш с мякотью, сок прямого отжима из яблок, сок прямого отжима из яблок и груш, сок прямого отжима из яблок и слив, сок прямого отжима из яблок и черной смородины, пюре из яблок, пюре из груш, пюре из чернослива, пюре из брокколи, пюре из цветной капусты, пюре из тыквы, пюре из кабачков, пюре из кролика, пюре из индейки, каша рисовая безмолочная, каша гречневая безмолочная. Идеальным питанием для ребенка раннего возраста является грудное молоко. Первый выбор продуктов для первого знакомства с соответствующей категорией продукции «ФрутоНяня».

Реклама.

В целом в исследованиях демонстрируется ассоциация данного полиморфизма MC4R с повышенным риском ожирения.

Однако позже было показано, что существует еще один полиморфизм гена меланокортина, ответственный за формирование повышенного аппетита и, как следствие, избыточной массы тела. Это полиморфизм MC4R rs12970134. Данная зависимость была обнаружена среди семей, в составе которых были дети в возрасте от 9 до 15 лет с избыточной массой/ожирением [54]. Авторами было показано, что полиморфизм rs12970134 связан с избыточным потреблением сладких напитков и продуктов, богатых углеводами и белками.

От генетических различий в способности воспринимать основные вкусы зависит пищевое поведение и потребление пищи человеком. Более глубокое понимание биологии и генетики вкуса может привести к новым персонализированным диетическим стратегиям, которые могут в том числе снизить риск развития хронических заболеваний

Таким образом, от генетических различий в способности воспринимать основные вкусы зависит пищевое поведение и потребление пищи человеком. Более глубокое понимание биологии и генетики вкуса может привести к новым персонализированным диетическим стратегиям, которые могут в том числе снижать риск развития хронических заболеваний. Преобразования вкусовых предпочтений у ребенка с началом введения прикорма лишь начинаются. Позднее они будут происходить благодаря опыту, социальному поведению и традициям. Но пока младенец лишь знакомится с новыми вкусами, необходимо формировать рацион ребенка таким образом, чтобы он привыкал к вкусу наиболее полезных продуктов. Так, повышенная чувствительность

к горечи связана с детской неофобией, приводящей к отказу многих детей от новых, незнакомых продуктов, особенно овощей (содержащих в своем составе вещества, воспринимаемые младенцем как горечи). При этом доказано, что врожденная повышенная чувствительность к горечи снижается в течение жизни, благодаря в том числе соответствующей диете. Экспериментальные исследования показывают, что младенцы могут четко различать вкусы разных овощей, при этом повторный пищевой опыт с конкретным овощем (даже отвергнутым ранее), а также с другими овощами способствует желанию есть их, а также способствует предпочтению вкусов этих продуктов в долгосрочной перспективе [55]. Поэтому разнообразие вкусов продуктов прикорма для младенца считается на сегодняшний день важным для формирования правильных вкусовых предпочтений ребенка. В питании детей первого года жизни предпочтительным является использование продуктов детского питания промышленного производства, благодаря их гарантированному составу, химической и микробиологической безопасности. Среди отечественных производителей детского питания наиболее широкий ассортимент вкусов представлен брендом «ФрутоНяня» (АО «ПРОГРЕСС»). Сформировать разнообразное меню можно с помощью овощных моно- и поликомпонентных пюре «ФрутоНяня» из брокколи, цветной капусты, кабачка, тыквы, моркови, картофеля, кукурузы, а также фруктовых моно- и поликомпонентных пюре из яблок, груш, чернослива, персика, манго, банана, абрикоса, апельсина, ягод. Правильная стратегия питания особенно важна для детей первого года жизни, так как именно в период начала введения прикорма проявляется мультифакторный характер формирования вкусовых предпочтений на основе генетических детерминант и под воздействием факторов внешней среды.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Kinnamon S.C. Taste receptor signalling – from tongues to lungs. *Acta Physiol (Oxf)* 2012; 204 (2):158–168. doi: 10.1111/j.1748-1716.2011.02308.x.
- Cui M., Jiang P., Mailet E., Max M., Margolskee R.F., Osman R. The heterodimeric sweet taste receptor has multiple potential ligand binding sites. *Curr Pharm Des.* 2006; 12 (35): 4591–4600.
- Max M., Shanker Y.G., Huang L., Rong M., Liu Z., Campagne F., Weinstein H., Damak S., Margolskee R.F. Tas1r3, encoding a new candidate taste receptor, is allelic to the sweet responsiveness locus Sac. *Nat Genet.* 2001; 28 (1): 58–63. doi: 10.1038/88270.
- Ozek M., Brust P., Xu H., Servant G. Receptors for bitter, sweet and umami taste couple to inhibitory G protein signaling pathways. *Eur J Pharmacol.* 2004; 489 (3): 139–149. doi: 10.1016/j.ejphar.2004.03.004.
- He W., Yasumatsu K., Varadarajan V., Yamada A., Lem J., Ninomiya Y., Margolskee R.F., Damak S. Umami taste responses are mediated by alpha-transducin and alpha-gustducin. *J Neurosci.* 2004; 24 (35): 7674–7680. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2441-04.2004.
- Li X., Staszewski L., Xu H., Durick K., Zoller M., Adler E. Human receptors for sweet and umami taste. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002; 99(7): 4692–4696. doi: 10.1073/pnas.072090199.072090199.
- Benarroch E.E. Acid-sensing cation channels: Structure, function, and pathophysiologic implications. *Neurology.* 2014; 82 (7):628–635. doi: 10.1212/WNL.000000000000134.
- Holzer P. Acid-sensitive ion channels and receptors. *Handb Exp Pharmacol.* 2009; (194): 283–332. doi: 10.1007/978-3-540-79090-7_9.
- Kinnamon S.C., Margolskee R.F. Mechanisms of taste transduction. *Curr Opin Neurobiol.* 1996; 6 (4): 506–513.
- Margolskee R.F. The molecular biology of taste transduction. *Bioessays.* 1993; 15 (10): 645–650. doi: 10.1002/bies.950151003.
- Robert J. Lee, Noam A.C. Taste Receptors in Innate Immunity. *Cell Mol Life Sci.* 2016; 172(2): 217–236. doi: 10.1007/s00018-014-1736-7.
- Margolskee R.F. Molecular mechanisms of bitter and sweet taste transduction. *J Biol Chem.* 2002; 277 (1): 1–4. doi: 10.1074/jbc.R100054200.
- Scott K. The sweet and the bitter of mammalian taste. *Curr Opin Neurobiol.* 2004; 14 (4):423–427. doi: 10.1016/j.conb.2004.06.003.
- Iwata S., Yoshida R., Ninomiya Y. Taste transductions in taste receptor cells: basic tastes and moreover. *Curr Pharm Des.* 2014; 20 (16): 2684–2692.
- Zhang Y., Hoon M.A., Chandrashekar J., Mueller K.L., Cook B., Wu D., Zuker C.S., Ryba N.J. Coding of sweet, bitter, and umami tastes: different receptor cells sharing similar signaling pathways. *Cell.* 2003; 112 (3): 293–301.

16. Kautiainen A. Determination of hemoglobin adducts from aldehydes formed during lipid peroxidation in vitro. *Chem Biol Interact.* 1992 Jun 15; 83(1):55-63.
17. Chandrashekar J., Mueller K.L., Hoon M.A., Adler E., Feng L., Guo W., Zuker C.S., Ryba N.J. T2Rs function as bitter taste receptors. *Cell.* 2000 Mar 17; 100(6):703-11.
18. Deshpande D.A., Wang W.C., McIlmoyle E.L., Robinett K.S., Schillinger R.M., An S.S., Sham J.S., Liggett S.B. Bitter taste receptors on airway smooth muscle bronchodilate by localized calcium signaling and reverse obstruction. *Nat Med.* 2010 Nov; 16(11): 1299-304.
19. Deshpande D.A., Wang W.C., McIlmoyle E.L., Robinett K.S., Schillinger R.M., An S.S., Sham J.S., Liggett S.B. Bitter taste receptors on airway smooth muscle bronchodilate by localized calcium signaling and reverse obstruction. *Nat Med.* 2010 Nov; 16(11): 1299-304.
20. Wölflle U., Elsholz F.A., Kersten A., Haarhaus B., Schumacher U., Schempp C.M. Expression and Functional Activity of the Human Bitter Taste Receptor TAS2R38 in Human Placental Tissues and JEG-3 Cells. *Molecules.* 2016 Mar 3; 21(3):306.
21. Rajkumar P., Aisenberg W.H., Acres O.W., Protzko R.J., Pluznick J.L. Identification and characterization of novel renal sensory receptors. *PLoS One.* 2014; 9(10):e111053.
22. Lu P., Zhang C., Lifshitz L.M. Extraoral bitter taste receptors in health and disease. *J Gen Physiol.* 2017 Feb; 149(2): 181–197. doi: 10.1085/jgp.201611637.
23. Finger T.E., Danilova V., Barrows J., Bartel D.L., Vigers A.J., Stone L., Hellekant G., Kinnamon S.C. ATP signaling is crucial for communication from taste buds to gustatory nerves. *Science.* 2005 Dec 2; 310(5753): 1495-9.
24. Taruno A., Vingtdex V., Ohmoto M., Ma Z., Dvoryanchikov G., Li A., Adrien L., Zhao H., Leung S., Abernethy M., Koppel J., Davies P., Civan M.M., Chaudhari N., Matsumoto I., Hellekant G., Tordoff M.G., Marambaud P., Foskett J.K. CALHM1 ion channel mediates purinergic neurotransmission of sweet, bitter and umami tastes. *Nature.* 2013 Mar 14; 495(7440):223-6.
25. Kim U.K., Jorgenson E., Coon H., Leppert M., Risch N., Drayna D. Positional cloning of the human quantitative trait locus underlying taste sensitivity to phenylthiocarbamide. *Science.* 2003 Feb 21; 299(5610): 1221-5.
26. Keller K.L., Olsen A., Kuilema L., Meyermann K., Belle C.V. Predictors of parental perceptions and concerns about child weight. *Appetite.* 2013; 62: 96–102.
27. Bachmanov A.A., Beauchamp G.K. Taste receptor genes. *Annu Rev Nutr.* 2007; 27(0): 389-414.
28. Biarnés X., Marchiori A., Giorgetti A., Lanzara C., Gasparini P., Carloni P., Born S., Brockhoff A., Behrens M., Meyerhof W. Insights into the binding of Phenylthiocarbamide (PTC) agonist to its target human TAS2R38 bitter receptor. *PLoS One.* 2010; 5(8):e12394.
29. Wooding S., Kim U.K., Bamshad M.J., Larsen J., Jorde L.B., Drayna D. Natural selection and molecular evolution in PTC, a bitter-taste receptor gene. *Am J Hum Genet.* 2004; 74(4): 637-46.
30. Duffy V.B. Variation in oral sensation: implications for diet and health. *Curr Opin Gastroenterol.* 2007; 23(2):171-7.
31. Patrikainen M., Pan P., Kuleskaya N., Voikar V., Parkkila S. The role of carbonic anhydrase VI in bitter taste perception: evidence from the Car6-/- mouse model. *J Biomed Sci.* 2014; 21(1): 82. Published online 2014 Aug 19. doi: 10.1186/s12929-014-0082-2.
32. Kadoya Y., Kuwahara H., Shimazaki M., Ogawa Y., Yagi T. Isolation of a novel carbonic anhydrase from human saliva and immunohistochemical demonstration of its related isozymes in salivary gland. *Osaka City Med J.* 1987; 33: 99–109.
33. Parkkila S., Kaunisto K., Rajaniemi L., Kumpulainen T., Jokinen K., Rajaniemi H. Immunohistochemical localization of carbonic anhydrase isoenzymes VI, II, and I in human parotid and submandibular glands. *J Histochem Cytochem.* 1990; 38: 941–947. doi: 10.1177/38.72113069.
34. Padiglia A., Zonza A., Atzori E., Chillotti C., Calò C., Tepper B.J., Barbarossa I.T. Sensitivity to 6-n-propylthiourea is associated with gustin (carbonic anhydrase VI) gene polymorphism, salivary zinc, and body mass index in humans. *Am J Clin Nutr.* 2010; 92(3): 539-45.
35. Camandola S., Mattson M.P. Toll-like Receptor 4 Mediates Fat, Sugar and Umami Taste Preference, and Food Intake and Body Weight Regulation. *Obesity (Silver Spring).* 2017; 25(7): 1237–1245. doi: 10.1002/oby.21871.
36. Feng P., Zhao H., Chai J. Expression and secretion of TNF-α in mouse taste buds: a novel function of a specific subset of type II taste cells. *PLoS ONE.* 2012; 7: e43140.
37. Feng P., Chai J., Zhou M. Interleukin-10 is produced by a specific subset of taste receptor cells and critical for maintaining integrity of mouse taste buds. *J Neurosci.* 2014; 34: 2689–2701.
38. Feng P., Jyotaki M., Kim A.L. Regulation of bitter taste responses by tumor necrosis factor. *Brain Behav Immun.* 2015; 49: 32–42.
39. Velloso L.A., Folli F., Saad M.J. TLR4 at the Crossroads of Nutrients, Gut Microbiota, and Metabolic Inflammation. *Endocr Rev.* 2015 Jun; 36(3): 245-71.
40. Silverstein R.L., Febbraio M. CD36, a scavenger receptor involved in immunity, metabolism, angiogenesis, and behavior. *Sci Signal.* 2009; 2: re3.
41. Laugerette F., Passilly-Degrace P., Patris B. CD36 involvement in orosensory detection of dietary lipids, spontaneous fat preference, and digestive secretions. *J Clin Invest.* 2005; 115: 3177–3184.
42. Martin C., Passilly-Degrace P., Gaillard D. The lipid sensor candidates CD36 and GPR120 are differentially regulated by dietary lipids in mouse taste buds: impact on spontaneous fat preference. *PLoS One.* 2011; 2: e24014.
43. Pepino M.Y., Love-Gregory L., Klein S., Abumrad N.A. The fatty acid translocase gene CD36 and lingual lipase influence oral sensitivity to fat in obese subjects. *J Lipid Res.* 2012; 53: 561–566.
44. Diogenes A., Ferraz C.C., Akopian A.N. LPS sensitizes TRPV1 via activation of TLR4 in trigeminal sensory neurons. *J Dent Res.* 2011; 90: 759–764.
45. Min H., Lee H., Lim H. TLR4 enhances histamine-mediated pruritus by potentiating TRPV1 activity. *Molecular Brain.* 2014; 7: 59.
46. Lazutkaite G., Soldà A., Lossow K., Meyerhof W., Dale N. Amino acid sensing in hypothalamic tanycytes via umami taste receptors. *Mol Metab.* 2017 Nov; 6(11): 1480–1492. Published online 2017 Sep 14. doi: 10.1016/j.molmet.2017.08.015.
47. Cota D., Proulx K., Smith K.A.B., Kozma S.C., Thomas G., Woods S.C. Hypothalamic mTOR signaling regulates food intake. *Science.* 2006; 312: 927e930.
48. Bolborea M., Dale N. Hypothalamic tanycytes: potential roles in the control of feeding and energy balance. *Trends in Neurosciences.* 2013; 36: 91e100.
49. García M.D.L.A., Millán C., Balmaceda-Aguilera C., Castro T., Pastor P., Montecinos H. Hypothalamic ependymal-glial cells express the glucose transporter GLUT2, a protein involved in glucose sensing. *Journal of Neurochemistry.* 2003; 86: 709e724.
50. Benford H., Bolborea M., Pollatzek E., Lossow K., Hermans-Borgmeyer I., Liu B. A sweet taste receptor-dependent mechanism of glucosensing in hypothalamic tanycytes. *Glia.* 2017; 65:773e789.
51. Huang T., Zheng Y., Hruby A., Williamson D.A., Bray G.A., Shen Y., Sacks F.M., Qi L. Dietary Protein Modifies the Effect of the MC4R Genotype on 2-Year Changes in Appetite and Food Craving: The POUNDS Lost Trial. *J Nutr.* 2017 Mar; 147(3): 439–444. Published online 2017 Feb 1. doi: 10.3945/jn.116.242958.
52. Valladares M., Domínguez-Vásquez P., Obregón A.M., Weisstaub G., Burrows R., Maiz A. Melanocortin-4 receptor gene variants in Chilean families: association with childhood obesity and eating behavior. *Nutr Neurosci.* 2010; 13(2): 71–78. doi: 10.1179/147683010X12611460763643.
53. Vega J.A., Salazar G., Hodgson M.J., Cataldo L.R., Valladares M., Obregón A.M. Melanocortin-4 Receptor Gene Variation Is Associated with Eating Behavior in Chilean Adults. *Ann Nutr Metab.* 2016, 68(1): 35–41. doi: 10.1159/000439092.
54. Wang S., Song J., Yang Y., Chawla N.V., Ma J., Wang H. Rs12970134 near MC4R is associated with appetite and beverage intake in overweight and obese children: A family-based association study in Chinese population. *PLoS One.* 2017; 12(5): e0177983. Published online 2017 May 16. doi: 10.1371/journal.pone.0177983.
55. Negri R., Di Feola M., Di Domenico S., Scala M.G., Artesi G., Valente S., Smarrazzo A., Turco F., Morini G., Greco L. Taste perception and food choices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 May; 54(5): 624-9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Захарова Ирина Николаевна – д.м.н., профессор, заслуженный врач России, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, полный член ЕААЦИ, ESPGHAN

Касьянова Анна Николаевна – клинический ординатор кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ

Дмитриева Юлия Андреевна – к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ

Мачнева Елена Борисовна – к.м.н., Российская детская клиническая больница, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Д.В. ИВАЩЕНКО¹, Н.И. БУРОМСКАЯ², Л.М. САВЧЕНКО¹, Ю.С. ШЕВЧЕНКО¹, Д.А. СЫЧЕВ¹¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва² ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой» Департамента здравоохранения Москвы

ЗНАЧЕНИЕ МЕТОДА ГЛОБАЛЬНЫХ ТРИГГЕРОВ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СОБЫТИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В ПЕДИАТРИИ

В статье рассмотрен метод глобальных триггеров для педиатрической практики. Глобальные триггеры – специальный подход к повышению безопасности пациентов, находящихся на лечении в стационаре, основанный на выявлении признаков высокого риска развития нежелательных событий при анализе медицинской документации. Метод глобальных триггеров – Global Trigger Tool – изначально был разработан для взрослых пациентов, и только последние несколько лет предпринимаются попытки создания специального инструмента для педиатрии. В настоящее время таковым является Global Assessment of Pediatric Patient Safety (GAPPS). Нами приведены триггеры, применяемые в данном алгоритме, а также разобран процесс его разработки, приведены примеры использования за рубежом. Данный метод пока не применялся в российской педиатрической практике. Подход, основанный на выявлении нежелательных событий при помощи триггеров, является гораздо эффективнее метода спонтанных сообщений в повышении безопасности пациентов.

Ключевые слова: безопасность лекарств, нежелательные события, неблагоприятные побочные реакции, метод глобальных триггеров, PACHMT, GAPPS, педиатрия.

D.V. IVASHCHENKO¹, N.I. BUROMSKAYA², L.M. SAVCHENKO¹, YU.S. SHEVCHENKO¹, D.A. SYCHEV¹¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education;² G.E. Sukhareva Research practical center of children and adolescents mental health.

GLOBAL TRIGGER TOOL VALUE FOR REVEALING OF UNWANTED EVENTS RELATED TO MEDICAL CARE IN PEDIATRICS

Global trigger tool algorithm was described by this article. Global triggers are the special tools to increase inpatients' safety, which is based on identifying of unwanted events' high-risk indicators in medical documents. Global trigger tool was initially developed for adult patients and only recent several years there have been ... efforts to create special pediatric algorithm. At the moment Global Assessment of Pediatric Patient Safety (GAPPS) is it. There are triggers of that algorithm in the article. Moreover, development process was described and foreign studies with GAPPS were demonstrated here. That tool while have not been implemented into Russian pediatrics. It is more effective approach to identify unwanted events by triggers compared to spontaneous messages in order to increase inpatients' safety.

Keywords: drug safety, unwanted events, adverse drug reactions, global trigger tool, PACHMT, GAPPS, pediatrics.

ВВЕДЕНИЕ

Понятие неблагоприятного события и неблагоприятной побочной реакции

Оказание медицинской помощи часто сопряжено с риском развития осложнений. Возникновение нежелательной реакции организма, совпадающей по времени с медицинским вмешательством или наступающей непосредственно после него, называется неблагоприятным событием (НС) [1]. Но развитие НС не всегда связано с медицинским вмешательством, может быть обусловлено и основным заболеванием пациента, и иными внешними факторами. Каждый случай НС требует изучения на предмет ятрогении.

Частным случаем НС является неблагоприятная побочная реакция (НПР) – любая вредная и нежелательная для организма реакция на лекарственное средство (ЛС), применяемое в стандартных дозах с целью диагностики, лечения, профилактики или модификации физиологиче-

ской функции [1]. Следовательно, НПР предполагает доказанную причинно-следственную связь между событием и эффектом ЛС.

НПР более 30 лет назад были признаны одной из ведущих причин смертности пациентов [1]. В связи с этим большое внимание было уделено улучшению процесса выявления и предупреждения НПР. Система добровольных извещений о случаях НПР, которая является общепринятой в международном фармаконадзоре, не отражает реальную ситуацию – часто это 2–8% от реального числа НПР [1–3].

Классификация НПР, выявляемых в повседневной практике, в первую очередь предполагает определение их типа (табл. 1). Каждое НС (в т. ч. НПР) также должно быть оценено как с точки зрения потенциальной предотвратимости (табл. 2), так и с позиции причиненного вреда здоровью пациента (табл. 3). Приведенные инструменты являются общепринятыми, применяются и в научных исследованиях, и в практическом здравоохранении.

Таблица 1. Типы неблагоприятных побочных реакций

Код	Описание
A	Предсказуемые, дозозависимые, частые реакции, связанные с фармакологической активностью ЛС
B	Непредсказуемые, не зависящие от дозы, не связанные с фармакологическим действием ЛС. Аллергии, идиосинкразии и т. п.
C	Возникают при длительном приеме ЛС. Толерантность, лекарственная зависимость, синдром отмены
D	Отсроченные эффекты

МЕТОДЫ ПО ИЗУЧЕНИЮ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ СОБЫТИЙ – ГЛОБАЛЬНЫЕ ТРИГГЕРЫ

В Институте улучшения здравоохранения США (Institute for Healthcare Improvement (IHI)) был разработан специальный алгоритм – метод глобальных триггеров (Global Trigger Tool (GTT)) [5]. Суть данного инструмента заключается в поиске специальных триггеров в истории болезни пациента. Наличие триггера означает, что есть вероятность развития НС у данного пациента, для чего медицинская документация подвергается дополнительному анализу. Система триггеров позволяет как упростить поиск НС (не требуется сплошного анализа всех историй болезни), так и выявить неявные НС. Более подробное описание метода глобальных триггеров приведено в статье Г.И. Назаренко с соавт. (2015) [2]. Особая ценность алгоритма GTT заключается в возможности его автоматизации при встраивании в медицинские информационные системы. Благодаря этому выявление триггеров происходит автоматически, упрощая и ускоряя анализ НС [6].

Общепринятые параметры, которые рассчитывают при использовании метода глобальных триггеров, – число НПР в расчете на 1000 доз ЛС (Adverse drug effects per 1000 doses) и процент пациентов с НПР (Percent of Admissions with an ADE). Методика расчета заключается в следующем:

1. Число НПР в расчете на 1000 назначенных ЛС. Общее число выявленных НПР среди отобранных историй болезни, поделенное на общее количество ЛС, назначенных данным больным. Полученное число требуется умножить на 1000.
2. Процент пациентов с НПР. Общее количество пациентов, у которых установлено наличие НПР, поделенное на число отобранных для анализа историй болезни; умножить на 100, чтобы получить значение процента. К примеру, из 800 отобранных для анализа законченных случаев установлено наличие НПР для 134 пациентов. Таким образом, при расчете $134/800 \cdot 100$ нами будет получено значение 16,75%. Данный параметр может быть рассчитан не только для НПР, но и для НС в целом.

Помимо данных параметров обычно проводится расчет положительного предиктивного значения для каждого триггера в зависимости от частоты выявления НС при наличии триггера. Положительное предиктивное значение (Positive Predictive Value) – количество раз, которое триггер ассоциировался с наличием НС, необходимо

поделить на общую частоту встречаемости данного триггера в выборке. Помимо расчета данного параметра для каждого триггера возможен расчет глобального положительного предиктивного значения – для этого применяется общее число выявленных триггеров и НС в выборке.

Но алгоритм GTT не рекомендован для применения у детей [1], хотя известно, что НС в педиатрическом стационаре также являются нередким явлением [7]. В связи с этим были предприняты попытки адаптировать GTT для педиатрической практики.

АДАПТАЦИЯ МЕТОДА ГЛОБАЛЬНЫХ ТРИГГЕРОВ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Применение оригинального Global Trigger Tool в педиатрии

Наиболее ранней работой в этой области является исследование P.J. Sharek et al. (2006), посвященное разработке триггеров для неонатального отделения интенсивной терапии [8]. Из 15 отделений было отобрано 749 историй болезни, предиктивная значимость листа триггеров составила 0,38, выявляемость триггеров – 2,96 на 1 пациента, частота НС – 0,74 на 1 пациента. Наиболее частые НС – нозокомиальная инфекция и инфильтраты катетера. При этом только 8% от выявленных в ходе

Таблица 2. Предотвратимость нежелательных событий согласно Hallas J. et al., 1990 [4]

Тип НС	Описание
Определенно предотвратимо	Событие произошло вследствие лечебной процедуры, несовместимой с современной медицинской практикой, или было полностью несоответствующим известным обстоятельствам
Вероятно предотвратимо	Назначение не было ошибочным, но событие могло быть предотвращено при помощи усилий, не входящих в обязательные требования
Непредотвратимо	Событие не могло быть предотвращено какими-либо рациональными мерами или было непредсказуемым при проведении терапии, соответствующей современным подходам
Не поддается оценке	Данных для оценки недостаточно или данные противоречивы

Таблица 3. Классификация тяжести вреда нежелательных событий согласно National Coordination Council for Medication Error Reporting and Prevention. NCC MERP Index for Categorizing Medication Errors (2001) [3]

Код	Категории вреда
E	Временный вред здоровью, потребовавший дополнительного лечения
F	Временный вред здоровью, потребовавший госпитализации или удлинения срока госпитализации
G	Стойкий вред здоровью
H	Жизнеугрожающее состояние, требующее реанимации
I	Смерть пациента

исследования НС были зарегистрированы в отчетах больниц методом спонтанных сообщений [8]. Другая работа, посвященная применению GTT в педиатрическом стационаре, – многоцентровое исследование (12 клиник, 960 историй болезни), проведенное в США G.S. Takata et al. (2008) [9]. Авторы провели отбор триггеров GTT, предложили самостоятельно разработанные триггеры. В результате было установлено:

1. Частота НС в педиатрическом стационаре составила 11,7% на 100 госпитализаций.
2. Мониторинг состояния пациента – ключевое мероприятие по предотвращению НПР.
3. Опиоидные анальгетики наиболее часто ассоциировались с развитием НПР у детей (до 51% всех регистрируемых НПР).

В Канаде крупное исследование метода глобальных триггеров было проведено в 2008–2009 гг. [10]. A.G. Matlow et al. (2012) изучили 3640 законченных клинических случаев в нескольких клиниках Канады, применив собственный лист триггеров – Canadian Pediatric Trigger Tool, созданный на основе перечня триггеров GTT IHI. В данном исследовании триггеры выявлялись у 29,5% пациентов, связь триггеров с НС была установлена для 6,5% [10]. Другим известным исследованием триггеров в педиатрическом стационаре была работа Kirkendall et al. (2012) [11]. Авторы установили, что практически треть пациентов страдают от НС – 36,7% на каждые 100 госпитализаций [11]. Недавно опубликованная статья H.H. Ji et al. (2018) – еще один пример успешного применения GTT в педиатрии. Авторы установили 31 наиболее значимый триггер для педиатрического стационара на основе анализа 1800 историй болезни [12]. Сходные по дизайну исследования также пришли к аналогичным выводам: метод глобальных триггеров позволяет повысить выявляемость НС в педиатрическом стационаре, что необходимо для разработки мер профилактики [13–15]. Все авторы подчеркивают превосходство GTT по сравнению с методом спонтанных сообщений.

В Великобритании на основе исследований, проведенных в 9 клиниках, адаптирован собственный алгоритм для педиатрии – Paediatric Trigger Tool. Но данный инструмент применяется недостаточно активно, преимущественно в Великобритании и некоторых других странах. Исследование Hibbert et al. (2015) «Care Track Kids», проводимое в Австралии с 2015 г., не предполагает изолированное использование Paediatric Trigger Tool: авторы дополняют его триггерами из «взрослой» версии алгоритма GTT, проводят поиск новых триггеров [16]. К настоящему моменту результаты данного исследования не опубликованы. Основным вывод каждого из этих исследований: метод глобальных триггеров наиболее эффективен для выявления НС, установления их частоты и структуры в условиях стационара. Несмотря на то, что каждое из исследований старалось адаптировать GTT для детской практики, не был создан универсальный валидизированный инструмент для оценки безопасности фармакотерапии в педиатрии.

В связи с этим были предприняты другие попытки адаптации GTT, результатом стало создание двух новых алгоритмов – PACHMT (Pediatric All-Cause Harm Measurement Tool) и GAPPs (Global Assessment of Pediatric Patient Safety).

РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА PEDIATRIC ALL-CAUSE HARM MEASUREMENT TOOL (PACHMT)

Метод PACHMT был создан под руководством D.C. Stockwell в 2014 г. [17]. Изначально был сформирован перечень триггеров и соответствующих им НС. Данный инструмент учитывал специфические для педиатрии состояния, но методологически опирался на GTT. Разработка PACHMT предполагала запрограммированный отбор триггеров на основе компьютерного алгоритма Delphi [17]. Перечень триггеров PACHMT приведен в *таблице 4*. Таким образом, это был первый шаг к созданию валидизированного метода поиска НС на основе триггеров в педиатрии.

Таблица 4. Алгоритм PACHMT по выявлению нежелательных событий при помощи глобальных триггеров

Категория триггеров	Шифр триггера	Триггер	Потенциальное НС/НПР	Лекарство/причинный фактор	Источник информации о триггере
Общепедиатрические триггеры	M1	Неонатальное внутрижелудочковое кровоотечение степени >2	Гиперосмолярность тканей	Инфузионная терапия	Листы назначений, дневники
	M2	Внезапная эндотрахеальная экстабуция	Повреждения верхних дыхательных путей при реинтубации	Недостаточная седация, недостаточный надзор	Дневники
	M3	Неудачная эндотрахеальная экстабуция (реинтубация в течение 24 ч после плановой экстабуляции)	Чрезмерная седация, остановка дыхания	Средства для общей анестезии	Дневники, листы назначений, протокол операции
	M4	Общий билирубин >25 мг/дл	Гепатотоксичность	Гепатотоксичные ЛС	Биохимический анализ крови, дневники
	M5	Гипергликемия (14 ммоль/л или 250 мг/дл)	Кетоацидотическая кома	Инфузионная терапия, отсутствие инсулинотерапии при сахарном диабете	Биохимический анализ крови, дневники
	M6	Гипернатриемия (>160 мэкв/л)	Гиперосмолярность тканей	Диуретики, инфузионная терапия гипертоническим раствором	Биохимический анализ крови, дневники

Таблица 4. Продолжение

Категория триггеров	Шифр триггера	Триггер	Потенциальное НС/НПР	Лекарство/причинный фактор	Источник информации о триггере
Общемедицинские триггеры	M7	Гипогликемия (2 ммоль/л или 40 мг/дл)	Потеря сознания, кома	Инсулин	Биохимический анализ крови, дневники
	M8	Гипонатриемия (<125 мэкв/л)	Гиперосмолярность тканей	Диуретики, инфузионная терапия гипертоническим раствором	Биохимический анализ крови, дневники
	M9	Низкая сатурация кислорода	Ятрогенная дыхательная недостаточность	Оперативные вмешательства на органах грудной клетки	Биохимический анализ крови, дневники, протокол операции
	M10	Усиление болевого синдрома (>5 из 10 баллов)	Передозировка опиоидов	Опиоидные анальгетики	Дневники
Медикаменты/жидкости	MEDA1	Повышение сывороточного уровня креатинина в 2 раза	Гепатотоксичность, нефротоксичность	Гепатотоксичные, нефротоксичные ЛС	Биохимический анализ крови, дневники
	MEDA2	Частичное тромбопластиновое время >100 сек	Кровотечение, гематома	Гепарин	Гемограмма, дневники
	MEDA3	Анти Ха > 1,5	Кровотечение, гематома	Гепарин, эноксапарин	Гемограмма, дневники
	MEDA4	Варфарин: МНО > 6	Кровотечение, гематома	Варфарин	Гемограмма, дневники
	MEDA5	Варфарин: назначение витамина К после назначения варфарина	Кровотечение, гематома	Варфарин	Листы назначений, дневники
	MEDA6	Назначение протамина	Кровотечение, гематома	Гепарин и его производные	Листы назначений, дневники
	MEDA7	Назначение налоксона	Явления передозировки опиатов	Наркотические анальгетики	Листы назначений, дневники
	MEDA8	Назначение флумазенила	Резкая гипотензия, выраженная седация	Бензодиазепиновые транквилизаторы	Листы назначений, дневники
	MEDA9	Текущее или нерегулярное применение слабительного	Запор	Опиоидные анальгетики	Листы назначений, дневники
	MEDA10	Назначение дигибинда (антидот дигоксина)	Интоксикация дигоксином	Дигоксин	Листы назначений, дневники
	MEDA11	Гиперкалиемия и назначение натрия полистирена	Явления гиперкалиемии	Диуретики (спиронолактон)	Листы назначений, дневники
	MEDA12	Повышение концентрации ЛС (антиконвульсанты): фенитоин (>30 мкг/мл)	Явления токсичности	Фенитоин	Дневники, анализ концентрации ЛС в плазме
	MEDA13	Повышение концентрации ЛС (антиконвульсанты): вальпроевая кислота (>170 мкг/мл)	Явления токсичности	Вальпроевая кислота	Дневники, анализ концентрации ЛС в плазме
	MEDA14	Повышение концентрации ЛС (антиконвульсанты): карбамазепин (>20 мкг/мл)	Явления токсичности	Карбамазепин	Дневники, анализ концентрации ЛС в плазме
	MEDA15	Повышение концентрации ЛС (антиконвульсанты): окскарбамазепин (>45 мкг/мл)	Явления токсичности	Окскарбамазепин	Дневники, анализ концентрации ЛС в плазме
	MEDA16	Повышение концентрации ЛС (антиконвульсанты): фенobarбитал (>30 мкг/мл)	Явления токсичности	Фенобарбитал	Дневники, анализ концентрации ЛС в плазме
	MEDA17	Повышение концентрации ЛС (антибиотики): ванкомицин (>25 скг/мл)	Явления токсичности	Ванкомицин	Дневники, анализ концентрации ЛС в плазме
	MEDA18	Повышение концентрации ЛС (антибиотики): гентамицин (>4 мкг/мл)	Явления токсичности	Гентамицин	Дневники, анализ концентрации ЛС в плазме
	MEDA19	Повышение концентрации ЛС (антибиотики): тобрамицин (>4 мкг/мл)	Явления токсичности	Тобрамицин	Дневники, анализ концентрации ЛС в плазме
	MEDA20	Повышение концентрации ЛС (антибиотики): амикацин (20 мкг/мл)	Явления токсичности	Амикацин	Дневники, анализ концентрации ЛС в плазме
	MEDA21	Назначение рацемического эпинефрина (в течение 24 ч после эндотрахеальной экстубации)	Чрезмерная седация	Седативные средства	Листы назначений, дневники

Таблица 4. Окончание

Категория триггеров	Шифр триггера	Триггер	Потенциальное НС/НПР	Лекарство/причинный фактор	Источник информации о триггере
Нозокомиальная инфекция	HAC1	Положительный тест на Clostridium Difficile	Антибиотик-индуцированный колит	Антибиотики	Результаты посева
	HAC2	Положительный посев крови на культуру (только после 48 ч с момента поступления)	Возможно заражение нозокомиальным штаммом (катетер-ассоциированная инфекция и т. д.)	Недостаточный уход за катетером	Результаты посева
	HAC3	Положительный посев мочи на культуру (только после 48 ч с момента поступления)	Возможно заражение нозокомиальным штаммом (катетер-ассоциированная инфекция и т. д.)	Недостаточный уход за катетером	Результаты посева
	HAC4	Положительный посев на респираторную панель (только после 48 ч с момента поступления)	Возможно заражение нозокомиальным штаммом после медицинского вмешательства	Недостаточный уход за аппаратом ИВЛ. Интубация	Результаты посева
	HAC5	Инфильтрация: документальное подтверждение инфильтрации/флебита	Возможно заражение нозокомиальным штаммом после медицинского вмешательства	Требуется проверка, при каком именно вмешательстве могла быть занесена инфекция	Результаты посева
	HAC6	Инфильтрация: назначение фентоламина	Возможно заражение нозокомиальным штаммом после медицинского вмешательства	Требуется проверка, при каком именно вмешательстве могла быть занесена инфекция	Листы назначений, дневники
	HAC7	Пролежни (стадия >1)	Считать НС, если возникли в стационаре	Недостаточный уход	Дневники
Периоперативные	P1	Резкое падение уровня гемоглобина или гематокрита >25%	Кровотечение	Антикоагулянты, антиагреганты. Хирургическое вмешательство	Клинический анализ крови, дневники
	P2	Непредвиденное подключение к артериальному или венозному кровотоку во время операции	Интраоперационные осложнения	Хирургическое вмешательство	Протокол операции
	P3	Внутриоперационное применение эпинефрина, норэпинефрина или фенилэфрина (некардиологические больные)	Кровотечение, чрезмерная седация	Средства для общей анестезии	Протокол операции
	P4	Механическая вентиляция >48 ч после операции	Возможно интра- или послеоперационное нежелательное событие	Хирургическое вмешательство, анестезиологическое пособие	Протокол операции, дневники
	P5	Время операции >6 ч (некардиологические больные)	Интраоперационные осложнения	Хирургическое вмешательство	Протокол операции
	P6	Применение рентгена внутриоперационно или в реанимации	Оставленный в полости пациента предмет	Хирургическое вмешательство	Дневники
Повторные госпитализации	R1	Повторное поступление в ОИТ в течение 24 ч после выписки/трансфера	Любое НПР, инфекция	Любое ЛС, нозокомиальная инфекция	Дневники
	R2	Повторная госпитализация в течение 30 дней	Может быть связано с наступлением последствий лечения: послеоперационная инфекция, тромбоз, эмболия и др.	Любое ЛС, хирургическое вмешательство	Дневники
	R3	Повторная госпитализация в отделение неотложной помощи в течение 48 ч	Любое НПР, инфекция	Любое ЛС	Дневники
Триггеры оживления и смерти	RES1	Любой признак остановки дыхания или сердцебиения, или активация команды быстрого реагирования	Считать НПР при возникновении остановки во время операции, а также в течение 24 ч после операции. Всегда проверять лист назначений на предмет ЛС, которое могло вызвать данное состояние	Средства для общей анестезии, седативные	Дневники
	RES2	Перевод на более высокий уровень оказания помощи	Может быть вследствие НПР, если причина не связана с прогрессирующим заболеванием, или если прогрессирование заболевания наступило после медицинского вмешательства	Требуется проверка на предмет причины перевода	Дневники
	RES3	Все смерти стационарных больных	Послеоперационная смерть. Осложнения лекарственной терапии. Смерть вследствие нозокомиальной инфекции	Требуется проверка причин смерти	Дневники, листы назначений, протокол операции

Практическое применение алгоритма PACHMT

Исследование с применением алгоритма PACHMT было проведено под руководством D.C. Stockwell et al. (2015) в 6 педиатрических клиниках США [18]. Всего было проанализировано 600 историй болезни. При обнаружении триггера исследователи проводили анализ медицинской документации на предмет возможного наличия НС, его описания, поиска причин. Метод PACHMT позволил выявить 85% НС, другие 25% (15%?) были установлены без применения триггеров во время анализа историй болезни. Самыми распространенными по встречаемости триггерами были: повышенный балл шкалы боли (более 5 баллов из 10), опиоид-индуцированные запоры с периодическим применением слабительного, повторная госпитализация в течение 30 дней, инфильтраты. Наиболее частыми НС в педиатрическом стационаре были: инфицирование венозного катетера (19,2%), нарушения дыхания (7,5%), запоры (5%), боли (5%). Прогностическая значимость алгоритма PACHMT для выявления НС составила 22% (95% CI: 19,0–25,1) [18]. Частота ятрогении составила 40 на 100 госпитализаций (близко к полученным Kirkendall et al. (2012) данным [11]). Алгоритм PACHMT был промежуточным шагом на пути создания актуального листа триггеров в педиатрии, о чем речь пойдет ниже.

РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА GLOBAL ASSESSMENT OF PEDIATRIC PATIENT SAFETY (GAPPS)

На основе PACHMT был позднее разработан усовершенствованный алгоритм Global Assessment of Pediatric Patient Safety (GAPPS). Отбор триггеров для включения в GAPPS проводился с привлечением широкого круга экспертов, в т. ч. из Американской педиатрической ассоциации и Института улучшения здравоохранения [19].

При создании алгоритма GAPPS было отобрано 78 ранее существующих триггеров из GTT и PACHMT. Все триггеры-кандидаты были подвергнуты обсуждению коллективом экспертов, оценивались валидность и осуществимость измерения каждого триггера по шкале от 1 до 9. После завершения оценки для пилотного исследования в условиях педиатрических клиник были отобраны только 54 триггера [19].

Первое применение GAPPS осуществлялось на 3840 пациентах из 16 клиник США. Исключались пациенты старше 18 лет, а также больные с психическими расстройствами. Анализ истории болезни проводился в три этапа: двумя внутренними проверяющими (сотрудники данной клиники) и затем внешним экспертом. Второй внутренний проверяющий подключался только при обнаружении триггера и подозрении на факт НС у больного. Внешние эксперты проводили повторную оценку 10% случайно отобранных историй болезни для исключения ошибок со стороны сотрудников клиники [19].

В результате были исключены триггеры, которые встречались менее 10 раз в течение исследования. Исключение было сделано только для триггеров, сопряженных с выявлением тяжелых и предотвратимых НС. Созданный на основе GTT и PACHMT алгоритм применения триггеров для выявления и предотвращения НС в педиатрическом стац-

онаре GAPPS позиционируется авторами как наиболее совершенный инструмент. Его чувствительность и специфичность для детских клиник сопоставляются с таковыми у оригинального GTT, применяемого для пациентов старше 18 лет. Авторы также заявляют о его безусловном превосходстве при выявлении НС по сравнению с методом спонтанных сообщений и другими административными мерами [19]. Перечень триггеров GAPPS приведен в *таблице 5*.

Практическое применение алгоритма GAPPS

В настоящее время опубликовано только одно исследование, в котором применялся алгоритм GAPPS. L.M. Stroupe et al. (2017) отобрали 100 историй болезней пациентов, которые находились в клинике и были выписаны в 2014 г. [20]. Среди данных законченных случаев был проведен анализ безопасности лечения при помощи GAPPS. В результате исследования среди 100 случаев было выявлено 20 подтвержденных НС. Количество триггеров, обнаруженных при анализе историй болезни, составило 74. Количество НС, выявленных при помощи алгоритма GAPPS, в 4 раза превысило таковое, известное из спонтанных сообщений за тот же период времени. 55% НС были классифицированы как потенциально предотвратимые [20].

Помимо прочего, авторы провели сравнение категорий триггеров GAPPS и НС из спонтанных сообщений. Так, спонтанные сообщения в основном касались НС, связанных с медикаментозной терапией (46,94%) и внешними факторами (12,93%), при этом 38,78% событий были классифицированы как «прочие/неустановленные по категории». Применение алгоритма GAPPS исключило последнюю категорию. Все выявленные триггеры и НС были отнесены к конкретной группе в зависимости от причины: медикаментозная терапия (21,62%), внешние факторы (20,27%), внутрибольничные инфекции (21,62%), переводы/выписки пациентов (22,97%), хирургия (9,46%), интенсивная терапия (4,05%) [20].

Приведенное исследование подтверждает важность расширения применения метода глобальных триггеров на педиатрическую практику, основная цель – не просто выявить больше НС, а принимать меры по их предотвращению.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АЛГОРИТМОВ PACHMT И GAPPS

Перечни триггеров, применяемых в рамках алгоритмов PACHMT (*табл. 4*) и GAPPS (*табл. 5*), в целом повторяют друг друга. Как более поздний, GAPPS считается более удобным и совершенным по сравнению с предшественником.

Основное отличие заключается в том, что в GAPPS отсутствует раздел общемедицинских триггеров – они были распределены в другие категории. За счет этого был расширен раздел триггеров, связанных с применением медикаментов и инфузионных растворов (23 триггера), появилась категория триггеров, связанных с воздействием больничной окружающей среды (7 триггеров). Стоит отметить, что в эту категорию были перераспределены триггеры, в PACHMT определяемые как признаки нозоко-

Таблица 5. Перечень триггеров алгоритма GAPPs по выявлению нежелательных событий в педиатрическом стационаре

Категория триггеров	Шифр триггера	Триггер	Потенциальное НС/НПР	Лекарство/Причинный фактор	Источник информации о триггере
Медикаменты/жидкости	M1	Назначение витамина К после варфарина	Кровотечение, гематома	Антикоагулянты	Дневники
	M2	МНО > 6	Кровотечение, гематома	Варфарин	Гемограмма, дневники
	M3	Назначение протамина	Кровотечение, гематома	Гепарин и его производные	Листы назначений, дневники
	M4	Частичное тромбопластиновое время >100 с	Кровотечение, гематома	Гепарин	Гемограмма, дневники
	M5	Анти-Ха > 1,5	Кровотечение, гематома	Гепарин, эноксапарин	Гемограмма, дневники
	M6	Удвоение сывороточного креатинина	Гепатотоксичность, нефротоксичность	Гепатотоксичные, нефротоксичные ЛС	Биохимический анализ крови, дневники
	M7	Применение нефротоксичных средств (например, аминогликозидов, циклоспорина, такролимуса, ванкомицина) и повышение уровня креатинина	Гепатотоксичность. Исключение: повышение уровня креатинина связано с заболеванием	Гепатотоксичные ЛС	Лист назначений
	M8	Повышение концентрации ЛС (антиконвульсанты): фенитоин (>30 мкг/мл)	Явления токсичности	Фенитоин	Дневники, анализ концентрации ЛС в плазме
	M9	Повышение концентрации ЛС (антиконвульсанты): вальпроевая кислота (>170 мкг/мл)	Явления токсичности	Вальпроевая кислота	Дневники, анализ концентрации ЛС в плазме
	M10	Повышение концентрации ЛС (антиконвульсанты): карбамазепин (>20 мкг/мл)	Явления токсичности	Карбамазепин	Дневники, анализ концентрации ЛС в плазме
	M11	Повышение концентрации ЛС (антиконвульсанты): окскарбамазепин (>45 мкг/мл)	Явления токсичности	Окскарбамазепин	Дневники, анализ концентрации ЛС в плазме
	M12	Повышение концентрации ЛС (антиконвульсанты): фенobarбитал (>30 мкг/мл)	Явления токсичности	Фенобарбитал	Дневники, анализ концентрации ЛС в плазме
	M13	Общий билирубин >28 мг/дл (не позже 28 дней)	Гепатотоксичность. Исключение: повышение уровня билирубина связано с заболеванием	Гепатотоксичные ЛС	Лист назначений
	M14	Гепатотоксичные средства и повышение уровня ферментов печени (АСТ, АЛТ)	Гепатотоксичность. Исключение: повышение уровня ферментов печени связано с заболеванием	Гепатотоксичные ЛС	Лист назначений
	M15	Гиперкалиемия (калий > 6,0 мэкв/л) / назначение растворов натрия	Явления гиперкалиемии	Диуретики спиронолактон	Листы назначений, дневники
	M16	Гипогликемия (<2 ммоль/л или 40 мг/дл)	Передозировка инсулина	Инсулин	Листы назначений, дневники
	M17	Назначение глюкагона пациенту, принимающему инсулин	Передозировка инсулина	Инсулин	Листы назначений, дневники
	M18	Болюсное применение декстрозы у пациента, принимающего инсулин	Передозировка инсулина	Инсулин	Листы назначений, дневники
	M19	Внезапная отмена препарата	Необходимо проверить, не связана ли отмена препарата с развитием НПР	Все виды ЛС	Дневники
	M20	Назначение флумазенила	Резкая гипотензия, выраженная седация	Бензодиазепиновые транквилизаторы	Листы назначений, дневники
	M21	Назначение антидота дигоксина	Интоксикация дигоксином	Дигоксин	Листы назначений, дневники
	M22	Запор, вызванный назначением опиоидов, с периодическим применением слабительного	Запор	Опиоидные анальгетики	Листы назначений, дневники
	M23	Назначение налоксона	Явления передозировки опиатов	Наркотические анальгетики	Листы назначений, дневники

Таблица 5. Продолжение

Категория триггеров	Шифр триггера	Триггер	Потенциальное НС/НПР	Лекарство/Причинный фактор	Источник информации о триггере
Триггеры, связанные с воздействием больничной среды	H1	Падение пациента	Чрезмерная седация, гипотензия	Седативные, гипотензивные, диуретики	Дневники, листы назначений
	H2	Инфильтраты: задокументированный инфильтрат/флебит	Возможно заражение нозокомиальным штаммом после медицинского вмешательства	Требуется проверка, при каком именно вмешательстве могла быть занесена инфекция	Результаты посева
	H3	Инфильтраты: назначение гиалуронидазы	Возможно заражение нозокомиальным штаммом после медицинского вмешательства	Требуется проверка, при каком именно вмешательстве могла быть занесена инфекция	Результаты посева
	H4	Инфильтраты: назначение фентоламина	Возможно заражение нозокомиальным штаммом после медицинского вмешательства	Требуется проверка, при каком именно вмешательстве могла быть занесена инфекция	Листы назначений, дневники
	H5	Задокументированные пролежни (>1 стадии)	Считать НС, если возникли в стационаре	Недостаточный уход	Дневники
	H6	Низкая сатурация кислорода (>1 мин постоянная сатурация <75% или более 2 фиксаций сатурации <75% за 24 ч)	Ятрогенная дыхательная недостаточность	Оперативные вмешательства на органах грудной клетки	Биохимический анализ крови, дневники
	H7	Задокументированный тромб/эмбол	Недостаточная профилактика тромбозов после оперативных вмешательств	Антикоагулянты, антиагреганты. Хирургическое вмешательство	Дневники
Триггеры нозокомиальных инфекций	I1	Нозокомиальная инфекция: положительный тест на <i>C. Difficile</i>	Антибиотик-индуцированный колит	Антибиотики	Результаты посева
	I2	Оральный ванкомицин	Антибиотик-индуцированный колит	Антибиотики	Результаты посева
	I3	Нозокомиальная инфекция: положительный посев крови (более 48 ч после госпитализации)	Возможно заражение нозокомиальным штаммом (катетер-ассоциированная инфекция и т. д.)	Недостаточный уход за катетером	Результаты посева
	I4	Нозокомиальная инфекция: положительный посев мочи (более 48 ч после госпитализации)	Возможно заражение нозокомиальным штаммом (катетер-ассоциированная инфекция и т. д.)	Недостаточный уход за катетером	Результаты посева
	I5	Нозокомиальная инфекция: положительный анализ на вирусную инфекцию (более 48 ч после госпитализации)	Возможно заражение нозокомиальным штаммом (катетер-ассоциированная, ИВЛ-ассоциированная инфекция и т. д.)	Недостаточный уход за катетером, аппаратом ИВЛ	Результат вирусологического исследования
	I6	Инфицирование области хирургического вмешательства	Возможно заражение нозокомиальным штаммом после медицинского вмешательства	Требуется проверка, при каком именно вмешательстве могла быть занесена инфекция	Результаты посева
Триггеры больничных перемещений/исходов	T1	Повторная госпитализация в течение 30 дней	Может быть связано с наступлением последствий лечения: послеоперационная инфекция, тромбоз, эмболия и др.	Любое ЛС, хирургическое вмешательство	Дневники
	T2	Повторный перевод в отделение реанимации (интенсивной терапии) в течение 48 ч	Любое НПР, инфекция	Любое ЛС	Дневники
	T3	Любое сообщение об остановке дыхания/сердца или активации команды быстрого реагирования	Считать НПР при возникновении остановки во время операции, а также в течение 24 ч после операции. Всегда проверять лист назначений на предмет ЛС, которое могло вызвать данное состояние	Средства для общей анестезии, седативные	Дневники, протокол операции
	T4	Все смерти пациентов	Послеоперационная смерть. Осложнения лекарственной терапии. Смерть вследствие нозокомиальной инфекции	Требуется проверка причин смерти	Дневники, листы назначений, протокол операции

Таблица 5. Окончание

Категория триггеров	Шифр триггера	Триггер	Потенциальное НС/НПР	Лекарство/Причинный фактор	Источник информации о триггере
Хирургические триггеры	S1	Падение гемоглобина или гематокрита >25% менее чем за 24 ч	Кровотечение	Антикоагулянты, антиагреганты. Хирургическое вмешательство	Клинический анализ крови, дневники
	S2	Механическая вентиляция легких более 48 ч после операции	Возможно интра- или постоперационное НС	Хирургическое вмешательство, анестезиологическое пособие	Протокол операции, дневники
	S3	Операционное время >6 ч (кроме кардиохирургических пациентов)	Интраоперационные осложнения	Хирургическое вмешательство	Протокол операции
	S4	Непредвиденное подключение к артериальному или венозному кровотоку во время операции	Интраоперационные осложнения	Хирургическое вмешательство	Протокол операции
	S5	Интраоперационное применение эпинефрина, норэпинефрина или неосинэфрина (кроме кардиохирургических пациентов)	Кровотечение, чрезмерная седация	Средства для общей анестезии	Протокол операции
	S6	Непредвиденное применение рентгена интраоперационно или в реанимации	Оставленный в полости пациента предмет	Хирургическое вмешательство	Дневники
	S7	Возвращение пациента в операционную	Может быть связано с осложнением вследствие первого оперативного вмешательства	Хирургическое вмешательство	Протокол операции
	S8	Изменения в назначенной процедуре	Изменение запланированной заранее процедуры возможно вследствие ошибки техники операции, внезапных осложнений	Хирургическое вмешательство	Протокол операции
Триггеры интенсивной терапии	N1	Повторное поступление в отделение/палату интенсивной терапии в течение 24 ч после выписки/перевода	Любое НПР, инфекция	Любое ЛС	Дневники
	N2	Перевод на более высокий уровень оказания помощи	Любое НПР, инфекция	Любое ЛС	Дневники
	N3	Незапланированная эндотрахеальная интубация	Угнетение дыхания	Средства общей анестезии, седативные	Дневники, листы назначений
	N4	Неудачная эндотрахеальная экстубация (реинтубация в течение 24 ч после плановой экстубации)	Угнетение дыхания	Средства общей анестезии, седативные	Дневники, листы назначений
	N5	Назначение рацемического эпинефрина (пациенты с ИВЛ в течение последних 24 ч)	Чрезмерная седация	Седативные	Листы назначений, дневники
	N6	Неонатальное внутрижелудочковое кровотечение, тяжесть – балл >2	Гиперосмолярность тканей	Инфузионная терапия	Листы назначений, дневники

миальной инфекции: назначение гиалуронидазы, фентоламина, задокументированный инфильтрат/флебит, пролежни. В свою очередь, категория «I» («Инфекции») в алгоритме GAPPs была дополнена новыми триггерами: применение перорального ванкомицина, инфицирование области хирургического вмешательства.

Вместо категории «Триггеры оживления и смерти» («RES») в GAPPs введен раздел «Триггеры интенсивной терапии» («N»). Он включает 6 триггеров, связанных с оказанием помощи в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, а также палаты интенсивной терапии. Но собственно триггеры оживления и смерти в GAPPs были отнесены к категории «Триггеры больничных перемещений и исходов»: в частности, это «Любой признак остановки дыхания или сердцебиения, или активация команды быстрого реагирования» (RES1) и «Все смерти стационарных больных» (RES3) из PACHMT, а

также три триггера категории «Повторные госпитализации» («R» в PACHMT), которая в GAPPs упразднена.

Категории хирургических триггеров почти не отличаются между PACHMT и GAPPs. Но в новом алгоритме добавлены два триггера: «Возвращение пациента в операционную» и «Изменение в назначенной процедуре». Данные триггеры уже существовали в оригинальном Global Trigger Tool и были введены для детской практики при разработке GAPPs без изменений.

Некоторые триггеры из PACHMT были исключены в GAPPs. Например, «Усиление болевого синдрома (>5 из 10 баллов)» («M10» в PACHMT). Это связано с тем, что данные триггеры не выявляли НС при проведении анализа законченных случаев в рамках тестирования алгоритма. Кроме того, алгоритм GAPPs многократно обсуждался экспертами, и некоторые триггеры могли быть изменены или исключены по субъективному мнению разработчиков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Профилактика НС в условиях стационара является непрерывным процессом, напрямую связанным с совершенствованием качества оказания медицинской помощи. Подход, используемый в методе глобальных триггеров, неоднократно подтвердил свое превосходство над методом спонтанных сообщений для выявления факторов риска развития НС.

Разработка специального перечня триггеров для стационара педиатрического профиля проводится относительно недавно. Многие исследования были проведены с использованием триггеров оригинального алгоритма GTT IHI для взрослых пациентов. Но требуется учет специфических для пациентов детского возраста триггеров, это исключает лишние тревожные сигналы, позволяет сделать процесс выявления НС более быстрым и удобным. С этой целью требуется про-

ведение апробации алгоритма в стационарах различного профиля.

В России есть опыт использования метода глобальных триггеров в научных и практических целях [2]. Однако ранее данный подход не применялся в педиатрическом стационаре. Адаптация алгоритма GAPPs в России – важный шаг по повышению безопасности оказания медицинской помощи детям. Алгоритм разработан с учетом возможности его автоматизации и встраивания в медицинскую информационную систему, поэтому данное направление исследований перспективно в условиях перехода медицинских организаций на электронный документооборот.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

Финансирование

Данная работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда, проект №18-75-00046.

ЛИТЕРАТУРА

1. Classen DC, Resar R, Griffin F, Federico F, Frankel T, Kimmel N, Whittington JC, Frankel A, Seger A, James BC. 'Global trigger tool' shows that adverse events in hospitals may be ten times greater than previously measured. *Health Aff (Millwood)*, 2011, 30(4): 581-589. doi: 10.1377/hlthaff.2011.0190.
2. Отделенов В.А., Паюшник С.А., Яшина Л.П., Сычев Д.А., Назаренко Г.И., Клейменова Е.Б. Использование триггеров нежелательных событий для выявления побочных реакций при применении лекарственных средств в стационаре. *Клиническая фармакология и терапия*, 2015, 24(4): 55-62. /Otdelenov VA, Payushchik SA, Yashina LP, Sychev DA, Nazarenko GI, Kleymenova EB. Use of triggers tools to detect adverse drug reactions in the hospital. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*, 2015, 24 (4): 55-62.
3. Stockwell DC, Slonim AD. Quality and safety in the intensive care unit. *J Intensive Care Med*, 2006, 21(4): 199-210.
4. Hallas J, Harvald B, Gram LF, Grotum E, Brøsen K, Haghefelt T, Damsbo N. Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention. *J Intern Med*, 1990, 228(2): 83-90.
5. Resar RK, Griffin FA. *Institute for Healthcare Improvement: IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events (Second Edition)*. Institute for Healthcare Improvement, Cambridge, MA, 2nd edition, 2009.
6. Garrett PR Jr, Sammer C, Nelson A, Paisley KA, Jones C, Shapiro E, Tonkel J, Housman M. Developing and implementing a standardized process for global trigger tool application across a large health system. *Jt Comm J Qual Patient Saf*, 2013, 39(7): 292-297.
7. Stacey S, Coombes I, Wainwright C, Klee B, Miller H, Whitfield K. Characteristics of adverse medication events in a children's hospital. *J Paediatr Child Health*, 2014, 50(12): 966-971.
8. Sharek PJ, Horbar JD, Mason W, Bisarya H, Thurm CW, Suresh G, Gray JE, Edwards WH, Goldmann D, Classen D. Adverse events in the neonatal intensive care unit: development, testing, and findings of an NICU-focused trigger tool to identify harm in North American NICUs. *Pediatrics*, 2006, 118(4): 1332-1340.
9. Takata GS, Mason W, Taketomo C, Logsdon T, Sharek PJ. Development, testing, and findings of a pediatric-focused trigger tool to identify medication-related harm in US children's hospitals. *Pediatrics*, 2008, 121(4): e927-935.
10. Matlow AG, Baker GR, Flintoft V, Cochrane D, Coffey M, Cohen E, Cronin CM, Damagnani R, Dubé R, Galbraith R, Hartfield D, Newhook LA, Nijssen-Jordan C. Adverse events among children in Canadian hospitals: the Canadian Paediatric Adverse Events Study. *CMAJ*, 2012, 184(13): E709-718.
11. Kirkendall ES, Kloppenborg E, Papp J, White D, Frese C, Hacker D, Schoettler PJ, Muething S, Kotagal U. Measuring adverse events and levels of harm in pediatric inpatients with the Global Trigger Tool. *Pediatrics*, 2012, 130(5): e1206-1214.
12. Ji HH, Song L, Xiao JW, Guo YX, Wei P, Tang TT, Tian XJ, Tang XW, Jia YT. Adverse drug events in Chinese pediatric inpatients and associated risk factors: a retrospective review using the Global Trigger Tool. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 2573.
13. Agarwal S, Classen D, Larsen G, Tofil NM, Hayes LW, Sullivan JE, Storgion SA, Coopes BJ, Craig V, Jaderlund C, Bisarya H, Parast L, Sharek P. Prevalence of adverse events in pediatric intensive care units in the United States. *Pediatr Crit Care Med*, 2010, 11(5): 568-578.
14. Larsen GY, Donaldson AE, Parker HB, Grant MJ. Preventable harm occurring to critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*, 2007, 8(4): 331-336.
15. Hooper AJ, Tibballs J. Comparison of a Trigger Tool and voluntary reporting to identify adverse events in a paediatric intensive care unit. *Anaesth Intensive Care*, 2014, 42(2): 199-206.
16. Hibbert PD, Hallahan AR, Muething SE, Lachman P, Hooper TD, Wiles LK, Jaffe A, White L, Wheaton GR, Runciman WB, Dalton S, Williams HM, Braithwaite J. CareTrack Kids-part 3. Adverse events in children's healthcare in Australia: study protocol for a retrospective medical record review. *BMJ Open*, 2015, 5(4): e007750.
17. Stockwell DC, Bisarya H, Classen DC, Kirkendall ES, Landrigan CP, Lemon V, Tham E, Hyman D, Lehman SM, Searles E, Hall M, Muething SE, Schuster MA, Sharek PJ. A trigger tool to detect harm in pediatric inpatient settings. *Pediatrics*, 2015, 135(6): 1036-1042.
18. Stockwell DC, Bisarya H, Classen DC, Kirkendall ES, Lachman PI, Matlow AG, Tham E, Hyman D, Lehman SM, Searles E, Muething SE, Sharek PJ. Development of an Electronic Pediatric All-Cause Harm Measurement Tool Using a Modified Delphi Method. *J Patient Saf*, 2016, 12(4): 180-189.
19. Landrigan CP, Stockwell D, Toomey SL, Loren S, Tracy M, Jang J, Quinn JA, Ashrafzadeh S, Wang M, Sharek PJ, Parry G, Schuster MA. Performance of the Global Assessment of Pediatric Patient Safety (GAPPs) Tool. *Pediatrics*, 2016, 137(6): pii: e20154076.
20. Stroupe LM, Patra KP, Dai Z, Lancaster J, Ahmed A, Merti E, Riley R, Whitehair J. Measuring Harm in Hospitalized Children via a Trigger Tool. *J Pediatr Nurs*, 2017, pii: S0882-5963(16)30295-0.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ивашенко Дмитрий Владимирович – к.м.н., н.с. отдела персонализированной медицины НИИ молекулярной и персонализированной медицины, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (ФГБОУ ДПО РМАНПО) МЗ РФ

Буромская Нина Ивановна – заведующая отделением № 1, врач-психиатр детский, государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой» Департамента здравоохранения г. Москвы Савченко Людмила Михайловна – к.м.н., доцент, ученый секретарь, кафедра наркологии, ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ

Шевченко Юрий Степанович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детской психиатрии и психотерапии, ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ

Сычев Дмитрий Алексеевич – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии, ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ

А.В. ГОРЕЛОВ^{1,3}, Е.В. КАННЕР¹, М.Л. МАКСИМОВ², А.С. ЕРМОЛАЕВА³, А.А. ВОЗНЕСЕНСКАЯ³, К.Н. ДАДАШЕВА⁴¹ ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора», Москва² Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России³ ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)⁴ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

ЛАКТОБАЦИЛЛУС РНАМНОСУС GG:

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

В настоящем обзоре представлена информация о составе и функциях микробиоты кишечника, ее роли в формировании иммунитета. В настоящее время достаточно широко распространено профилактическое и терапевтическое применение пробиотиков при самых разных патологических состояниях, однако доказанной эффективностью они обладают лишь при некоторых заболеваниях. В данном обзоре приведены сведения об эффективности использования в педиатрической практике пробиотического микроорганизма *L. rhamnosus* GG как одного из наиболее изученных и апробированных штаммов. Суммированы имеющиеся на сегодняшний день доказательные данные относительно эффективности его использования для лечения острой диареи, профилактики антибиотик-ассоциированной диареи и нозокомиальных инфекций, определено место *L. rhamnosus* GG в профилактике инфекций дыхательных путей и ЖКТ у детей, рассмотрено лечебное и профилактическое использование при аллергических заболеваниях и других нозологических формах. Особо отмечено влияние *L. rhamnosus* GG на функционирование иммунной системы. Обнадеживающими являются результаты испытаний этого штамма как адъюванта вакцин. В обзоре описаны молекулярные механизмы действия *L. rhamnosus* GG, обеспечивающие иммуномодулирующее действие данного штамма. Кроме того, представлены данные о клинической эффективности разрешенного к применению в России синбиотика Нормобакт L, включающего комбинацию LGG (4×10^9) и фруктоолигосахаридов (800 мг) у детей.

Ключевые слова: пробиотики, *Lactobacillus rhamnosus* GG, иммунный ответ, иммуномодуляция, диарея, атопический дерматит, адъюванты, респираторные инфекции, Нормобакт L.

A.V. GORELOV^{1,3}, E.V. KANNER¹, M.L. MAXIMOV², A.S. ERMOLAEVA³, A.A. VOZNESENSKAYA³, K.N. DADASHEVA⁴¹ Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор, Moscow² Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia³ Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University)⁴ Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, State Budget Health Institution, Moscow Region

ЛАКТОБАЦИЛЛУС РНАМНОСУС GG: CLINICAL ASPECTS OF THE USE FROM THE PERSPECTIVE OF EVIDENCE-BASED MEDICINE

This review provides information on the composition and functions of the intestinal microbiota, its role in the immune development. At present, prophylactic and therapeutic uses of probiotics are widely common for a variety of pathological conditions, however they have proven efficacy only in certain diseases. This review provides information on the efficacy of the use of probiotic microorganism *L. rhamnosus* GG in the paediatric practice as one of the most studied and tested strains. It summarizes the currently available evidence on the efficacy of its use for the treatment of acute diarrhea, the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and nosocomial infections, defined the role of *L. rhamnosus* GG in the prevention of respiratory tract infections and gastrointestinal infections in children, considered its therapeutic and preventive use in allergic diseases and other nosological forms. Special attention was paid to the effect of *L. rhamnosus* GG on the immune system functioning. The results of this strain test as adjuvant vaccines are also encouraging. The review describes the molecular mechanisms of action of *L. rhamnosus* GG, which provide immunomodulating effect of this strain. In addition, it presents data on the clinical efficacy of Normobact L synbiotic comprising a combination of LGG (4×10^9) and fructooligosaccharides (800 mg), which is approved for use in children in Russia.

Keywords: probiotics, *Lactobacillus rhamnosus* GG, immune response, immunomodulation, diarrhea, atopic dermatitis, adjuvants, respiratory infections, Normobact L.

Микробиота желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – это универсальная саморегулирующаяся функциональная система человеческого организма, которая является одной из ведущих жизнеобеспечивающих систем. В повседневной жизни человека состав микробиоты пищеварительного тракта регулируется множеством факторов: присутствием тех или иных питательных веществ в рационе человека, строением органов и их слизистой оболочки, объемом и pH пищеварительных секретов, перистальтикой, различными анти-

микробными факторами, взаимоотношением отдельных видов микроорганизмов и т. д.

С современных научных позиций микробиотой называют совокупность бактерий, грибов, вирусов, одноклеточных и других микроорганизмов, обычно встречающихся в организме человека и других животных. Вся совокупность генетического материала микробиоты получила название микробиома. Полученные современные молекулярно-генетические данные позволяют констатировать, что в организме человека в состоянии сим-

биоза проживает от 10 трлн до 100 трлн микроорганизмов, количество которых превышает собственные человеческие клетки почти в 10 раз. Предполагают, что у человека насчитывается от 1 тыс. до 10 тыс. видов микроорганизмов, формирующих те или иные системные микробиоты, однако общая масса микроскопических форм жизни не превышает 2–3% массы тела человека. Организм человека и животного не может существовать без микробиотических систем, именно они определяют функционирование макроорганизма в целом. Поэтому нарушение состава микробиоты имеет серьезные последствия для всего организма и требует специализированного лечения – как правило, назначения пробиотических препаратов.

Важно подчеркнуть, что при использовании пробиотических микроорганизмов штамм-специфичность при профилактике или лечении пациентов с той или иной патологией, т. е. лечебно-профилактическое действие конкретного штамма доказано соответствующими рандомизированными исследованиями в нескольких медицинских центрах на пациентах определенной возрастной категории. Недопустимо искусственно переносить свойства одних штаммов бактерий на другие этого же рода или вида, ожидая аналогичного клинического эффекта. Врач обязан руководствоваться только доказанными свойствами того или иного штамма пробиотиков, представленных на фармацевтическом рынке. При использовании пробиотиков зарегистрированы единичные случаи развития системных инфекций (бактериемия, фунгемия, нозокомиальные инфекции и др.) [1], поэтому, назначая конкретный штамм, нужно руководствоваться соображениями как эффективности, так и безопасности. Качественные препараты имеют паспорт конкретного штамма от поставщика культуры для подтверждения заявленных свойств.

В педиатрической практике наиболее часто используются для поддержки здоровой микробиоты кишечника несколько пробиотических бактерий: *Bifidobacterium lactis* BB-12, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus reuteri* и *Lactobacillus acidophilus* LA-5.

На сегодняшний день наиболее изученным и апробированным пробиотическим штаммом является *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Lactobacillus rhamnosus* GG штамм ATCC53103 получен из кишечной микрофлоры человека профессорами Ш. Горбач (S. Gorbach) и Б. Голдин (B. Goldin) в 1985 г., что определило имя штамма – LGG. В патенте и более поздних публикациях S. Gorbach и B. Goldin отмечают, что данный штамм устойчив к воздействию соляной кислоты желудочного сока и желчи, поэтому после приема внутрь *L. rhamnosus* GG остается жизнеспособным при прохождении через ЖКТ, обладает высокой способностью адгезии к эпителию слизистой оболочки кишечника и продуцирует молочную кислоту [2, 3]. В настоящее время штамм *L. rhamnosus* GG входит в состав целого ряда пробиотических и кисломолочных продуктов, распространенных в странах Европы, в США и России. Эта лактобактерия используется во всем мире с 1990 г. в качестве ингредиента в пищевых продуктах и диетических добавках. За все

это время ни разу в литературе не сообщалось о появлении патологических состояний или подобных эффектов после применения, что особенно важно в педиатрической практике. LGG тестировалась в многочисленных клинических исследованиях – от недоношенных детей до лиц пожилого возраста в дозах по крайней мере до 100 млрд КОЕ/сут. По состоянию на февраль 2016 г. *Lactobacillus rhamnosus* GG описана в более чем 760 научных публикациях и тестировалась в более чем 260 мировых клинических исследованиях на людях. Безопасность LGG продемонстрирована американским статусом GRAS и европейским дипломом QPS. LGG потребляется в более чем 40 странах мира и особенно популярна в Финляндии, где годовой прием продуктов, содержащих LGG, на душу населения в 2000 г. составил 6 л [4]. Для подтверждения безопасности приема LGG продемонстрировано, что, несмотря на увеличение потребления LGG в Финляндии и Швеции, уровень лактобациллемии остается на прежнем уровне [5, 6]. Более того, использование LGG в широком спектре клинических испытаний без серьезных нежелательных явлений подтвердило ее безопасность. LGG применялась у новорожденных с низким весом [7, 8], беременных женщин [9–11], ВИЧ-инфицированных пациентов [6] и пациентов на ИВЛ [12].

Для лучшего понимания положительного влияния LGG на здоровье человека ниже приведены **основные особенности LGG**.

Пили-опосредованная способность LGG к адгезии

Выраженная способность к адгезии, зарегистрированная *in vitro*, а также *in vivo* у людей, является одной из широко изученных ключевых особенностей LGG. Это стало возможным благодаря наличию структуры пили – длинным и тонким белковым выпячиваниям поверхности клеток [13, 14]. Геномное исследование привело к идентификации кластера гена *spaCBA*, участвующего в биосинтезе специфических пилей [14]. *SpaCBA* пили сохраняются у LGG при воздействии различных стрессовых факторов, таких как соли желчных кислот и низкий уровень pH [15]. Благодаря адгезивным свойствам LGG обнаруживается в фекалиях у взрослых не менее чем через 1 нед. после перорального приема [14, 16]. Следует отметить, что колонизационная способность LGG, по-видимому, значительно выше у новорожденных [17], что связано с пониженной резистентностью к колонизации менее развитой микрофлоры младенцев и, вероятно, является общей чертой для многих штаммов пробиотиков. LGG может адгезироваться на слизистой оболочке кишечника [14, 18] и постоянно присутствовать в нисходящей части ободочной кишки [19]. Результаты биопсии толстой кишки говорят о том, что колонизация LGG длится дольше, чем определяется в фекалиях [20]. LGG также может обнаруживаться в миндалинах [21], влагалище [22] и полости рта [23] после терапии пробиотиками. Способность к адгезии *in vitro* отличается у разных представителей пробиотиков. Так, по данным M. Juntunen с соавт. [24], она максимальна у LGG (34%), высока у *B. bifidum* (31%) и существенно ниже у *L. acidophilus* LA5 (4%), *L. casei* Shirota (1%), *L. paracasei* F-19 (3%).

Секретируемые белки как пробиотические эффекторы

Экспериментальные исследования и исследования, проведенные в искусственных условиях, указывают, что *L. rhamnosus* GG способна вырабатывать специфические белки, оказывающие влияние на целостность клеток слизистой оболочки, а также на уровень их апоптоза-пролиферации [25–27]. Установлено, что два белка, выделенных из надосадочной жидкости культур LGG, – Msp1/ p75 и Msp2/p4 блокируют апоптоз эпителиоцитов кишечника [28, 29], являются важнейшим компонентом врожденной иммунной защиты. Каждый из этих белков активирует сигнальный пептид Akt, ингибирует индуцированный цитокинами апоптоз клеток кишечного эпителия и уменьшает их ФНО-индуцированное повреждение, стимулирует клеточный рост в культурах колоноцитов человека и мыши, а также в эксплантатах толстой кишки мыши [30]. Кроме того, они защищают эпителиальный барьер кишечника от повреждающего действия перекиси водорода, которая образуется в результате активации кислорода лактобактериями под влиянием флавинобелковых ферментов или NADH (никотинамидадениндинуклеотид) пероксидазы. В клетке бактерии перекись водорода вступает в реакцию с тиоцианатом, в результате чего образуется гипотиоцианат, токсичный для многих микроорганизмов. Ингибирующий эффект перекиси водорода имеет важное значение для сдерживания численности грамотрицательных микроорганизмов (эшерихий, сальмонелл и др.). Перекись водорода оказывает на стафилококки и псевдомонады особенно выраженное ингибирующее действие, которое обусловлено ее сильным окислительным действием на бактериальные клетки и разрушением молекулярной структуры клеточных белков [26].

Введение *L. rhamnosus* GG лабораторным крысам показало увеличение производства клеток эпителия как в тонкой, так и в толстой кишке, которое измерялось показателями митотического индекса, количества клеток кишечной слизи, глубины слизи, а также высоты и количества эпителиальных клеток на ворсинках [31]. Несмотря на то, что *L. rhamnosus* GG показала способность к прикреплению к эпителиальным клеткам кишечника моноассоциированных мышей, также была продемонстрирована неспособность культуры к ухудшению состояния слизистой оболочки кишечника, что является важным показателем безопасности [32].

Липотейхоевая кислота (ЛТК) – ключевой иммунный эффектор LGG

Молекула липотейхоевой кислоты (ЛТК) является одной из первых изученных эффекторных молекул LGG, считается грамположительным эквивалентом грамотрицательных липополисахаридов (ЛПС) в стимулировании сильного иммунного ответа. Однако биологически активная концентрация ЛТК обычно находится в микромолярном диапазоне, в то время как ЛПС активны в наномолярной концентрации [33]. Исследования показали, что ЛТК – не LGG-специфичная эффекторная молекула, но она важна в понимании взаимодействия *Lactobacillus* – организм хозяина, и этот ключевой фактор принимается во внимание

при исследовании противовоспалительных эффектов. Известно, что ЛТК распознаются паттерн-распознающим гетеродимером TLR2-TLR6 с участием корецепторов CD14 и CD36 [34]. Структура ЛТК у LGG® детально охарактеризована; установлены субъединицы, отвечающие за взаимодействие с рецепторами врожденного иммунитета.

Активация системного иммунного ответа

Среди первичных лейкоцитов человека *L. rhamnosus* GG способна стимулировать выработку и экспрессию провоспалительных цитокинов типа Th-1-TNF-альфа, IL-1бета, IL-6 и IL-18 в мононуклеарных клетках периферической крови, но не цитокинов типа Th-2, IL-4, а также относительно мало IL-10 [35, 36]. Результаты недавно проведенного исследования A. Oksaharju и соавт. подтверждают, что пробиотические штаммы сдвигают иммунный ответ с Th2 к Th1, снижая тем самым выраженность гуморальных реакций и повышая клеточные [37]. *L. rhamnosus* GG также способна задействовать фактор транскрипции NF-κB, являющийся центральным активатором иммунного ответа, а также толл-подобных TLR1 и TLR2 [38].

Модуляция иммунной реакции через эпителиальные клетки

LGG узнается рецептором TLR2 [39] и, таким образом, способна вызвать каскад иммунологических процессов в клетках кишечного эпителия и/или антиген-презентирующих клетках. Неметилованные CpG-олигонуклеотиды, являющиеся группой структурных компонентов LGG, высвобождающиеся при деградации бактериальной клетки, являются агонистами эндосомальных рецепторов TLR9, которые стимулируют сигнальный каскад через фактор транскрипции NF-κB, что ведет к экспрессии широкого спектра цитокинов. В эксперименте было показано, что даже термически обработанные LGG повышают продукцию иммунокомпетентными клетками IL-4 и IL-10, а также дозозависимо снижают продукцию TNF-α, индуцируемую микробными липополисахаридами. Установлено, что LGG подавляют экспрессию генов, кодирующих субъединицы опосредующего аллергию высокоаффинного рецептора IgE (allergy-related high-affinity IgE receptor – FCER1) и H4-рецептора гистамина на тучных клетках, выделенных из периферической крови человека. Перечисленные механизмы определяют противовоспалительный и противоаллергический эффекты LGG [40–42].

Секретируемые противомикробные препараты, производимые LGG

Несколько исследований *in vitro* продемонстрировали эффективность LGG в отношении снижения жизнеспособности, адгезии и инфекционности патогенных микроорганизмов ЖКТ. Более того, LGG продемонстрировала снижение выживаемости *Salmonella enterica subsp. enterica*, серовар *Typhimurium* [43–47], *Shigella sonnei* [48], *Pseudomonas*, *Staphylococcus* и *Streptococcus* штамм [45] *in vitro*.

Несмотря на то, что экспериментальные исследования и исследования, проведенные в искусственных условиях, не могут быть напрямую экстраполированы на человека,

они тем не менее в состоянии показать, что *L. rhamnosus* GG подавляет рост патогенной флоры и препятствует ее транслокации в кровоток и внутренние органы, улучшает как системный, так и локальный иммунный ответ, а также стабилизирует барьер слизистой оболочки во время как желудочно-кишечных, так и респираторных инфекций, уменьшая, таким образом, длительность и тяжесть их течения.

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ LGG

Воздействие LGG на желудочно-кишечный тракт

Многочисленные исследования показали, что прием *L. rhamnosus* GG снижает такие побочные эффекты анти-микробного лечения, как боли в животе, а также клинически доказанно предотвращает антибиотик-ассоциированную диарею.

Учитывая отличную способность адгезии к слизистому слою кишечника, LGG часто выбирают в качестве пробиотика для профилактики и лечения инфекций ЖКТ и диареи. В трех проведенных метааналитических исследованиях было показано, что использование LGG для лечения острой диареи у детей [49–51] может сократить продолжительность диареи на 1,05 дня, особенно у детей-европейцев при лечении высокими дозами LGG ($\geq 10^{10}$ КОЕ/сут). Рядом работ было показано, что минимально достаточной дозой, способной осуществлять значимое действие, может считаться доза LGG не менее 10^7 КОЕ/сут [52, 53]. Наибольшая эффективность была зафиксирована у детей, не получающих грудное вскармливание [54]. Согласно Кохрановскому обзору [55, 56], одному из самых крупных метаанализов, оценивающих эффективность применения пробиотиков в терапии диарей, к пробиотикам с позитивным сильным уровнем рекомендаций при инфекционных диареях, в т. ч. и ААД, относится именно *Lactobacillus* GG.

Недавно проведенный метаанализ показал, что лечение LGG может также уменьшить частоту и интенсивность боли у детей с расстройствами, сопровождающимися болью в животе, особенно среди пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) [57]. Метаанализ результатов 19 РКИ, включавших 1628 пациентов с СРК, подтвердил эффективность пробиотиков при СРК [58]. Степень рекомендаций для облегчения симптомов:

- функциональные расстройства ЖКТ: 1a – LGG; 1b – *L. reuteri*;
- СРК: 2a – *B. lactis* BB12 + *S. thermophilus* TH4.

Рандомизированное исследование продемонстрировало, что пероральное введение LGG (6×10^9 КОЕ с грудным молоком) предотвращает колонизацию кишечника видом *Candida* у недоношенных [59]. *L. rhamnosus* GG (ретроспективно 10^{10} КОЕ в обезжиренном молоке и $1,2 \times 10^9$ КОЕ в лиофилизированном порошке ежедневно) показала интересные предварительные результаты в поддержании ремиссии у пациентов, страдающих неспецифическим язвенным колитом, однако для их подтверждения требуется проведение дополнительных клинических исследований [60, 61].

Возможные внекишечные эффекты LGG

В ряде исследований показано, что наличие LGG в йогурте, молоке и пастилках для рассасывания может оказывать положительное влияние на здоровье полости рта у детей, демонстрируя снижение контаминации *Streptococcus mutans*, бактерии, вызывающей кариес [62–64]. Длительное употребление молока, содержащего LGG ($5–10 \times 10^5$ КОЕ), снижает риск развития кариеса у детей [63]. Таким образом, прием жидкостей, содержащих LGG (растворимые формы препаратов, продукты питания), по сравнению с другими лекарственными формами, помимо пользы для ЖКТ оказывает положительное влияние на состояние зубов и состав микрофлоры полости рта.

В других исследованиях изучалось влияние LGG на респираторное здоровье. Hojsak и соавт. [65] продемонстрировали, что прием ферментированного молока с содержанием LGG более 3 дней у госпитализированных детей эффективен в снижении риска инфекций дыхательных путей (ИДП). У пациентов с муковисцидозом, колонизированных *P. aeruginosa*, длительное лечение LGG (6×10^9 КОЕ ежедневно, в пероральном регидратирующем растворе) значительно снизило частоту обострений со стороны легких и способствовало увеличению массы тела [66].

Иммуномодулирующие свойства LGG

Потенциальные иммуномодулирующие эффекты LGG, заслуживающие наибольшего внимания, включают ее противоаллергическое действие. В исследовании, опубликованном в *The Lancet*, Kalliomäki и соавт. [67–69] сообщается, что лечение LGG, сочетающее прием препарата матерью в период беременности (2–4 нед.) и ребенком в послеродовом периоде (6 мес.) (10^{10} КОЕ ежедневно, в капсулах или растворенного в воде) в семьях с atopическими заболеваниями в анамнезе значительно снижает (42,6% против 66,1%, ОР, 0,64, 95% CI, 0,45–0,92) риск экземы в раннем возрасте.

Относительно пищевой аллергии установлено, что введение капсулированной LGG (5×10^9 КОЕ) у младенцев с аллергией на коровье молоко увеличивает продукцию IFN- γ стимулированными мононуклеарными клетками периферической крови (РВМС), таким образом обеспечивая иммуномодулирующие сигналы Т-хелперов 1 (ТН 1) [70]. Младенцы приобретают большую толерантность к гидролизованному казеину в комбинации с LGG (10^7 КОЕ/100 мл), чем без нее [71]. Доказано, что у взрослых с гиперчувствительностью к молоку LGG ($2,6 \times 10^8$ КОЕ в молоке) уменьшает иммунновоспалительный ответ путем снижения экспрессии специфических рецепторов, таких как рецепторы комплемента CR1 и CR3 [72].

Ряд авторов утверждают, что прием только изолированного штамма LGG при беременности и лактации обеспечивает профилактический эффект в отношении развития АтД у ребенка, в то время как смесь штаммов пробиотиков такого действия не оказывает [73].

Имеются данные, подтверждающие, что для профилактики аллергического марша, прогрессирующего с развитием астмы, могут применяться четыре возможных вмешательства: дополнительное применение пробиотика

(LGG) в составе пищевых продуктов; исключительно грудное вскармливание в первые несколько месяцев жизни или альтернативное использование смесей на основе глубокого гидролизата казеина; иммунотерапия с применением аэроаллергена подкожным или сублингвальным способом [74].

Шведские исследователи показали, что прием беременными женщинами пробиотиков вплоть до родов может влиять на состав микрофлоры кишечника младенца [75] и увеличение противовоспалительных и иммунных регулирующих факторов в грудном молоке и пуповинной крови [76]. Дальнейший прием LGG влияет на состав грудного молока и может также играть важную роль в предотвращении развития атопических заболеваний [77–80].

Еще одним интересным путем исследования иммуномодулирующего действия LGG является использование данного штамма в качестве адъюванта при вакцинации. LGG уменьшает негативные симптомы иммунного ответа и усиливает иммунный ответ, собственно иммуногенность. Одно исследование показало значительное улучшение иммуногенности пероральной ротавирусной вакцины при смешивании с 5×10^{10} КОЕ LGG [81]. LGG в молоке (10^{10} КОЕ ежедневно, за 1 нед. до вакцинации и в течение 4 нед. после нее) демонстрирует увеличение титра нейтрализующего антитела к полиовирусу с четырехкратным увеличением IgA, специфического для полиовируса, у взрослых, получающих пероральную вакцину против полиомиелита 1, 2 и 3 [82]. Более того, лечение LGG (10^{10} КОЕ в капсулах, ежедневно, 28 дней с начала вакцинации) повышает уровень защиты после пероральной живой аттенуированной противогриппозной вакцины.

Ежедневная поддержка микробиоты должна проводиться как здоровым людям, так и пациентам, страдающим той или иной патологией, в обязательном порядке, определяться возрастом человека, характером основного заболевания, преморбидным фоном, типом вскармливания (питания), наличием или отсутствием аллергических

проявлений (пищевой, лекарственной сенсibilизации), в будущем – особенностями микробиологических нарушений, выявленных в ходе молекулярно-генетического исследования фекалий. В случае лечения пациента с гастроэнтерологической патологией следует придерживаться последовательной схемы ведения больного (рис.).

Данная схема заключается в следующем.

Установление основного заболевания, лечение пациента по поводу верифицированной патологии, включая лечебное питание и восстановление 13 основных функций пищеварительной и/или других систем человеческого организма (на схеме – слева).

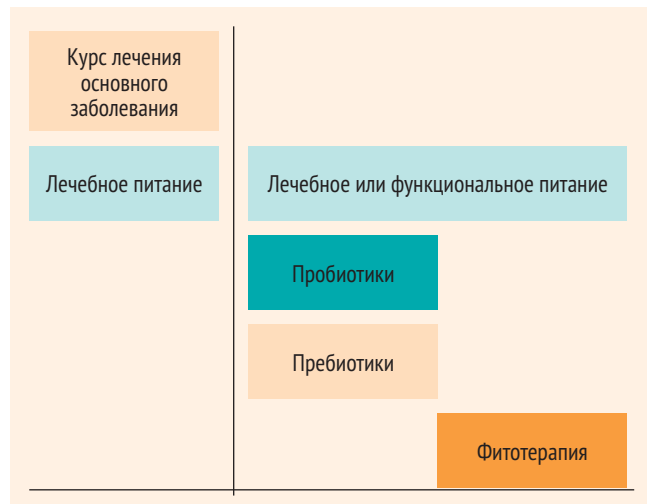
Функциональное питание и поддержка микробиотического равновесия в ЖКТ в ранний реабилитационный период излечения больного, страдающего желудочно-кишечным (или другим) заболеванием (на схеме – справа):

- по строгим индивидуальным показаниям – контаминация того или иного патогенного микроорганизма и/или паразитарного агента (селективная деконтаминация);
- для всех пациентов – стимуляция, направленная на активацию процессов роста и размножения собственной, эндогенной части микробиоты (пребиотическая поддержка кишечника), и одновременное пробиотическое воздействие представителями нормальной флоры;
- по индивидуальным показаниям – трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ).

В случае обращения родителей пациента, особенно грудного и раннего возраста, к врачу с данными анализа кала на дисбактериоз или получение подобного заключения педиатром в связи с плановым обследованием ребенка это должно послужить поводом не для сиюминутной терапии выявленных микробиологических нарушений, а для поиска причин, вызвавших эти отклонения. Кроме многочисленных гастроэнтерологических заболеваний к значительным нарушениям состава и структуры микробиоты ЖКТ могут приводить многочисленные соматические болезни, ряд критических состояний у ребенка, например, бактериальный вагиноз и/или гнойный мастит у кормящей матери, гнойно-воспалительная патология ротоносоглотки, нерациональное вскармливание, нахождение в закрытом коллективе с особой микробиологией, необоснованное назначение антибактериальных средств, многообразие стрессовых ситуаций, отравления и т. д. Такой комплексный подход должен быть основан на лечебном, а затем функциональном питании, поддержке микробиоты ЖКТ с использованием пре- и пробиотиков, имеющих доказанные лечебно-профилактические свойства. Верным следует признать то положение, что врач должен осуществлять коррекцию подобных нарушений индивидуально, с учетом возраста пациента, преморбидного фона, особенностей течения основного заболевания, характера вскармливания и питания и многих других обстоятельств.

Обращение многих разработчиков пробиотических продуктов и препаратов к лактобациллам вполне оправданно в силу того, что безопасность использования *L. rhamnosus* GG изучена более широко, чем безопасность любой другой пробиотической культуры. В России эффективная комбинация LGG (4×10^9) и фруктоолигосахари-

Рисунок. Примерная схема пре- и пробиотической поддержки пациентов с гастроэнтерологической патологией



дов (800 мг) содержится в синбиотике Нормобакт L (Polpharma, Польша), разрешенном к применению у взрослых и детей в возрасте от 1 мес. Форма порошка делает прием Нормобакта L младенцами и детьми раннего возраста удобным, а особенности производства лиофилизата LGG обеспечивают высокую жизнеспособность этого штамма при длительном хранении вне холодильника. Штамм бактерий закупается у компании Danisco и имеет паспорт качества и сертификаты GRAS и QPS, подтверждающие эффективность и безопасность используемой культуры. Раскрытые механизмы молеку-

лярного действия, детальная структурная и генетическая характеристика, данные рандомизированных исследований и метаанализов, а также огромный опыт эффективно-го практического использования LGG делают Нормобакт L средством выбора для безопасной профилактики и снижения тяжести целого ряда заболеваний человека, опосредованных или сопровождающихся иммунным дисбалансом и/или дисбиозом.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева И.В. Потенциальные возможности применения пробиотиков в клинической практике. *Клиническая микробиология, анти-микробная химиотерапия*, 2006, 8(2): 151–172. /Andreeva IV. Potential possibilities of using probiotics in clinical practice. *Klinicheskaya Mikrobiologiya, Antimikrobnaya Khimioterapiya*, 2006, 8 (2): 151–172.
2. Gorbach SL, Goldin BR. Lactobacillus strains and methods of selection. US Patent. N 4839281.
3. Conway PL, Gorbach SL, Goldin BR. Survival of lactic acid bacteria in the human stomach and adhesion to intestinal cells. *J Dairy Sci*, 1987, 70(1): 1–12.
4. Ouwehand AC, Saxelin M, Salminen S. Phenotypic differences between commercial Lactobacillus rhamnosus GG and L. rhamnosus strains recovered from blood. *Clin Infect Dis*, 2004, 39: 1858–1860.
5. Sullivan A, Nord CE. Probiotic lactobacilli and bacteraemia in Stockholm. *Scand J Infect Dis*, 2006, 38: 327–331.
6. Salminen MK, Tynkkynen S, Rautelin H, Poussa T, Saxelin M, Ristola M, Valtanen V, Jarvinen A. The efficacy and safety of probiotic Lactobacillus rhamnosus GG on prolonged, noninfectious diarrhea in HIV Patients on antiretroviral therapy: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *HIV Clin Trials*, 2004, 5: 183–191. doi: 10.1310/6F83-N39Q-9PPP-LMVV.
7. Luoto R, Isolauri E, Lehtonen L. Safety of Lactobacillus GG probiotic in infants with very low birth weight: twelve years of experience. *Clin Infect Dis*, 2010, 50: 1327–1328.
8. Manzoni P, Lista G, Gallo E, Marangione P, Priolo C, Fontana P, Guardione R, Farina D. Routine Lactobacillus rhamnosus GG administration in VLBW infants: a retrospective, 6-year cohort study. *Early Human Development*, 2011, 87(Suppl 1): 35–38.
9. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2001, 357: 1076–1079. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04259-8.
10. Kopp MV, Hennemuth I, Heinzmann A, Urbanek R. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of Lactobacillus GG supplementation. *Pediatrics*, 2008, 121: e850–856. doi: 10.1542/peds.2007-1492.
11. Boyle RJ, Mah LJ, Chen A, Kivivuori S, Robins-Browne RM, Tang ML. Effects of Lactobacillus GG treatment during pregnancy on the development of fetal antigen-specific immune responses. *Clin Exp Allergy*, 2008, 38: 1882–1890.
12. Morrow LE, Kollef MH, Casale TB. Probiotic prophylaxis of ventilator-associated pneumonia: a blinded, randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182: 1058–1064.
13. Lebeer S, Vanderleyden J, de Keersmaecker SC. Molecular study of adaptation and probiotic factors in Lactobacillus rhamnosus GG. KU Leuven, Faculty of Bioengineering sciences, 2008.
14. Kankainen M, Paulin L, Tynkkynen S, von Ossowski I, Reunanen J, Partanen P, Satokari R, Vesterlund S, Hendrickx APA, Lebeer S. et al. Comparative genomic analysis of Lactobacillus rhamnosus GG reveals pili containing a human-mucus binding protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2009, 106: 17193–17198.
15. Douillard FP, Ribbera A, Kant R, Pietila TE, Jarvinen HM, Messing M, Randazzo CL, Paulin L, Laine P, Ritari J. et al. Comparative Genomic and Functional Analysis of 100 Lactobacillus rhamnosus Strains and Their Comparison with Strain GG. *PLoS Genet*, 2013, 9: e1003683.
16. Goldin BR, Gorbach SL, Saxelin M, Barakat S, Gualtieri L, Salminen S. Survival of Lactobacillus species (strain GG) in human gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci*, 1992, 37: 121–128.
17. Sepp E, Mikelsaar M, Salminen S. Effect of Administration of Lactobacillus-Casei Strain Gg on the Gastrointestinal Microbiota of Newborns. *Microbial Ecology in Health and Disease*, 1993, 6: 309–314.
18. Van den Abbeele P, Roos S, Eeckhaut V, MacKenzie DA, Derde M, Verstraete W, Marzorati M, Possemiers S, Vanhoecke B, Van Immerseel F, Van de Wiele T. Incorporating a mucosal environment in a dynamic gut model results in a more representative colonization by lactobacilli. *Microb Biotechnol*, 2012, 5: 106–115.
19. Alander M, Korpela R, Saxelin M, Vilpponen-Salmela T, Mattila-Sandholm T, von Wright A. Recovery of Lactobacillus rhamnosus GG from human colonic biopsies. *Lett Appl Microbiol*, 1997, 24: 361–364.
20. Alander M, Satokari R, Korpela R, Saxelin M, Vilpponen-Salmela T, Mattila-Sandholm T, von Wright A. Persistence of colonization of human colonic mucosa by a probiotic strain, Lactobacillus rhamnosus GG, after oral consumption. *Appl Environ Microbiol*, 1999, 65: 351–354.
21. Kumpu M, Swanljung E, Tynkkynen S, Hatakka K, Kekkonen RA, Jarvenpaa S, Korpela R, Pitkaranta A. Recovery of probiotic Lactobacillus rhamnosus GG in tonsil tissue after oral administration: randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *British Journal of Nutrition*, 2013, 109: 2240–2246.
22. Colodner R, Edelstein H, Chazan B, Raz R. Vaginal colonization by orally administered Lactobacillus rhamnosus GG. *Isr Med Assoc J*, 2003, 5: 767–769.
23. Yli-Knuuttila H, Snall J, Kari K, Meurman JH. Colonization of Lactobacillus rhamnosus GG in the oral cavity. *Oral Microbiol Immunol*, 2006, 21: 129–131.
24. Juntunen M, Kirjavainen PV, Ouwehand AC, Salminen SJ, Isolauri E. Adherence of probiotic bacteria to human intestinal mucus in healthy infants and during rotavirus infection. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2001, 8: 293–296.
25. Mack DR, Michail S, Wei S, McDougall L, Hollingsworth MA. Probiotics inhibit enteropathogenic E. coli adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression. *Am J Physiol*, 1999, 276: G941–50.
26. Seth A, Yan F, Polk DB, Rao RK. Probiotics ameliorate the hydrogen peroxide-induced epithelial barrier disruption by a PKC- and MAP kinase-dependent mechanism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2008, 294: G1060–9.
27. Tao Y, Drabik KA, Waypa TS, Musch MW, Alverdy JC, Schneewind O et al. Soluble factors from Lactobacillus GG activate MAPKs and induce cytoprotective heat shock proteins in intestinal epithelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2006, 290: C1018–30.
28. Yan F, Polk DB. Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. *J Biol Chem*, 2002, 277: 50959–50965. doi: 10.1074/jbc.M207050200.
29. Claes IJ, Schoofs G, Regulski K et al. Genetic and Biochemical Characterization of the Cell Wall Hydrolase Activity of the Major Secreted Protein of Lactobacillus rhamnosus GG. *PLoS One*, 2012, 7: e31588.
30. Yan F, Cao H, Cover TL, Whitehead R, Washington MK, Polk DB. Soluble Proteins Produced by Probiotic Bacteria Regulate Intestinal Epithelial Cell Survival and Growth. *Gastroenterology*, 2007, 132: 562–575.
31. Banasaz M, Norin E, Holma R, Midtvedt T. Increased Erythrocyte Production in Gnotobiotic Rats Mono-Associated with Lactobacillus rhamnosus GG. *Appl Environ Microbiol*, 2002, 68: 3031–3034.
32. Ruseler-van Embden JG, van Lieshout LM, Gosselink MJ, Marteau P. Inability of Lactobacillus casei strain GG, L. acidophilus, and Bifidobacterium bifidum to degrade intestinal mucus glycoproteins. *Scand J Gastroenterol*, 1995, 30: 675–680.
33. Ginsburg I. Role of lipoteichoic acid in infection and inflammation. *Lancet Infect Dis*, 2002, 2: 171–179. doi: 10.1016/S1473-3099(02)00226-8.
34. Frosali S, Pagliari D, Gambassi G et al. How the Intricate Interaction among Toll-Like Receptors, Microbiota, and Intestinal Immunity Can Influence Gastrointestinal Pathology. *Journal of*

- Immunology Research*, 2015, 2015: 489821. doi: 10.1155/2015/489821.
35. Miettinen M, Matikainen S, Vuopio-Varkila J, Pirhonen J, Varkila K, Kurimoto M, et al. Lactobacilli and streptococci induce interleukin-12 (IL-12), IL-18, and gamma interferon production in human peripheral blood mononuclear cells. *Infect Immun*, 1998, 66: 6058–6062.
 36. Miettinen M, Vuopio-Varkila J, Varkila K. Production of human tumor necrosis factor alpha, interleukin-6, and interleukin-10 is induced by lactic acid bacteria. *Infect Immun*, 1996, 64: 5403–5405.
 37. Oksaharju A, Kankainen M, Kekkonen RA et al. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* downregulates FCER1 and HRH4 expression in human mast cells. *World J Gastroenterol*, 2011, 17: 750–759.
 38. Miettinen M, Lehtonen A, Julkunen I, Matikainen S. Lactobacilli and Streptococci activate NF-kappa B and STAT signaling pathways in human macrophages. *J Immunol*, 2000, 164: 3733–3740.
 39. Miettinen M, Veckman V, Latvala S, Sareneva T, Matikainen S, Julkunen I. Live *Lactobacillus rhamnosus* and *Streptococcus pyogenes* differentially regulate Toll-like receptor (TLR) gene expression in human primary macrophages. *J Leukoc Biol*, 2008, 84: 1092–1100.
 40. Mu C, Yang Y, Zhu W. Crosstalk Between The Immune Receptors and Gut Microbiota. *Curr Protein Pept Sci*, 2015, 16(7): 622–631.
 41. Maranduba CM da C, De Castro SBR, de Souza GT et al. Intestinal Microbiota as Modulators of the Immune System and Neuroimmune System: Impact on the Host Health and Homeostasis. *Journal of Immunology Research*, 2015, 2015: 931574. doi: 10.1155/2015/931574.
 42. Belkaid Y, Harrison OJ. Homeostatic immunity and the microbiota. *Immunity*, 2017, 46(4): 562–576. doi: 10.1016/j.immuni.2017.04.008.
 43. Marianelli C, Cifani N, Pasquali P. Evaluation of antimicrobial activity of probiotic bacteria against *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar typhimurium 1344 in a common medium under different environmental conditions. *Res Microbiol*, 2010, 161: 673–680.
 44. De Keersmaecker SC, Verhoeven TL, Desair J, Marchal K, Vanderleyden J, Nagy I. Strong antimicrobial activity of *Lactobacillus rhamnosus* GG against *Salmonella typhimurium* is due to accumulation of lactic acid. *FEMS Microbiol Lett*, 2006, 259: 89–96.
 45. Silva M, Jacobus NV, Deneke C, Gorbach SL. Antimicrobial substance from a human *Lactobacillus* strain. *Antimicrob Agents Chemother*, 1987, 31: 1231–1233.
 46. Makras L, Triantafyllou V, Fayol-Messaoudi D, Adriany T, Zoumpopoulou G, Tsakalidou E, Servin A, De Vuyst L. Kinetic analysis of the antibacterial activity of probiotic lactobacilli towards *Salmonella enterica* serovar Typhimurium reveals a role for lactic acid and other inhibitory compounds. *Res Microbiol*, 2006, 157: 241–247.
 47. Hutt P, Shchepetova J, Joivukene K, Kullisaar T, Mikelsaar M. Antagonistic activity of probiotic lactobacilli and bifidobacteria against enteric and uropathogens. *J Appl Microbiol*, 2006, 100: 1324–1332.
 48. Zhang Y, Zhang L, Du M, Yi H, Guo C, Tuo Y, Han X, Li J, Yang L. Antimicrobial activity against *Shigella sonnei* and probiotic properties of wild lactobacilli from fermented food. *Microbiol Res*, 2011, 167: 27–31.
 49. Szajewska H, Skorka A, Ruszczynski M, Gieruszczak-Bialek D. Meta-analysis: *Lactobacillus* GG for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 25: 871–881. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03282.x.
 50. Szajewska H, Wanke M, Patro B. Meta-analysis: the effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG supplementation for the prevention of healthcare-associated diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 34: 1079–1087. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04837.x.
 51. Szajewska H, Skorka A, Ruszczynski M, Gieruszczak-Bialek D. Meta-analysis: *Lactobacillus* GG for treating acute gastroenteritis in children – updated analysis of randomised controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 38: 467–476. doi: 10.1111/apt.12403.
 52. FAO/WHO. Working group on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. 2002. [ftp://ftp.fao.org/es/esn/food/wgreport2.pdf](http://ftp.fao.org/es/esn/food/wgreport2.pdf).
 53. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systemic review and comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol*, 2011, 52(2): 238–250.
 54. Oberhelman RA, Gilman RH, Sheen P, Taylor DN, Black RE, Cabrera L, Lescano AG, Meza R, Madico G. A placebo-controlled trial of *Lactobacillus* GG to prevent diarrhea in undernourished Peruvian children. *J Pediatr*, 1999, 134: 15–20.
 55. Johnston BC, Goldenberg JZ, Vandvik PO, Sun X, Guyatt GH. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011 Nov 9, 11: CD004827.
 56. Applegate JA, Fischer Walker CL, Ambikapathi R, Black RE. Systematic review of probiotics for the treatment of community-acquired acute diarrhea in children. *BMC Public Health*, 2013, 13(Suppl 3): S16.
 57. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 33: 1302–1310.
 58. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ et al. The efficacy of probiotics in the therapy of irritable bowel syndrome: a systemic review. *Gut*, 2008, 64: 654–667.
 59. Manzoni P, Mostert M, Leonessa ML, Priolo C, Farina D, Monetti C, Latino MA, Gimirato G. Oral supplementation with *Lactobacillus casei* subspecies *rhamnosus* prevents enteric colonization by *Candida* species in preterm neonates: a randomized study. *Clin Infect Dis*, 2006, 42: 1735–1742.
 60. Gorbach SL, Chang TW, Goldin B. Successful Treatment of Relapsing *Clostridium Difficile* Colitis with *Lactobacillus* Gg. *Lancet*, 1987, 2: 1519–1519.
 61. Biller JA, Katz AJ, Flores AF, Buie TM, Gorbach SL. Treatment of Recurrent *Clostridium-Difficile* Colitis with *Lactobacillus* Gg. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1995, 21: 224–226.
 62. Aminabadi NA, Erfanparast L, Ebrahimi A, Oskouei SG. Effect of chlorhexidine pretreatment on the stability of salivary lactobacilli probiotic in six- to twelve-year-old children: a randomized controlled trial. *Caries Res*, 2011, 45: 148–154.
 63. Nase L, Hatakka K, Savilahti E, Saxelin M, Ponka A, Poussa T, Korpela R, Meurman JH. Effect of long-term consumption of a probiotic bacterium, *Lactobacillus rhamnosus* GG, in milk on dental caries and caries risk in children. *Caries Res*, 2001, 35: 412–420.
 64. Toivainen A, Jalasvuori H, Lahti E, Gursoy U, Salminen S, Fontana M, Flannagan S, Eckert G, Kokaras A, Paster B, Söderling E. Impact of orally administered lozenges with *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 on the number of salivary mutans streptococci, amount of plaque, gingival inflammation and the oral microbiome in healthy adults. *Clin Oral Investig*, 2014.
 65. Hojsak I, Abdovic S, Szajewska H, Milosevic M, Krznaric Z, Kolacek S. *Lactobacillus* GG in the Prevention of Nosocomial Gastrointestinal and Respiratory Tract Infections. *Pediatrics*, 2010, 125: E1171–E1177.
 66. Bruzzese E, Raia V, Spagnuolo MI, Volpicelli M, De Marco G, Maiuri L, Guarino A. Effect of *Lactobacillus* GG supplementation on pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis: A pilot study. *Clinical Nutrition*, 2007, 26: 322–328.
 67. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Isolauri E. Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 119: 1019–1021.
 68. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2003, 361: 1869–1871.
 69. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2001, 357: 1076–1079.
 70. Pohjavuori E, Viljanen M, Korpela R, Kuitunen M, Tiittanen M, Vaarala O, Savilahti E. *Lactobacillus* GG effect in increasing IFN-gamma production in infants with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 114: 131–136.
 71. Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, Frediani T, Lucarelli S, Cosenza L, Passariello A, Leone L, Granata V, Di Costanzo M, et al. Formula selection for management of children with cow's milk allergy influences the rate of acquisition of tolerance: a prospective multicenter study. *J Pediatr*, 2013, 163: 771–777 e771.
 72. Peltö L, Isolauri E, Lilius EM, Nuutila J, Salminen S. Probiotic bacteria down-regulate the milk-induced inflammatory response in milk-hypersensitive subjects but have an immunostimulatory effect in healthy subjects. *Clin Exp Allergy*, 1998, 28: 1474–1479.
 73. Doege K, Grajecki D, Zyriax BC, Detinkina E, Zu Eulenburch C, Buhling KJ. Impact of maternal supplementation with probiotics during pregnancy on atopic eczema in childhood – a meta-analysis. *Br J Nutr*, 2011, 26: 1–6.
 74. Gordon BR. The allergic march: Can we prevent allergies and asthma? *Otolaryngol Clin North Am*, 2011, 44: 765–777.
 75. Lahtinen SJ, Boyle RJ, Kivivuori S, Oppedisano F, Smith KR, Robins-Browne R, Salminen SJ, Tang ML. Prenatal probiotic administration can influence *Bifidobacterium* microbiota development in infants at high risk of allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 123: 499–501.
 76. Rautava S, Kalliomaki M, Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *J Allergy Clin Immunol*, 2002, 109: 119–121.
 77. Boyle RJ, Ismail IH, Kivivuori S, Licciardi PV, Robins-Browne RM, Mah LJ, Axelrad C, Moore S, Donath S, Carlin JB, Lahtinen SJ, Tang ML.

- Lactobacillus GG treatment during pregnancy for the prevention of eczema: a randomized controlled trial. *Allergy*, 2011, 66: 509–516.
78. Böttcher MF, Abrahamsson TR, Fredriksson M, Jakobsson T, Björkstén B. Low breast milk TGF-beta2 is induced by Lactobacillus reuteri supplementation and associates with reduced risk of sensitization during infancy. *Pediatr Allergy Immunol*, 2008, 19: 497–504.
79. Prescott SL, Wickens K, Westcott L, Jung W, Currie H, Black PN, Stanley TV, Mitchell EA, Fitzharris P, Siebers R, Wu L, Crane J. Supplementation with Lactobacillus rhamnosus or Bifidobacterium lactis probiotics in pregnancy increases cord blood interferon-gamma and breast milk transforming growth factor-beta and immunoglobulin A detection. *Clin Exp Allergy*, 2008, 38: 1606–1614.
80. Kuitunen M, Kukkonen A.K., Savilahti E. Impact of maternal allergy and use of probiotics during pregnancy on breast milk cytokines and food antibodies and development of allergy in children until 5 years. *Int Arch Allergy Immunol*, 2012, 159: 162–170.
81. Isolauri E, Joensuu J, Suomalainen H, Luomala M, Vesikari T. Improved immunogenicity of oral D × RRV reassortant rotavirus vaccine by Lactobacillus casei GG. *Vaccine*, 1995, 13: 310–312.
82. de Vrese M, Rautenberg P, Laue C, Koopmans M, Herremans T, Schrezenmeir J. Probiotic bacteria stimulate virus-specific neutralizing antibodies following a booster polio vaccination. *European Journal of Nutrition*, 2005, 44: 406–413.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Горелов Александр Васильевич – профессор, чл.-корр. РАН, заведующий клиническим отделом инфекционной патологии ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора», профессор кафедры детских болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Каннер Екатерина Валерьевна – к.м.н., старший научный сотрудник, ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора», Москва

Максимов Максим Леонидович – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии, Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Ермолаева Анна Саввична – к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Вознесенская Анастасия Александровна – ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Дадашева Карина Николаевна – врач-дерматолог, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва



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

И.Н. ХОЛОДОВА¹, Т.Н. СЫРЬЕВА²¹ ГБОУ ДПО «Российская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва² ГБУЗ «Городская поликлиника №155 Департамента здравоохранения г. Москвы»

КАК ПОМОЧЬ РЕБЕНКУ ПЕРЕНЕСТИ СЕЗОН ОРИ

В статье авторы обсуждают проблему терапии острых респираторных инфекций (ОРИ) в наступающем сезоне. Рассматривается современная терапия с позиции ее целесообразности и эффективности. Обосновывается и предлагается новый подход к лечению ОРИ и профилактике осложнений. Анализируется международный и отечественный опыт использования средств природного происхождения в практической медицине. Авторы делятся собственным клиническим опытом по составлению программ профилактики и лечения ОРИ.

Ключевые слова: дети, ОРИ, профилактика, программа лечения, биорегуляционная медицина, комплексные препараты природного происхождения.

I.N. KHOLODOVA¹, T.N. SYRIEVA²¹ Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow² Children's City Outpatients Clinic No. 155 of the Moscow Department of Health

HOW TO HELP A CHILD COME THROUGH THE ARI SEASON

In this article, the authors discussed the issues in the management of acute respiratory infections (ARI) in the coming season. Modern therapy was considered from the perspective of its expediency and effectiveness. The authors substantiated and proposed a new approach to the treatment and prevention of complications of ARI. They also reviewed the international and domestic experience in using preparations of natural origin in practical medicine. The authors shared their own clinical experience in preparing the ARI prevention and treatment programs.

Keywords: children, ARI, prevention, treatment program, bioregulatory medicine, complex preparations of natural origin.

На современном этапе повышенная заболеваемость респираторными вирусными инфекциями, в основном негриппозной этиологии, отмечается во всех возрастных группах. В структуре инфекционной патологии по Москве острые респираторные инфекции (ОРИ) занимают до 90% [1].

Частые респираторные заболевания могут приводить к выраженным нарушениям морфофункциональных констант детского организма, способствовать срыву адаптации и раннему развитию хронической патологии. Наибольшую актуальность проблема ОРИ приобретает в педиатрической практике, т. к. у детей, особенно первых лет жизни, высок потенциальный риск развития серьезных осложнений ОРИ. Восприимчивость детей к респираторным возбудителям в несколько раз выше, чем у взрослых. Усилия педиатров и других специалистов, направленные на усиление профилактики респираторных заболеваний, оптимизацию терапевтических мероприятий, к сожалению, не всегда дают ожидаемого эффекта. Кроме этого, несмотря на то, что острые респираторные заболевания имеют в основном вирусную природу, в программах лечения часто используются антибактериальные препараты, которые имеют ряд побочных и нежелательных эффектов (табл.) [2–4]. Необходимо подчеркнуть, что широкое применение противовирусных препаратов также привело к распространению резистентности к ним. Так, по данным М.Ю. Еропкина с соавт., 61,5–81,1% штаммов вирусов гриппа, циркулирующих в России, устойчивы к действию ремантадина, 5–18% – к действию озельтамивира (тамифлю) [5].

После простудных заболеваний не вырабатывается длительного иммунитета, как это случается в процессе, например, детских инфекционных болезней [6]. Из-за ослабления защитных сил организма, особенно эпителия дыхательных путей, возможно развитие вторичных бактериальных инфекций, вызываемых стафилококками, пневмококками и другими патогенными микроорганизмами, которые в значительной мере отягощают течение заболевания.

При вирусных инфекциях важную роль играет не только целенаправленное лечение таких воспалительных процессов, как, например, ринит, трахеобронхит и ларингофарингит, но и неспецифическая стимуляция собственных защитных сил организма

Таким образом, при вирусных инфекциях важную роль играет не только целенаправленное лечение таких воспалительных процессов, как, например, ринит, трахеобронхит и ларингофарингит, но и неспецифическая стимуляция собственных защитных сил организма, направленная прежде всего на предупреждение вторичных инфекций, детоксикацию, регенерацию органов и тканей, коррекцию нарушенных процессов саморегуляции и самовосстановления, профилактику заболеваний. Это означает, что цель лечения должна состоять в том, чтобы ослабить тяжесть симптомов, оптимально поддержать

организм в его борьбе против возбудителей заболевания и тем самым сделать течение заболевания более переносимым для больного.

Все это позволяет осуществить биорегуляционный подход к терапии, основанный на использовании в программах профилактики и лечения средств природного происхождения – комплексных гомеопатических лекарственных средств, действие которых направлено не только на борьбу с симптомами болезни, воспаление, но и на стимуляцию защитных сил организма, а значит, и на предотвращение хронизации и осложненного течения процесса.

Эуфорбиум композитум показал высокий профиль безопасности у пациентов с 4-летнего возраста при долгосрочном использовании, не вызывает синдрома отмены или тахифилаксии, не приводит к зависимости

В данной статье представлены результаты клинических исследований данных препаратов, а также практический опыт их применения. Особенно это важно в преддверии сезона, когда начинается рост заболеваемости ОРВИ. Прежде всего надо обратить внимание на профилактические программы, которые включают в себя витаминотерапию, закаливающие процедуры, гимнастику, массаж и, конечно, медикаментозное воздействие.

Лечение ОРВИ у детей с 3-летнего возраста возможно при помощи препарата Энгистол, действие которого направлено на активацию неспецифического иммунитета. Данный препарат обладает противовирусной активностью: стимулирует активность иммунной системы (активность фагоцитов, функции гранулоцитов и гуморальный ответ), обладает выраженным достоверным действием на вирусы герпеса (HSV1) и аденовирус. Действие на РСВ (RSV-инфекция), риновирус (HRV14), на вирус гриппа А – менее выраженное. Под действием препарата Энгистол происходит индукция гамма-интерферона [7]. Мы в своей врачебной практике с целью профилактики ОРВИ у детей и взрослых назначаем Энгистол, как правило, по 1 табл. 2–3 р/сут ежедневно в течение 3–4 нед. 2 раза в год – весной и осенью. Особенно актуально назначать данный препарат лицам с установленным герпесвирусным инфицированием.

Детям с гипертрофией аденоидов и частыми аденоидитами в анамнезе в профилактических программах и при лечении ОРВИ (ринит, синусит) кроме Энгистола необходимо применять назальный спрей Эуфорбиум композитум. Препарат обладает противовоспалительным, иммуномодулирующим, противоотечным, антиаллергическим действием [8, 9]. Его использование позволяет быстро ликвидировать повышенную секрецию и выделения из носа, не приводит к сухости слизистой. Благодаря комплексному противовирусному и противовоспалительному действию Эуфорбиум композитум благотворно влияет на функцию слизистой, что приводит к повышению ее сопротивляемости вирусным инфекциям

и лучшему восстановлению после них. Исследования показали противовирусную активность Эуфорбиум композитум в отношении многочисленных распространенных вирусов верхних дыхательных путей, таких как вирус гриппа типа А, вирус парагриппа 2 типа, вирус простого герпеса 1 типа (HSV1) и респираторно-синциальный вирус (РС-вирус) [10]. Эуфорбиум композитум показал высокий профиль безопасности у пациентов с 4-летнего возраста при долгосрочном использовании, не вызывает синдрома отмены или тахифилаксии, не приводит к зависимости [8–10]. Все вышесказанное позволяет использовать данный препарат для лечения ОРВИ и ее осложнений в виде ринита (насморка). С целью профилактики ОРВИ на фоне Энгистола рекомендуем применять данный препарат по следующей схеме: 2 впрыскивания в день в течение 2–3 нед. [11, 12].

Рассмотрим терапию острых состояний: при лечении ОРВИ базисным препаратом является Энгистол, который назначают по 1 табл. каждые 15 мин на протяжении не более 2 ч, далее по 1 табл. 3 р/сут до исчезновения симптомов заболевания. Необходимо подчеркнуть, что чем раньше назначен препарат, тем быстрее он начнет действовать.

Имеются данные об излечении от RS-инфекции 66 детей первого года жизни, которым Энгистол Н (не зарегистрирован в России) вводился через день по 0,55 мл (1/2 ампулы) внутримышечно в составе стандартной терапии. Сравнение проводили с 62 детьми того же возраста, но получавшими только стандартную терапию [13]. Уже на 5-й день лечения было достигнуто улучшение патологической симптоматики у детей, получавших Энгистол Н, в группе контроля этого не происходило. Кроме того, было показано, что Энгистол Н способен уси-

Таблица. Побочные действия некоторых антибактериальных препаратов

Группа препаратов	Побочное действие
Макролиды	Удлинение интервала QT: 5-дневный курс азитромицина повышает риск сосудистой смерти в 2,88 раза
Пенициллины:	Аллергические реакции в 5% случаев
Ко-тримоксазол	Синдром Стивенса – Джонсона
Любые антибактериальные препараты	• антибиотикоассоциированные диареи, псевдомембранозный колит, вызванный <i>C. difficile</i> • возникновение резистентных штаммов микроорганизмов, в частности, к наиболее значимым патогенам: <i>S. pneumoniae</i> и <i>S. pyogenes</i> • распространение резистентных штаммов бактерий как у самого пациента, так и в целом в популяции • аллергические реакции • нарушение в составе микробиоты, грибковые инфекции • диспепсические расстройства • повышенный риск развития бронхиальной астмы • иммунодепрессивное действие • необоснованное увеличение стоимости лечения

ливать фагоцитоз, что является очень важным аспектом лечения как вирусных, так и бактериальных инфекций, способствует снижению риска развития бактериальных суперинфекций. После выписки из стационара дети основной группы получали Энгистол в таблетках, а дети контрольной группы – плацебо в течение 1 мес. В течение 6 мес. отмечено резкое снижение частоты и тяжести течения новых респираторных инфекций у детей, получавших данный препарат, чего не было в контрольной группе. Таким образом, данное исследование открывает возможности сочетанного применения средств биорегуляторной медицины со стандартной терапией, позволяет сократить применение антибактериальных препаратов у детей, что в настоящее время является очень важным в связи с возрастающей резистентностью к антибиотикам во всем мире.

Для усиления лечебного эффекта у маленьких детей, особенно нервно-артритического типа конституции, Энгистол возможно сочетать со свечами Вибуркол [11, 12, 14]. Вибуркол – это средство для лечения детей раннего возраста и младенцев с беспокойством на фоне лихорадки или без нее, являющейся результатом инфекций (в особенности инфекций дыхательных путей и отита среднего уха), проблем прорезывания зубов и других форм боли. Вибуркол действует в организме на первичной стадии инфекций, что позволяет отказаться от антибиотиков, обезболивающих и противовоспалительных средств. Лечение Вибурколом незначительно понижает температуру. Это позволяет основным защитным механизмам организма работать непрерывно. Лихорадка постепенно проходит вследствие облегчения основного заболевания [15].

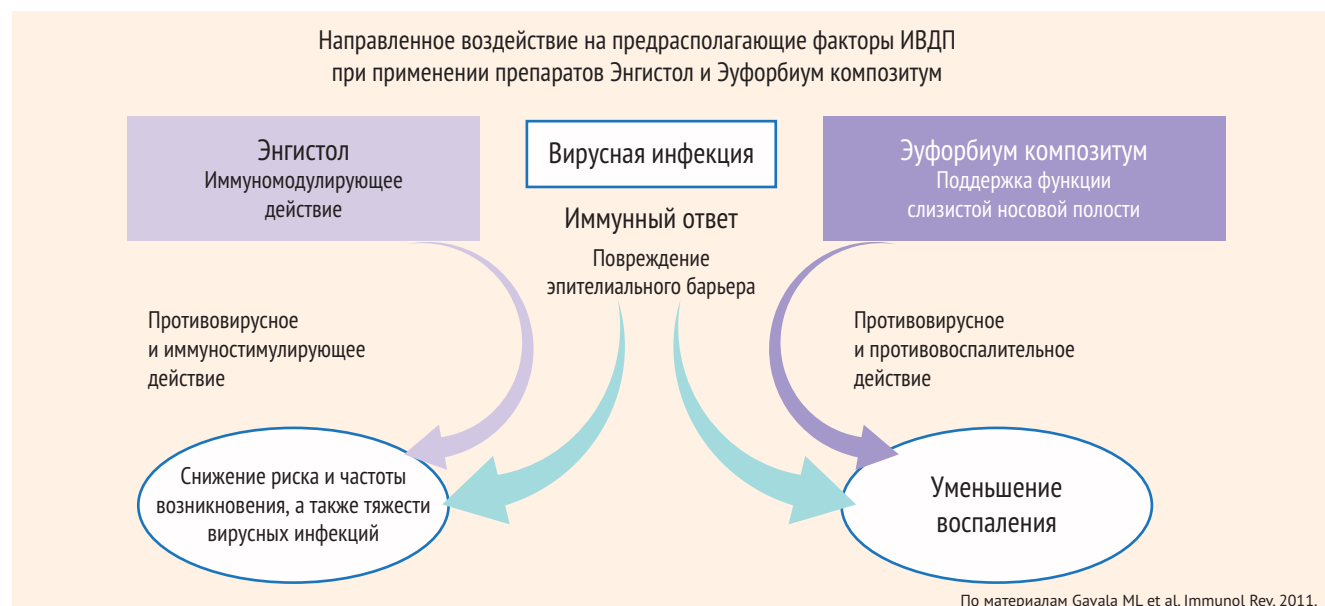
Особый интерес представляют работы по лечению лихорадочных состояний у детей свечами Вибуркол Н (в России зарегистрированы свечи Вибуркол, дополни-

тельно содержащие экстракт паслена сладко-горького) [16]. Так, в многоцентровом проспективном когортном исследовании сравнивали эффективность и переносимость Вибуркола Н и ацетаминофена (парацетамола) при симптоматическом лечении острых лихорадочных состояний у детей в возрасте до 12 лет. Всего 767 пациентов получали Вибуркол Н (n = 361) или ацетаминофен (n = 406) в качестве монотерапии. В ходе исследования в обеих группах лечения наблюдались эквивалентное и клинически значимое улучшение общего самочувствия, снижение температуры тела, уменьшение тяжести острых лихорадочных инфекций и клинических симптомов. Через 3 дня температура была значительно снижена у 87% пациентов, получавших Вибуркол Н, через 4–7 дней эта цифра выросла до 96%. В обеих группах лечения температура тела была снижена до нормального уровня (37 °С в группе Вибуркола Н и 36,9 °С в группе ацетаминофена) к концу периода наблюдения. Через 3 дня статистически и клинически значимое улучшение симптомов острых лихорадочных инфекций наблюдалось в обеих группах.

Вибуркол действует в организме на первичной стадии инфекций, что позволяет отказаться от антибиотиков, обезболивающих и противовоспалительных средств. Лечение Вибурколом незначительно понижает температуру. Это позволяет основным защитным механизмам организма работать непрерывно

Значительное улучшение (примерно равное для обоих препаратов) было достигнуто по всем клиническим симптомам. Не было статистической разницы в эффективности лечения между двумя группами (p<0,302; тест Мантеля – Хензеля). Врачи оценили переносимость обоих

Рисунок. Биорегуляторный подход при лечении ИВДП



форм как «очень хорошую» и «хорошую» в 96% случаев. В ходе лечения Вибурколом Н на лице одной 5-летней пациентки с бронхитом и оталгией появилась сыпь (предположительно вызванная вирусом), которая спонтанно пропала приблизительно через 6 ч. Общие результаты терапии были оценены как «очень хорошие» или «хорошие» для 93% пациентов в группе Вибуркола и для 99% пациентов в группе ацетаминофена.

Таким образом, в исследовании было показано, что Вибуркол Н является безопасным и эффективным препаратом для лечения острых лихорадочных инфекций у детей, без рисков, связанных с обычными видами терапии. Терапевтический потенциал Вибуркола Н сравним с терапевтическим потенциалом ацетаминофена.

В работах С. Зеннер с соавт. [17] документально зафиксировано применение суппозиторий Вибуркол у 3009 младенцев и маленьких детей (большинство – в возрасте 1 года или меньше), страдающих от симптомов гриппа и простуды (n = 2173), общей нервозности и беспокойства (n = 341), абдоминальных судорог (n = 127), боли (n = 291), имевших другие диагнозы (n = 77). У 82,7% пациентов результаты применения суппозиторий Вибуркол оценены как «очень хорошие» или «хорошие», у 12,2% – как «удовлетворительные», у 4,6% улучшения не наблюдалось, а у 0,5% отмечено ухудшение состояния. В целом суппозитории Вибуркол хорошо переносились. Авторы делают вывод о том, что данный препарат соответствует всем требованиям к эффективной, при этом практически не имеющей рисков терапии в отношении фебрильного и нефебрильного беспокойства, гриппозных инфекций, а также более у младенцев и детей старшего возраста.

Немаловажной является и способность Вибуркола уменьшать патологические симптомы при прорезывании зубов у детей [18, 19], особенно если они сочетаются с симптомами ОРИ. Данный препарат облегчает прорезывание зубов, особенно у детей с нарушением минерального обмена, уменьшает возбудимость, раздражительность, агрессию, плаксивость, обладает противовоспалительным эффектом, снижает температуру. Использование ректальных свечей особенно будет показано тем младенцам, которые при прорезывании зубов испытывают резкую боль в деснах, вследствие чего не могут проглотить даже каплю воды.

При острых состояниях вводят суппозиторий в прямую кишку, применять следует 4–6 р/сут, после наступления облегчения – 1 суппозиторий 2–3 р/сут. Для младенцев с первого дня жизни до 6 мес. – 1 суппозиторий 2 р/сут.

При лечении ОРИ у детей старшего возраста мы рекомендуем сочетать Энгистол с препаратом Гирель (по 1 табл. 3 р/сут), который обладает противовирусным, противовоспалительным, жаропонижающим, иммуномодулирующим эффектами [11]. В состав препарата входят компоненты, которые способствуют снижению интоксикации, действуют на симптомы слабости, разбитости, убирают внутреннюю дрожь и ломоту в суставах, а также препятствуют развитию симптомов ринита, бронхита, предотвращают боли в горле.

При лечении осложненных форм ОРИ оправданно применение назального спрея Эуфорбиум композитум

Назентропфен, о котором шла речь выше. Ф. Шпренгер сообщил об эффективности препарата Эуфорбиум композитум при лечении острого и хронического ринита [20]. Исследование проводилось при участии амбулаторных больных без дополнительного отбора, которые ранее не получали лечения другими ринологическими препаратами. Это были 94 пациента в возрасте от 6 до 84 лет, имевшие следующие диагнозы: ринит (острый, хронический или рецидивирующий); сухой ринит; ринит с сопутствующими заболеваниями: конхотомия, операция на носовой перегородке, удаление корок, пункция гайморовых пазух, синобронхиальный синдром, гайморит. Эуфорбиум композитум назальный спрей назначался в виде 1–3 доз в каждый носовой ход 3–5 р/сут до полного исчезновения симптомов заболевания. Эффективность лечения оценили как «хорошую» 82% пациентов, как «умеренную» – 7% пациентов, 11% пациентов указали, что лечение было «неэффективным». Оценка эффективности лечения врачами: «хорошая» – в 81% случаев, «умеренная» – в 9% случаев, в 10% случаев отмечена неэффективность лечения. Случаев непереносимости препарата не зафиксировано.

Имеются также сведения об эффективности назального спрея Эуфорбиум композитум при лечении острого ринита у детей раннего возраста [21]. В перспективном многоцентровом наблюдательном исследовании участвовали 283 ребенка в возрасте 2–6 лет (в РФ препарат разрешен для применения с 4 лет) с острым ринитом. Средний возраст пациентов составил $4,1 \pm 1,1$ года, средняя продолжительность болезни – $5,4 \pm 10,7$ дня. Все пациенты получали Эуфорбиум композитум назальный спрей по одному впрыскиванию 3 р/сут. Продолжительность лечения составила 6 дней (средний наблюдательный период – $6,6 \pm 2,1$ дня). Эффективность лечения оценивали по следующим показателям: симптоматическое улучшение (шкала Лайкерта); симптомы ринита, общий уровень болезни, улучшение (да/нет), переносимость терапии.

Базисная терапия ОРИ включает в себя использование препарата Энгистол в сочетании со свечами Вибуркол или препаратом Гирель. При необходимости используется Эуфорбиум композитум назальный спрей – как с профилактической, так и с лечебной целью

Эффективность и переносимость оценивались совместно врачами и родителями пациентов. Количество пациентов с умеренными или тяжелыми симптомами снизилось в ходе исследования со 137 (48%) в начале исследования до 18 (6%) после 6 дней терапии. Ни у одного из пациентов не наблюдалось тяжелых симптомов во время окончательного осмотра (в сравнении с 5 пациентами в начале исследования). Через 6 дней лечения улучшение состояния наблюдалось у 95% пациентов, у 82% пациентов все симптомы исчезли. Время до первого симптоматического улучшения составило $2,1 \pm 1,3$ дня от

начала терапии. Никаких побочных и нежелательных эффектов зарегистрировано не было.

В работах М. Вайзера и соавт. показана эффективность использования данного препарата у детей с острыми и хроническими риносинуситами [22]. Авторы отмечают, что группа детей, получавших только назальный спрей в качестве монотерапии, достигла сравнимого терапевтического успеха с теми, кто получал комбинированную терапию.

Эуфорбиум композитум назальный спрей с целью лечения назначают по одному впрыскиванию 3 р/сут. Продолжительность лечения составляет 6–10 дней.

Таким образом, базисная терапия ОРИ включает в себя использование препарата Энгистол в сочетании со свечами Вибуркол или препаратом Гирель. При признаках ринита, синусита используется назальный спрей Эуфорбиум композитум. Данный подход дает возможность избежать осложненного течения ОРИ, уменьшить интоксикацию, отказаться от применения антибиотиков или уменьшить длительность их курса.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. <http://26.rospotrebнадзор.ru/an/1279/> (reference date: 13.07.2017).
2. Ершов Ф.И. Рациональная фармакотерапия гриппа и ОРВИ. *Фармацевтический вестник*. 2003, 33(312). /Ershov FI. Rational pharmacotherapy for influenza and ARVI. *Farmatsevtichesky Vestnik*. 2003, 33 (312)
3. Bronzwaer SL et al. *Emerging Infectious Diseases*, 2002, 8(3): 278–282.
4. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. Антибиотикорезистентность в современном мире. *Педиатрическая фармакология*, 2017, 14(5): 341–354. /Namazova-Baranova LS, Baranov AA. Antibiotic resistance in the modern world. *Pediatricheskaya Farmakologiya*, 2017, 14 (5): 341–354.
5. Еропкин М.Ю. и др. Пандемический грипп 2009 г. в России: происхождение, антигенные, биологические свойства вируса и чувствительность к противовирусным препаратам. *ПМЖ*, 2010, 18 (7): 410–415. /Eropkin MYu, et al. 2009 pandemic influenza in Russia: the origin, antigenic, biological properties of the virus and sensitivity to antiviral drugs. *PMJ*, 2010, 18 (7): 410–415.
6. Ильенко Л.И., Холодова И.Н. Возможности антигоммотоксической терапии при лечении заболеваний, ассоциированных со слизистыми оболочками. *Гомеопатический ежегодник*. М.: Валанг, 2008: 91–93. /Ilyenko LI, Kholodova IN. The possibilities of antihomotoxic therapy in the treatment of mucous membranes-associated diseases. *Homeopathic Yearbook*. M: Valang, 2008: 91–93.
7. Oberbaum M, Glatthaar-Saalmüller B, Stolt P, Weiser M. Antiviral activity of Engystol: an in vitro analysis. *J Altern Complement Med*, 2005, 11(5): 855–862.
8. Glatthaar-Saalmüller B, Fallier-Becker P. Antiviral action of Euphorbium compositum and its components. *Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd*, 2001, 4: 207–212.
9. Glatthaar-Saalmüller B, et al. Euphorbium compositum: viruses of the upper respiratory tract inhibited. *Biologische Medizin*, 2002, 4: 194–195.
10. Raab V. Practice report. Further therapeutic experience with Euphorbium compositum nasal drops (metered dose spray without propellant gas) in ENT practice. *Biologische Medizin*, 1982, 4: 176–179.
11. Ильенко Л.И., Гаращенко Т.И., Холодова И.Н., Сырьева Т.Н. и др. К вопросу о реабилитации часто болеющих детей. *Гомеопатический ежегодник*. Московский гомеопатический центр. М., 2009: 84–91. /Ilyenko LI, Garashchenko TI, Kholodova IN, Syryeva TN, et al. Revisiting the rehabilitation of frequently ill children. *Homeopathic Yearbook*. Moscow homeopathic center. M., 2009: 84–91.
12. Ильенко Л.И., Попов В.В., Холодова И.Н. и др. Часто болеющий ребенок. Современные аспекты профилактики и лечения ОРИ у детей в условиях мегаполиса (учебно-методическое пособие). Издание 2-е, переработанное, дополненное. М., ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, 2015. 48 с. /Ilyenko LI, Popov VV, Kholodova IN, et al. A frequently ill child. Modern aspects of prevention and treatment of ARIs in children in megalopolis environment (a study guide). 2-nd revised and enlarged edition. M., Pirogov National Research Medical University of the MH of RF, 2015. 48 p.
13. Torbicka E, Brzozowska-Binda A, Wilczynski J, Uzarowicz A. RS-Virusinfektion bei Säuglingen: Therapie mit einem Homöopathikum. *Biologische Medizin*, 1998, 27(2): 71–76.
14. Кондратьева Е.И., Мурованная Ю.В., Пак И.Р. Применение препарата Энгистол Н в клинической практике. *Биологическая медицина*, 1997, 1: 35. /Kondratieva EI, Murodnaya YuV, Pak IR. Use of Engystol N in clinical practice. *Biologicheskaya Meditsina*, 1997, 1: 35.
15. Gottwald R, Weiser M. Antihomotoxic Treatment of Agitation with and without Fever in Children; results of apost-marketing clinical study. *International Journal for Biomedical Research and Therapy*, 1999, 28(6): 308–312.
16. Müller-Krampe B, Gottwald R, Weiser M. Symptomatic Treatment of Acute Febrile Infections with a Modern Homeopathic Medication. *International Journal for Biomedical Research and Therapy*, 2002, 31(2): 79–85.
17. Zenner S, Metelmann. Experience with a Homeopathic Suppository Preparation in the Medical Practice. *Biological Therapy*, 1991, IX(4): 177–181.
18. Ильенко Л.И., Холодова И.Н., Сырьева Т.Н., Холодов Д.И., Ильина И.Д. Новые возможности улучшения качества жизни детей при болезненном прорезывании зубов. *Педиатрия*, 2010, 89(4): 106–110. /Ilyenko LI, Kholodova IN, Syryeva TN, Kholodov DI, Ilyina ID. New opportunities to improve the quality of life of children with painful dentition. *Pediatrics*, 2010, 89 (4): 106–110.
19. Ильенко Л.И., Сырьева Т.Н., Холодов Д.И., Гайнова Л.В., Семашина Г.А. Использование средств природного происхождения при патологической дентации у детей первых лет жизни. *Вопросы детской диетологии*, 2011, 9(2): 2–4. /Ilyenko LI, Syryeva TN, Kholodov DI, Gaynova LV, Semashina GA. Use of preparations of natural origin in infants with pathological dentation. *Voprosy Detskoy Dietologii*, 2011, 9 (2): 2–4.
20. Шпренгер Ф. Исследование препарата Эуфорбиум композитум капли в нос (капли с дозатором без газа-пропеллента). *Journal for the General Practice*, 1984, 60(27): 1164–1168. /Sprenger F. A study with Euphorbium compositum nasal drops (metered dose spray without propellant gas). *Journal for the General Practice*, 1984, 60 (27): 1164–1168.
21. Урлеа-Шен М.И. Эффективность и переносимость Эуфорбиум композитум SN для симптоматического лечения ринита у детей в возрасте 2–6 лет. *Eur J Int Med*, 2009, 1: 236(Abstract PO-023). /Urlea-Schön MI. Effectiveness and tolerability of Euphorbium compositum SN for the symptomatic treatment of rhinitis in children aged 2–6 years. *Eur J Int Med*, 2009, 1: 236 (Abstract PO-023).
22. Вайзер М., Готтвальд Р., Вейсер М., Готтвальд Р. Homöopathische Nasentropfen lassen bei Kindern Rhinitis und Sinusitis schneller abklingen. *Therapeutische Mitteilungen. Gesundes Leben*, 1999, 6: 63.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Холодова Ирина Николаевна – д.м.н., профессор кафедры педиатрии ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, врач-гомеопат

Сырьева Татьяна Николаевна – к.м.н., доцент, врач-гомеопат ГБУЗ ДГП № 155 Департамента здравоохранения г. Москвы

Возможности препаратов биорегуляционной терапии в лечении простудных заболеваний у детей



Вибуркол®

- Применяется в составе комплексной терапии как универсальное жаропонижающее и противовоспалительное средство
- Вибуркол® способствует облегчению симптомов беспокойства и повышенной возбудимости у детей, вызванных болезненным прорезыванием зубов, беспокойным сном, инфекциями¹
- Может применяться с рождения²

Краткая инструкция по медицинскому применению Вибуркол®: суппозитории ректальные гомеопатические. Показания к применению: в составе комплексной терапии (как жаропонижающее и противовоспалительное средство) при лечении респираторных заболеваний у детей, а также для снятия клинических проявлений при прорезывании молочных зубов. Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата. Способ применения и дозы: ректально, при острых респираторных вирусных инфекциях и болезненных симптомах прорезывания молочных зубов детям до 6-ти месяцев по 1 суппозиторию 2 раза в сутки; детям от 6-ти месяцев при температуре тела выше 37,5 °C по 1 суппозиторию 4 раза в сутки; при температуре тела выше 38 °C по 1 суппозиторию до 6 раз в сутки; при нормализации температуры тела по 1 суппозиторию 1-2 раза в сутки еще 3-4 дня. Срок годности: 3 года. Условия отпуска из аптек: без рецепта.



Эуфорбиум композитум® Назентропфен С

- Компоненты Эуфорбиум композитум® Назентропфен С влияют непосредственно на медиаторы воспаления и вирусы, вызывающие респираторные заболевания³
- Облегчает симптомы хронических синуситов и ринитов различной этиологии
- Возможно длительное применение
- Подходит для всей семьи, включая детей от 4 лет⁴

Краткая инструкция по медицинскому применению Эуфорбиум композитум® Назентропфен С: спрей назальный гомеопатический. Показания к применению: риниты различной этиологии, хронические синуситы. Противопоказания: повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата. Детский возраст до 4 лет. С осторожностью: заболевания щитовидной железы, в связи с наличием активного компонента, содержащего йод. Применение при беременности и в период лактации: применение препарата возможно, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и ребенка. Способ применения и дозы: детям с 6 до 12 лет, а также лицам старше 12 лет и взрослым – впрыскивать по 1-2 дозы в каждую ноздрю 3-5 раз в день. Детям от 4 до 6 лет осторожно впрыскивать по 1 дозе 3-4 раза в день. Срок годности: 5 лет. Условия отпуска: без рецепта.



Энгистол®

- Натуральные компоненты препарата Энгистол® способствуют борьбе с вирусами⁵, вызывающими простудные заболевания и грипп, поддержанию и укреплению иммунитета в сезон простуды
- Энгистол® способствует облегчению симптомов простуды – лихорадки, общей слабости, головной боли, насморка
- Применяется с 3 лет⁶

Краткая инструкция по медицинскому применению Энгистол®: таблетки подъязычные гомеопатические. Показания к применению: применяется в комплексной терапии простудных заболеваний и гриппозных состояний (лихорадка, общая слабость, головная боль, насморк) в качестве средства, активизирующего неспецифические защитные механизмы организма. Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, детский возраст (до 3-х лет). В состав препарата входит лактоза, в связи с чем его не рекомендуется принимать пациентам с врожденной галактоземией, синдромом мальабсорбции глюкозы или галактозы либо при врожденной лактазной недостаточности. Применение при беременности и лактации: в период беременности и кормления грудью препарат может применяться только после предварительной консультации с врачом. Способ применения и дозы: по 1 таблетке 3 раза в день рассасывать под языком за полчаса до еды или спустя 1 час после приема пищи. Курс лечения – 2-3 недели. При необходимости курс лечения можно повторить после консультации с врачом. При обострениях принимают по 1 таблетке каждые 15 минут на протяжении не более 2-х часов. Применение препарата у детей от 3 лет возможно по назначению и под контролем врача. Срок годности: 5 лет. Условия отпуска: без рецепта.

Список литературы: 1. Derasse M, et al. The effects of a complex homeopathic medicine compared with acetaminophen in the symptomatic treatment of acute febrile infections in children: an observational study. *Explore* 2005;1(1):33-39 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Вибуркол®, Пер. №/дата П N012358/01 от 13.01.2011. 3. Gottwald R, Weiser M. Antihomotoxic Treatment of Agitation with and without Fever in Children; The results of a post-marketing clinical study. *International Journal for Biomedical Research and Therapy* 1999;28(6):308-312. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Эуфорбиум композитум® Назентропфен С, Пер. №/дата П N011684/01 от 04.06.2009. 5. Oberbaum M et al. Antiviral activity of Engystol: an in vitro analysis. *J Alt Compl Med* 2005; 11(5): 855-862 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Энгистол®, Пер. №/дата П N013495/01 от 14.03.2008.

Хеель РУС, 115035, Москва,
Космодамианская наб. 52, стр. 3
www.heel-russia.ru

-Heel

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Т.И. ГАРАЩЕНКО¹, Г.Д. ТАРАСОВА¹, О.В. КАРНЕЕВА¹, М.В. ГАРАЩЕНКО², А.С. ТУЛИНА¹¹ ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России, Москва² ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

НАПРАВЛЕНИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

ИРРИГАЦИОННО-ЭЛИМИНАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

Авторы осуществили анализ результатов отечественных исследований терапевтической эффективности и профилактических возможностей линейки средств для ирригационно-элиминационной терапии на основе морской воды Аквалор®. Показана рациональность и целесообразность использования этих средств при различной ЛОР-патологии у детей и взрослых. Особое внимание уделено возможности использования гипертонических солевых растворов в качестве альтернативы топическим деконгестантам, особенно в детском возрасте.

Ключевые слова: ирригационно-элиминационная терапия, солевые растворы, патология ЛОР-органов.

T.I. GARASCHENKO¹, G.D. TARASOVA¹, O.V. KORNEEVA¹, M.V. GARASCHENKO², A.S. TULINA¹¹ Federal Scientific Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow² Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU) of the Ministry of Health of Russia, Moscow

PROSPECTIVE LINES OF IRRIGATION-ELIMINATION THERAPY

The authors reviewed the results of domestic studies of the therapeutic efficacy and preventive capabilities of the irrigation-elimination therapy product line based on the seawater Aqualor. The article describes rationality and expediency of using these products in children and adults with various ENT pathologies. Particular attention is given to the possibility of using hypertonic saline solutions as an alternative to topical decongestants, especially in childhood.

Keywords: irrigation-elimination therapy, saline solutions, ENT organ pathology.

В XXI в. высокую актуальность приобретают мероприятия, направленные на сохранение и поддержание здоровья здоровых в рамках программы здорового образа жизни. Актуальность этого обусловлена всемирно доказанным фактом ухудшения окружающей среды, прежде всего в мегаполисах, выхлопными газами автомобилей и продуктами износа автомобильных шин (сера и др.) [1, 2]. Загрязнение воздуха негативно сказывается на общем здоровье человека, и в особенности на функционировании дыхательной системы, приводя к повышению аллергических (аллергический ринит, бронхиальная астма) и инфекционных (ОРЗ, риносинусит, аденоидит, фарингит, тонзиллит, ларингит) заболеваний верхних дыхательных путей (ВДП). Поэтому своевременной является разработка схем профилактики и лечения заболеваний ВДП, которые включают мероприятия по очищению полости носа с помощью ирригационно-элиминационной терапии (ИЭТ) [3]. Наиболее физиологичным для выполнения ИЭТ является использование солевого раствора. Для проведения процедур в области ВДП наиболее оптимальной является вода с концентрацией хлористого натрия от 0,8 до 2,5%, реже – до 5% и, как исключение, до 10%, т. е. оптимальной может быть стерильная морская вода после ультрафиолетовой обработки и разбавления дистиллированной водой.

Промывание полости носа с профилактической и лечебной целью использовали с древних времен, и лишь в XXI в. были разработаны различные современные приспособления и формы (чайники, лейки, мягкие и жесткие баллоны для производства аэрозолей с различными насадками и др.). Эти аэрозольные устройства были

использованы в нашей стране в различных пилотных исследованиях, которые доказали целесообразность и рациональность применения гипотонических и изотонических растворов морской и океанической воды при различной патологии ВДП [3–17]. При этом из-за небольшого выбора одни и те же формы использовали вне зависимости от фазы заболевания. Постоянно совершенствовалась методика выполнения процедуры, в зависимости от силы струи и характера распыления.

В последние десятилетия на основе морской воды разработана линейка средств Аквалор®, которые не содержат химических добавок и консервантов, все формы спреев соответствуют единому евростандарту, т. к. имеют: непрерывное распыление для качественного промывания; анатомические насадки, направляющие жидкость из баллона точно по естественным контурам носовых ходов. Аквалор® не вызывает привыкания и аллергических реакций. Длительность и кратность применения средств неограниченны. Они имеют различную форму и силу распыления, разрешены к применению у беременных женщин и имеют возрастные ограничения для каждой формы. В инструкции четко предписана методика выполнения процедуры в зависимости от характера распыления и возраста пациента.

Соли в морской воде находятся в основном в виде соединений, главным из которых являются хлориды (88% от веса всех растворенных твердых веществ), далее идут сульфаты (10,8%) и карбонаты (0,3%), в остальные (0,2%) входят соединения кремния, азота, фосфора, органических веществ. В процентном отношении соли распределяются следующим образом: хлористый натрий занимает доминирующее место и составляет 77,8%, затем идут

хлористый магний (английская соль) – 4,7%, серноокислый калий – 3,6%, серноокислый калий – 2,5%, углекислый калий – 0,3%, бромистый магний – 0,2% и др. [18].

Формы Аквалор®, содержащие изотонический раствор морской воды, поддерживают нормальное физиологическое состояние слизистой оболочки (СО) полости носа: ионы йода и морская соль обладают антисептическими свойствами; ионы цинка и селена способствуют выработке лизоцима, интерферона и иммуноглобулинов, т. е. повышают локальный иммунитет и усиливают резистентность СО к внедрению болезнетворных бактерий и вирусов; ионы магния и кальция необходимы для нормального движения ресничек мерцательного эпителия, что стимулирует их защитную функцию, способствует поддержанию нормального физиологического состояния СО полости носа и носоглотки [19, 20]. Поддержание плотного соединения друг с другом клеток эпителия осуществляют определенные белки, которые препятствуют проникновению патогенов, аллергенов и токсинов в организм, но они могут иметь дефекты, играющие определенную роль в развитии аллергии [21].

В соответствии с рекомендациями согласительного документа EPOS-2012 метод промывания полости носа изотоническим солевым раствором входит в комплекс терапии острого инфекционного риносинусита (ОИРС) [22].

Результаты различных исследований отечественных оториноларингологов средства Аквалор® с изотоническим раствором показали актуальность использования аэрозолей морской воды в виде средств Аквалор® при различной патологии ЛОР-органов.

Так, было показано, что применение противовоспалительных препаратов в комплексе с регулярным орошением полости носа изотоническим раствором стерильной морской воды Аквалор® софт, дающим преимущество непрерывного мелкодисперсного распыления раствора, значительно повышает клиническую эффективность терапии острого ринита и ассоциированной с ним тубарной дисфункции, а также достоверно снижает риск возникновения осложнений данной патологии у детей по сравнению с капельным интраназальным введением изотонического раствора натрия хлорида (физиологического) [23]. Следует отметить, что в последние годы увеличилось число ятрогенных острых средних катаральных отитов вследствие назначения пациенту методов струйной ирригации полости носа без учета анамнеза со стороны отитической патологии [24]. В этом исследовании в противовес сложившемуся мнению на основании объективных данных, полученных при использовании акустической импедансометрии, показано отсутствие развития осложнений в виде тубарной дисфункции при использовании средства Аквалор® софт при лечении острого ринита у детей. Эти результаты позволяют рекомендовать включение ирригационной терапии изученным средством даже у детей с наличием тубарной дисфункции при развитии у них острого ринита и не остерегаться развития такого осложнения, как экссудативный средний отит.

Другое исследование было выполнено с целью оценки эффективности и безопасности средства Аквалор® норм

в комплексном лечении детей с острыми воспалительными заболеваниями СО носа и околоносовых пазух [25]. При этом применение Аквалор® норм заключалось в активном, в течение 2–3 секунд, промывании (под давлением, с последующим высмаркиванием) обеих половин носа по 3–4 раза в день в течение 14 суток. Для выяснения влияния этого средства на регенераторные способности тканей и морфологическую характеристику СО полости носа были исследованы в динамике мазки-отпечатки (цитограммы), для чего использовали пленку из полиэтилентерефталата, обладающую способностью адгезии клеток со слизистой оболочки [26]. Также определяли концентрацию водородных ионов (pH) отделяемого полости носа с помощью универсальной индикаторной бумаги Multiplan (производства Югославии) и состояние мукоцилиарного транспорта.

В результате было установлено, что использование средства для промывания полости носа средством Аквалор® норм у больных детей с острым риносинуситом за счет промывания всех отделов полости носа и носоглотки активно очищает и увлажняет их, разжижает слизистое отделяемое в полости носа и уменьшает его вязкость, что способствует более легкому самостоятельному и активному его удалению, а также сокращению частоты и длительности туалета полости носа. Облегчая носовое дыхание, средство Аквалор® норм способствует более быстрому восстановлению субъективного самочувствия больных. Выраженный опосредованный противовоспалительный и противоотечный клинический эффект этого средства способствует более быстрой, чем в группе сравнения, нормализации объективных показателей и регенерации СО полости носа, что доказательно и достоверно объективизировано восстановлением МЦТ, pH и показателей риноманометрии.

К наиболее частым заболеваниям ВДП, естественно, относят острые респираторные заболевания (ОРЗ), которыми чаще болеют дети, но и взрослые переносят 1–2 эпизода в течение года. Не всегда они заканчиваются благополучно, осложняясь нередко тяжелыми состояниями.

Поэтому важным направлением неспецифической профилактики ОРЗ является элиминационная (ирригационная) терапия, направленная на превентивное активное снижение количества вирусных и бактериальных патогенов на СО ВДП в эпидемически опасные периоды, особенно в группах детей младшего школьного возраста, у которых по частоте встречаемости преобладает преимущественно патология околоносовых пазух и носоглотки (аденоидиты, острые и рецидивирующие риносинуситы и др.) [27].

Оценка эффективности средства экстренной неспецифической профилактики Аквалор® была выполнена исследователями в условиях контролируемых клинико-эпидемиологических исследований. С этой целью назальное средство Аквалор®, содержащее стерильный изотонический раствор натуральной морской воды, назначали двумя профилактическими 30-дневными курсами в межэпидемический и эпидемический периоды 2 раза в день в начале и конце учебного дня (1-я группа). Во 2-й

группе школьники получали вакцину Гриппол, а в 3-й не получали профилактических средств.

После окончания двух курсов терапии существенно менялась клиническая картина: значительно улучшалось носовое дыхание у детей испытываемой группы, где у 64% детей не было отмечено затруднения носового дыхания, что, безусловно, показало эффективность проводимой терапии даже по профилактической схеме. Уже первый 30-дневный курс средства Аквалор® показал высокую защиту детей от респираторных инфекций: лишь 8% заболели ОРЗ. В результате число заболевших составило: в 1-й группе (Аквалор®) – 14%, во 2-й группе (Гриппол) – 26% и в 3-й (ничего не получали) – 44%, т.е. происходило снижение заболеваемости ОРЗ по сравнению с группой сравнения (не получали профилактику) в 3 раза, по отношению к группе, вакцинированной Грипполом, – в 1,85 раза.

В ходе выполненной работы было выявлено, что дети, которые орошали СО полости носа средством Аквалор®, были гораздо больше защищены от ОРЗ, чем в группах сравнения.

В испытываемой группе получавших средство Аквалор® течение ОРЗ было легким в 71% случаев, в то время как у 59% пациентов, не получавших профилактических мероприятий, течение ОРЗ было тяжелым. Распределение тяжести течения заболевания ОРЗ в группе школьников, вакцинированных Грипполом, было практически равным. Количество пропущенных дней по болезни на одного больного ОРЗ при орошении полости носа средством Аквалор® достоверно меньше, чем у заболевших пациентов, которые не получали профилактических средств ($4,0 \pm 0,8$ против $6,7 \pm 0,9$ дней соответственно) [27].

Была изучена терапевтическая эффективность применения средства Аквалор® беби (YS Lab, Франция) для профилактического лечения острых и обострений хронических аденоидитов у детей от 5 до 15 лет с патологическим гастроэзофагеальным рефлюксом. С этой целью в основной группе 50 пациентов ежедневно орошали полость носа средством Аквалор® беби (3 раза в сутки при профилактике и 5–6 раз в сутки при клинических проявлениях отечно-катаральной формы хронического аденоидита, ассоциированного с патологическим гастроэзофагеальным рефлюксом), а в контрольной 50 пациентов получали только интраназальное закапывание физиологического раствора (3 раза в сутки при профилактике и 5–6 раз в сутки при клинических проявлениях аденоидита). Период наблюдения составил 3 мес. В результате при контрольном эндоскопическом осмотре у 38 (76%) детей основной группы отмечали практически полное устранение отека и скопления секрета в просвете носоглотки. У детей контрольной группы такая положительная динамика отмечена лишь у 21 ребенка (42%). За период катмнеза у детей основной группы исследования отмечали 0,22 эпизода ОРЗ и обострений аденоидита, тогда как у детей контрольной группы данный показатель составил 0,67 эпизода ($p < 0,01$) [29].

Результаты этого исследования свидетельствуют, что регулярное применение изотонического раствора сте-

рильной морской воды в виде средства Аквалор® беби, по сравнению с обычным физиологическим раствором, почти в 3 раза снижает число острых и обострений хронических аденоидитов, что почти в два раза снижает материальные затраты пациентов на приобретение лекарственных форм для симптоматической терапии. Кроме того, регулярное применение средства Аквалор® беби, в отличие от физиологического раствора, не позволяет прогрессировать дисбиотическим изменениям, препятствуя росту степени обсеменения патогенной микрофлоры. То есть ежедневное применение изотонического препарата стерильной морской воды Аквалор® беби можно рекомендовать в качестве метода выбора при профилактике достаточно распространенного, особенно в детской оториноларингологии, заболевания, каким является острый и обострение хронического аденоидита.

Было выполнено исследование с целью оценки эффективности различных концентраций растворов морской воды (изотонические и гипертонические), а также различных форм доставки раствора (струя, душ, пипетка) для промывания носоглотки у пациентов с воспалением глоточной миндалины (аденоидитом). Исследование включало 118 пациентов с диагнозом «аденоидит» в возрасте от года до 6 лет, которым была назначена ирригационная терапия (Аквалор® беби/норм/форте или физиологический раствор) в зависимости от возрастных ограничений. При этом средство Аквалор® форте представляет собой натуральную морскую воду гипертонической концентрации, имеет насадку, создающую распыление – душ, Аквалор® беби и Аквалор® норм имеют изотоническую концентрацию, Аквалор® беби имеет форму распыления «мягкий душ», а Аквалор® норм имеет насадку, которая создает прямую струю средней интенсивности. Физиологический раствор вводили в полость носа при помощи пипетки.

В ходе исследования было выявлено, что средство Аквалор® норм благодаря насадке, создающей распыление «струя», более эффективно уменьшает выраженность таких симптомов аденоидита, как отек и гиперемия СО полости носа и носоглотки, чем Аквалор® беби [28].

Одно из исследований было посвящено изучению клинической эффективности и безопасности спрея Аквалор® софт, содержащего 33%-ную морскую воду, у детей в комплексном лечении 44 пациентов в возрасте от 5 до 16 лет с персистирующей формой аллергического ринита (АР) [30]. При этом в основной группе ($n=32$) средство Аквалор® софт назначали в период обострения АР. Из них 26 детей со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания получали по 1 дозе 3–8 раз в день в составе комплексной терапии, включающей системные антигистаминные препараты второго поколения, глюкокортикостероидные средства для местного применения по 1 дозе 2 раза в день – 22 (84,6%) ребенка; по 1 дозе в день – 4 (15,4%) и при необходимости сосудосуживающие препараты в течение начальной стадии лечения. Остальные 6 больных с легким течением болезни получали монотерапию средством Аквалор®

софт по 1 дозе до 6–8 раз в день. Детям ($n = 12$) в группе сравнения, помимо комплексной терапии, назначали промывание полости носа физиологическим раствором до 3–4 раз в день. Длительность лечения в обеих группах составила 21 день.

Результаты исследования показали, что применение средства Аквалор® софт в комплексной терапии АР приводило к быстрому и выраженному ослаблению симптомов заболевания. Отличный и хороший результат в основной группе был отмечен у 6 (100%) детей с легким течением АР, у 24 (92%) – со среднетяжелым и тяжелым, удовлетворительный – у 2 (8%). В группе сравнения аналогичные результаты зафиксированы, соответственно, у 8 (67,4%) и 4 (32,6%) детей. Кроме того, значительно уменьшилось потребление базовых препаратов для терапии АР.

Именно экологические проблемы, особенно в мегаполисах, способствуют росту заболеваемости острыми заболеваниями, в т. ч. ВДП и АР [31]. Использование ирригационной терапии способствует профилактике заболеваемости [32–35].

С целью выяснения эффективности использования ирригационной терапии в качестве профилактической меры по предупреждению острых заболеваний ВДП выполнено исследование, в котором приняли участие 30 человек в возрасте от 20 до 45 лет. Использовали форму Аквалор® норм, насадка которой дает прямую струю средней интенсивности. Все испытуемые пользовались спреем Аквалор® норм без ограничения по частоте воздействия препарата (по мере необходимости). В среднем частота использования составила 2 раза в сутки. В результате за время исследования (7 месяцев) ОРЗ развилось у 20% испытуемых основной группы, в то время как в контрольной группе (где испытуемые не использовали орошение СО носа) заболели 65% участников. Кроме того, было отмечено, что использование этого средства способствует устранению трудноотделяемых корок в полости носа (35%), снижает частоту развития носовых кровотечений после удаления корок (15%), облегчает туалет полости носа [36].

Известно, что дисбиотические нарушения на СО ВДП после перенесенного ОРЗ сохраняются в течение 1–2 месяцев [37]. Они могут проявляться в виде фарингита. По данным National Ambulatory Medical Care Survey, в США в 2000 г. острые фарингиты явились причиной 1,1% от всего числа посещений пациентами врачей; это заболевание входит в число 20 наиболее часто диагностируемых [38]. Традиционно для ирригационной терапии фарингитов и тонзиллитов используют растворы антисептиков, щелочные растворы, настои трав и т.д. Однако у детей, особенно младшего возраста, во многих случаях применение этого метода лечения невозможно или крайне затруднено в связи с «неумением» полоскать горло.

В настоящее время в арсенале врачей появился спрей Аквалор® горло с ромашкой и алоэ, изготовленный на основе натуральной стерильной гипертонической морской воды, содержащий природные экстракты

ромашки римской и алоэ вера. В клинических наблюдениях показано, что препарат высокоэффективен как монотерапия при лечении вирусных заболеваний глотки, значительно снижает степень обсемененности слизистых оболочек патогенными микроорганизмами при бактериальных процессах, совместим с другими местными средствами, обладает высоким профилем безопасности. Важным фактором является отсутствие консервантов и этанола, поэтому спрей разрешен к применению у детей с 6 месяцев.

В связи с этим было выполнено исследование с целью сравнить эффективность гексетидина аэрозоля и средства Аквалор® горло в терапии неосложненного тонзиллофарингита у детей. При этом антибактериальный эффект гексетидина направлен не только против патогенной, но и резидентной флоры. Именно поэтому использование его в терапии ОРЗ затягивает период восстановления нормальной микрофлоры, что значительно увеличивает у реконвалесцента риск развития нового эпизода респираторной инфекции.

В этом исследовании приняли участие 60 детей в возрасте от 3 до 17 лет с диагнозом «ОРВИ, тонзиллофарингит». Пациенты 1-й группы ($n = 30$) дополнительно к основной терапии получали гексетидин аэрозоль по 1 впрыскиванию 2 раза в сутки в течение 7 дней, пациенты 2-й группы ($n = 30$) дополнительно к основной терапии выполняли орошение небных миндалин и задней стенки глотки исследуемым элиминационным спреем Аквалор® горло с ромашкой и алоэ по 3–4 впрыскивания 4–5 раз в сутки в течение 7 дней.

В результате было установлено, что динамика выраженности и длительность симптомов острого вирусного тонзиллофарингита у детей при орошении СО ротоглотки этим спреем сопоставима с эффективностью широко используемого аэрозоля, содержащего гексетидин. При использовании средства Аквалор® горло с ромашкой и алоэ, обладающего широким спектром действия (антисептическое, противовоспалительное, увлажняющее, иммуностимулирующее), нормализация фарингоскопической картины происходила в среднем на 1,5 дня раньше, чем при назначении гексетидина, оказывающего только антисептическое и анестетическое действие. Полученные результаты позволили авторам рекомендовать элиминационный спрей для горла с ромашкой и алоэ в качестве стартового препарата для местной терапии неосложненных вирусных тонзиллофарингитов у детей в амбулаторных условиях [37].

В другом исследовании средства Аквалор® горло с ромашкой и алоэ приняли участие 100 детей в возрасте от 3 до 6 лет с наличием клинических симптомов острого или обострения хронического фарингита или тонзиллита. Больные 1-й группы наряду со стандартной терапией получали ирригационную терапию спреем Аквалор® горло с алоэ и ромашкой 5–6 раз в сутки в течение 10 дней в стационаре. Больные 2-й группы в дополнение к стандартной терапии использовали полоскание горла раствором фурацилина. Всем больным назначали местные антисептики. Пациентам с острым и обострением

хронического тонзиллита дополнительно к местным антисептикам назначали системную антибактериальную терапию (препараты группы пенициллинов, цефалоспорины, при аллергии на пенициллины – макролиды). При необходимости допускали применение других препаратов, выбор которых зависел от конкретной клинической ситуации. Для контроля посев на флору с поверхности задней стенки ротоглотки/небной миндалины брали до начала лечения и повторяли на 24-е сутки.

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что применение средства Аквалор® горло с алоэ и ромашкой в комплексном лечении воспалительных заболеваний ротоглотки является эффективным методом ирригационной терапии: статистически достоверно уменьшает выраженность болевой реакции на 10–24-е сутки лечения по сравнению с традиционным полосканием глотки и статистически сопоставимо с традиционной терапией при оценке клинических симптомов, динамика микробиоценоза ротоглотки также сопоставима. Ни в одном наблюдении среди пациентов 1-й группы нежелательных побочных явлений не было выявлено, что свидетельствует о безопасности этого средства [39].

Еще одно изучение средства Аквалор® горло с алоэ и ромашкой было проведено на группе детей (70 человек) с клиническими признаками легкой или среднетяжелой неосложненной формы фаринголарингита в возрасте от 11 месяцев до 12 лет. Схема приема спрея была следующей: 3–4 впрыскивания 4–6 раз в сутки (распылитель направляется на заднюю стенку глотки) в течение 7 дней. Для оценки безопасности применения использование средства пролонгировали до 1 месяца (схема применения оставалась прежней). У 45 (64,26%) детей Аквалор® горло применяли в качестве средства для монотерапии фаринголарингита. В остальных случаях больным дополнительно назначали препараты для орошения СО полости рта и глотки: производные гексетидина – у 6 (8,57%) детей, биклотимол – у 8 (11,44%), фурацилин – у 3 (4,29%), спрей для горла октенисепт – у 8 (11,44%) детей [40].

В результате исследования снизилась степень обсемененности патогенными микроорганизмами. Кроме того, спрей оказался высокоэффективен в качестве средства для лечения неосложненных вирусных фаринголарингитов, в т. ч. и в качестве монотерапии (64% случаев); хорошо переносился больными, совместим с другими местными препаратами и не вызывает нежелательных и побочных реакций. Таким образом, средство Аквалор® горло можно рекомендовать в качестве стартового препарата при лечении неосложненных фаринголарингитов у детей.

В линейке средств Аквалор® имеются спреи с гипертоническим раствором морской воды (Аквалор® форте и Экстра форте). Действие гипертонических растворов на СО полости носа основано на разнице осмотического давления межклеточного пространства СО и раствора морской воды, находящейся в полости носа. Когда гипертонический раствор морской воды подается на поверхность воспаленной, отечной СО, вся избыточная жидкость

из нее устремляется наружу, в зону повышенного осмотического давления. В результате уменьшается отек, заложенность носа, восстанавливается носовое дыхание. Необходимым условием для достижения осмотического эффекта является достаточное количество гипертонической морской воды, подаваемой на поверхность СО. Действуя как раздражитель СО носа, гипертонический солевой раствор стимулирует ноцицепторы и железистую секрецию, не изменяя при этом проницаемость сосудов [41]. Под действием гипертонического солевого раствора у больных хроническим синуситом наблюдают более эффективное восстановление активности мерцательного эпителия [42]. В связи с этим гипертонические солевые растворы были внесены в список мукорегулирующих препаратов.

Кроме того, гипертонический раствор морской соли в виде спрея Аквалор® Экстра форте, содержащий экстракты природных антисептиков – алоэ вера и римской ромашки, исследовали при лечении пациентов с фурункулом носа (ФН). Стандартное лечение всех форм ФН включает системную антибактериальную, десенсибилизирующую терапию, витаминные препараты, физические методы лечения, а также вскрытие фурункула и ежедневное дренирование раны при абсцедировании. Общее лечение ФН осуществляют совместно с местной терапией. Нанесение на раневую поверхность различных лекарственных средств способствует ограничению и более быстрому разрешению воспалительного процесса, отделению некротического стержня, предотвращению осложнений и ускорению заживления. Антибактериальное воздействие препарата на возбудителя будет эффективным, если обеспечены интенсивный отток экссудата из глубины раны, отторжение некротических тканей и эвакуация раневого содержимого [43].

В итоге применение средства Аквалор® Экстра форте в качестве элиминационной терапии больных с ФН позволяет повысить терапевтическую эффективность антибактериальных средств, наносимых на раневую поверхность места воспаления. Это позволяет сократить сроки использования системной антибактериальной терапии и, как следствие, сократить сроки пребывания больного в хирургическом стационаре [43].

При этом детям I группы, наряду со стандартными препаратами, в качестве элиминационной терапии был назначен Аквалор® Экстра форте, который наносился после ревизии полости фурункула на раневую поверхность на турунде на 20 мин перед нанесением антибактериальной мази. Дети II группы получали вышеуказанную терапию абсцедирующего ФН без использования изучаемого спрея [44].

Кроме того, в этом исследовании установлено, что в группе детей с рецидивирующими ФН выявлена 100%-ная частота интраназального носительства золотистого стафилококка. Для лечения бактерионосительства в одной группе использовали назальную мазь с содержанием мупироцина, которую наносили в передние отделы каждой половины носа 2 раза в день в течение 30 дней согласно инструкции, а в другой – перед нанесе-

нием мази производили промывание носовых ходов средством Аквалор® Экстра форте в комплексе с природными антисептиками. В результате снижение бактерионосительства отмечено в той группе больных, которые использовали промывание. Из этого следует, что этот спрей можно рекомендовать для длительного применения в комбинации с топическими противомикробными препаратами с целью превентивной эрадикации патогенов со СО полости носа у детей с рецидивирующим ФН [44].

Гипертонический солевой раствор также использовали в комплексной терапии острых неосложненных риносинуситов в ходе открытого сравнительного рандомизированного исследования, в котором принимали участие дети в возрасте от 2 до 15 лет, получавшие курс амбулаторного или стационарного лечения по поводу острого неосложненного риносинусита. Группа 1 (основная) – 50 пациентов, которым дополнительно к стандартной терапии заболевания (топические деконгестанты 3 раза в день и антибактериальные препараты внутрь по схеме) ежедневно проводили промывание полости носа спреем Аквалор® форте гипертонический (не менее 4–6 раз в сутки) в течение 7–10 дней. Группа 2 (контрольная) – 50 пациентов, получали только стандартную терапию заболевания. В результате в группе сравнения отмечали положительную динамику функциональных показателей носового дыхания. Однако субъективное выздоровление пациентов отставало по времени от такого в сравнении с основной группой. Больные группы контроля предъявляли жалобы на выраженную сухость СО полости носа, выраженные трудности при самостоятельном туалете носа, более длительное снижение обоняния [45].

Еще одно исследование российских специалистов было направлено на установление сравнительной оценки эффективности действия и безопасности медицинского изделия Аквалор® форте и лекарственного препарата Тизин Ксило 0,1% у пациентов детского возраста с инфекционным риносинуситом (ОИРС). В исследовании приняли участие 100 пациентов детского возраста от 6 до 14 лет с ОИРС. Все больные были распределены на 2 группы: 1-я группа включала 50 пациентов с ОИРС – получали медицинское изделие Аквалор® форте 3 раза в день (при необходимости чаще), а 2-я – 50 детей – препарат Тизин Ксило 0,1% 2–3 раза в день.

Результаты исследования, кроме динамики клинических симптомов, оценивали по результатам объективного исследования – передней активной риноманометрии (ПАРМ). Динамика суммарного объемного потока и суммарного носового сопротивления и симптоматики отражена на рисунках 1–4.

В результате исследователи выяснили, что, несмотря на высокий начальный терапевтический ответ при использовании препарата Тизин Ксило у пациентов с ОИРС, полученные клинические и инструментальные (ПАРМ) показатели свидетельствуют о стабильном и более высоком терапевтическом эффекте в группе больных ОИРС, использующих средство Аквалор® форте в качестве монотерапии. Полученные результаты обо-



аквалор

Комплексное лечение
гриппа и ОРВИ

аквалор форте

Уменьшает заложенность носа
и отек при насморке.
Не вызывает привыкания!

аквалор горло

Натуральные экстракты ромашки
римской и алоэ вера обеспечивают
противовоспалительное
и антисептическое действие

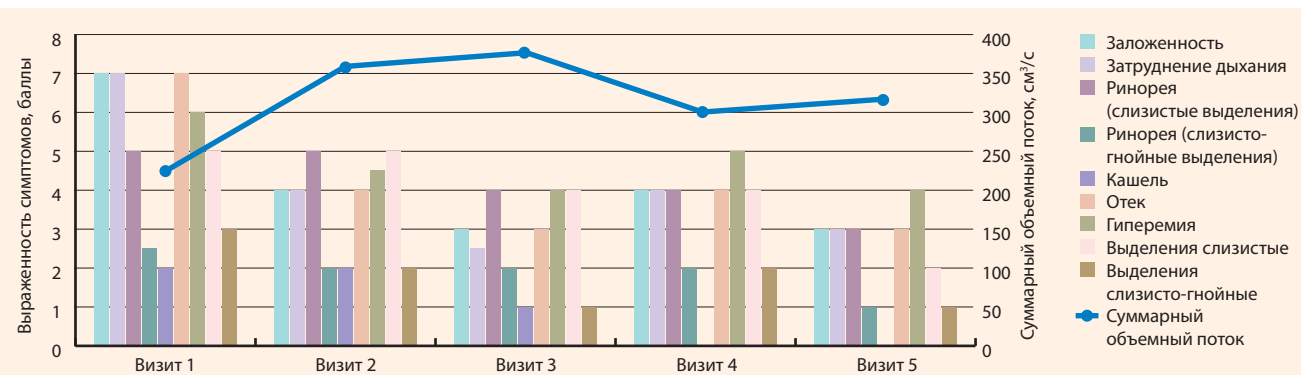
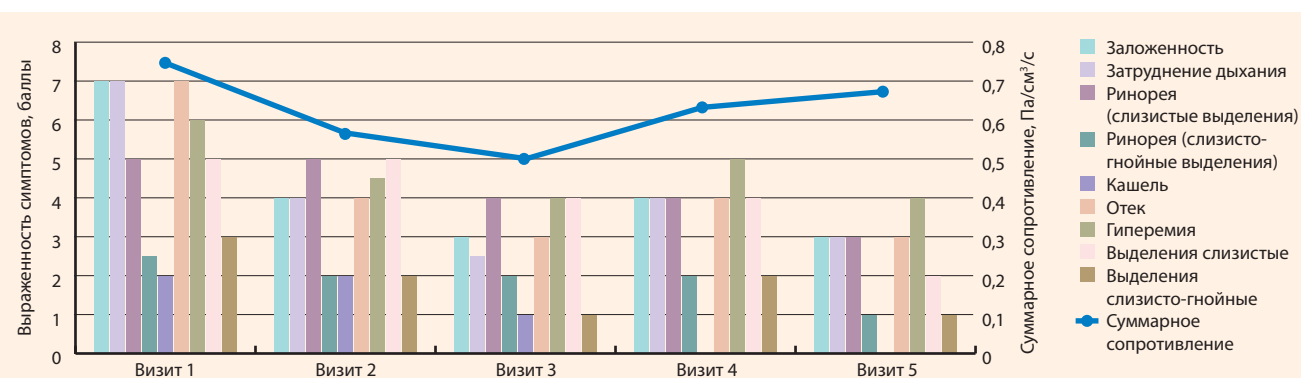
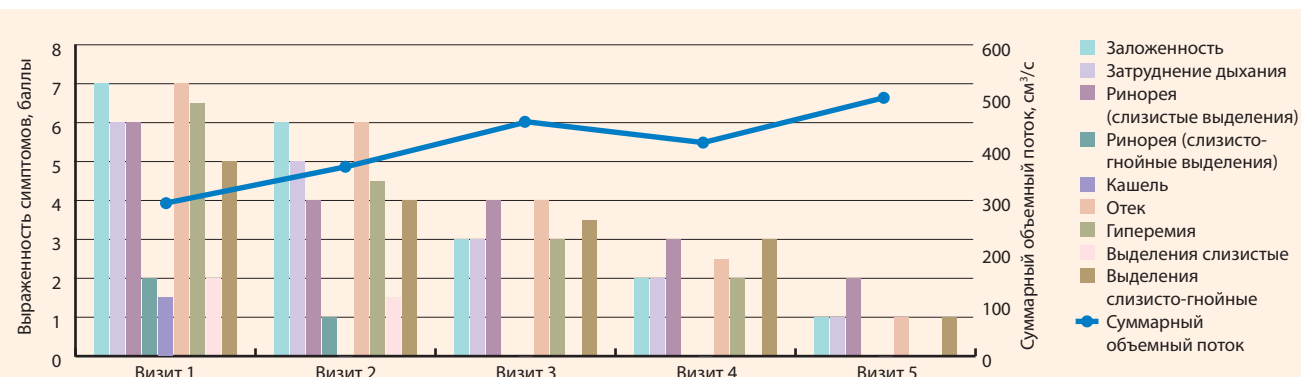
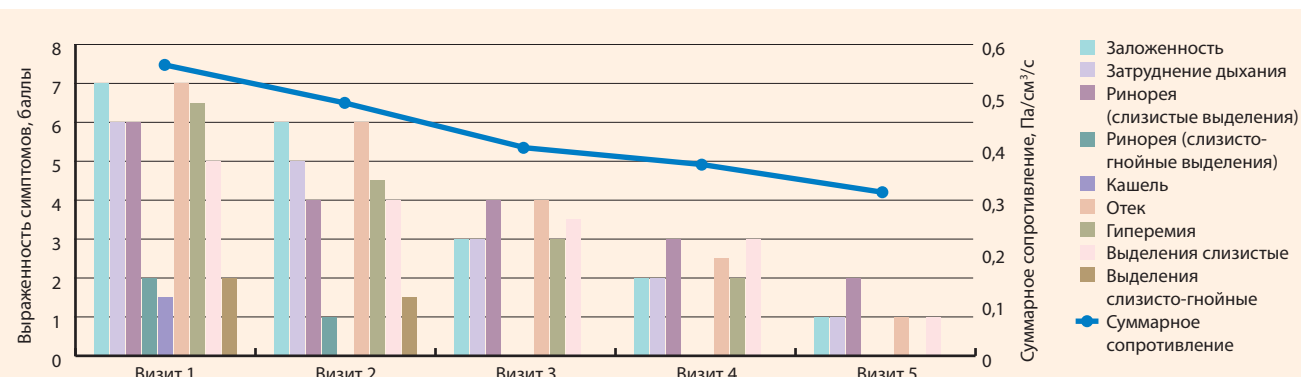


Аквалор форте, Аквалор горло — гипертонические растворы
морской воды с концентрацией соли 19–23 г/л

РУ: № РЗН 2014/1728 от 03.07.2014г, № РЗН 2014/1748 от 17.07.2014г, № РЗН 2014/1763 от 24.07.2014г, № РЗН 2014/1729 от 03.07.2014г, № РЗН 2014/1749 от 17.07.2014г, № РЗН 2014/1727 от 03.07.2014г, № РЗН 2014/1762 от 24.07.2014г, № РЗН 2014/1766 от 29.07.2014г, № РЗН 2014/1778 от 29.07.2014г, № РЗН 2014/1725 от 03.07.2014г, № РЗН 2014/1730 от 04.07.2014г, № РЗН 2014/1726 от 09.07.2014г, № РЗН 2014/1765 от 29.07.2014г. Медицинское изделие. Информация предназначена исключительно для медицинских и фармацевтических работников. Перед назначением пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией. АО «Нижфарм», Россия, 603950, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д.7. Реклама. Дата выпуска рекламы — сентябрь 2018 г.

aqualor.ru

STADA

Рисунок 1. Динамика показателей выраженности заболевания у пациентов, получавших Тизин Ксило (медианы)**Рисунок 2.** Динамика показателей выраженности заболевания у пациентов, получавших Тизин Ксило (медианы)**Рисунок 3.** Динамика показателей выраженности заболевания у пациентов, получавших Аквалор форте (медианы)**Рисунок 4.** Динамика показателей выраженности заболевания у пациентов, получавших Аквалор форте (медианы)

Примечание. Визит 1 – перед первым применением препарата; Визит 2 – через 15 минут после первого применения препарата; Визит 3 – через 1 час; Визит 4 – через 72 ± 6 часов; Визит 5 – через 7 суток

сновывают целесообразность использования гипертонического солевого раствора в виде средства Аквалор® форте даже на начальных этапах развития ОИРС в качестве альтернативы топическим сосудосуживающим средствам, которые имеют значительное число противопоказаний и побочных эффектов, особенно в детском возрасте [46, 47].

Результаты приведенных исследований свидетельствуют, что широкая линейка средств для ирригационной терапии Аквалор® дает возможность подобрать нужную форму в каждой конкретной ситуации. Доказана

высокая результативность использования этих средств не только в комплексном лечении многих заболеваний ВДП (ОРВИ, АР, риносинусите, ФН, фарингите, тонзиллите, аденоидите), но и при применении их с профилактической целью. Важным моментом при этом является соблюдение возрастных ограничений и методики использования.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Самойленко А.Ю. Получение сульфогидрильных катионитов на основе измельченной протекторной резины. А.Ю. Самойленко, О.И. Тужиков. *Поволжский экологический вестник*. 2000. 7. 6971. / Samoylenko AYU. Creation of sulfhydryl cation exchangers using crushed protective rubber. Samoylenko AYU, Tuzhikov OI. *Povolzhsky Ecologicheskij Vestnik*. 2000. 7. 69-71.
- Шулдякова К.А. Воздействие автомобильных шин на окружающую среду и здоровье человека. *Молодой ученый*. 2016. 20: 472-477. / Shuldyakova KA. The impact of automobile tires on the environment and human health. *Molodoi Uchenyi*. 2016. 20. 472-477.
- Юнусов А., Тарасова Г.Д., Мокроносова М.А., Васильева Г.В. Ирригационный метод в терапии аллергических ринитов. *Российская оториноларингология*, 2002, 2 (2): 105-108. / Yunusov AS, Tarasova GD, Mokronosova MA, Vasilyeva GV. Irrigation method in the treatment of allergic rhinitis. *Rossiyskaya Otolaryngologiya*, 2002, 2 (2), 105-108.
- Гарашченко Т.И., Бойкова Н.Э. Ирригационная терапия у детей младшего возраста. *Медицинский совет*. 2016: 74-78. / Garashchenko TI, Boykova NE. Irrigation therapy in young children. *Meditsinsky Sovet*. 2016. 74-78.
- Гарашченко Т.И. Профилактика гриппа и ОРВИ методом ирригационной терапии. *Детская оториноларингология*. 2013. 1: 36-40. / Garashchenko TI. Prevention of influenza and acute respiratory viral infection by irrigation therapy. *Detskaya Otorinolaryngologiya*. 2013. 1. 36-40.
- Ильенко Л.И., Гарашченко М.В. Элиминационная терапия слизистых оболочек верхних дыхательных путей в профилактике гриппа и ОРВИ. *Вестник оториноларингологии*. 2004. 5: 56-60. / Ilyenko LI, Garashchenko MV. Elimination therapy of the mucous membranes of the upper respiratory tract in the prevention of influenza and acute respiratory viral infection. *Vestnik Otorinolaryngologii*. 2004. 5. 56-60.
- Ильенко Л.И., Гарашченко М.В. Элиминационная терапия в профилактических программах сезонной профилактики гриппа и ОРВИ. *Русский медицинский журнал*. 2005. 13. 1: 66-69. / Ilyenko LI, Garashchenko MV. Elimination therapy in preventive programs for seasonal prophylaxis of influenza and ARVI. *Rossiiskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2005. 13. 1. 66-69.
- Ильенко Л.И., Гарашченко М.В. Ирригационная терапия слизистых оболочек верхних дыхательных путей в программе профилактики гриппа и ОРВИ у детей. *РМЖ*. 2005. 13. 26(250): 1791-1795. / Ilyenko LI, Garashchenko MV. Irrigation therapy of the mucous membranes of the respiratory tract in the program for the prevention of influenza and acute respiratory viral infection in children. *RMJ*. 2005. 13. 26 (250). 1791- 1795.
- Мокроносова М.А., Желтикова Т.М., Тарасова Г.Д. Ирригационная терапия полости носа в комплексной терапии интермиттирующего аллергического ринита. *Российская аллергология*. 2008. 4: 7478. / Mokronosova MA, Zheltikova TM, Tarasova GD. Irrigation therapy of the nasal cavity in the complex therapy of intermittent allergic rhinitis. *Rossiiskaya allergologiya*. 2008. 4. 74-78.
- Сельцова Е.П., Гарашченко М.В. Элиминационная терапия слизистых оболочек верхних дыхательных путей в профилактике гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. *Вопросы современной педиатрии*. 2006. 5. 2: 8285. / Seltsova EP, Garashchenko MV. Elimination therapy of the mucous membranes of the upper respiratory tract in the prevention of influenza and other acute respiratory viral infections. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii*. 2006. 5. 2. 82-85.
- Тарасова Г.Д., Мирзабекян Е.В., Гарашченко Т.И. Дифференцированный подход к использованию ирригационно-элиминационной терапии. *Медицинский совет*. 2015. 3: 24-27. / Tarasova GD, Mirzabekyan EV, Garashchenko TI. Differentiated approach to using irrigation-elimination therapy. *Meditsinsky Sovet*. 2015. 3. 24-27.
- Гарашченко Т.И. Элиминационно-ирригационная терапия как этап сезонной профилактики гриппа и ОРВИ в организованных детских коллективах. *Детская оториноларингология*. 2012. 3: 5153. / Garashchenko TI. Elimination-irrigation therapy as a stage of seasonal influenza and ARVI prophylaxis in the organized children's groups. *Detskaya Otorinolaryngologiya*. 2012. 3. 51-53.
- Тарасова Г.Д., Желтикова Т.М., Мокроносова М.А. Элиминация бытовых аллергенов как профилактика аллергических ринитов. *Российская оториноларингология*. 2003. 3(5): 221-225. / Tarasova GD, Zheltikova TM, Mokronosova MA. Elimination of household allergens as prevention of allergic rhinitis. *Rossiyskaya Otolaryngologiya*. 2003. 3 (5). 221-225.
- Тарасова Г.Д. Ирригационная терапия интермиттирующего аллергического ринита. *Детская оториноларингология*. 2013. 2: 5153. / Tarasova GD. Irrigation therapy of intermittent allergic rhinitis. *Detskaya Otorinolaryngologiya*. 2013. 2. 51-53.
- Тарасова Г.Д., Мирзабекян Е.В. Использование полного промывания полости носа в работе практического врача. *Журнал международной медицины*. 2014. 4: 1922. / Tarasova GD, Mirzabekyan EV. Use of a full nasal cavity lavage in the outpatient practice. *Zhurnal Mezhdunarodnoi Meditsiny*. 2014. 4. 19-22.
- Тарасова Г.Д., Мирзабекян Е.В. Оценка использования полного объемного промывания полости носа в работе практического врача. *Российская оториноларингология*. 2015. 3(76): 174178. / Tarasova GD, Mirzabekyan EV. Evaluation of the use of full nasal cavity lavage in the outpatient practice. *Rossiyskaya Otolaryngologiya*. 2015. 3 (76). 174-178.
- Шишмарева Е.В., Гарашченко М.В. Топическая интраназальная элиминация как метод лечения и профилактики аденоидов и ОРВИ у детей. *Вестник оториноларингологии*. 2004. 5: 217220. / Shishmareva EV, Garashchenko MV. Topical intranasal elimination as a method of treatment and prevention of adenoids and acute respiratory viral infection in children. *Vestnik Otorinolaryngologii*. 2004. 5. 217-220.
- Соколова М.В., Карпова Е.П. Ирригационная терапия аллергического ринита у детей. *Вестник оториноларингологии*. 2007. 5: 5456. / Sokolova MV, Karpova EP. Irrigation therapy of allergic rhinitis in children. *Vestnik Otorinolaryngologii*. 2007. 5. 54-56.
- Wabnitz D., Wormald P.L. A blinded, randomized, controlled study on the effect of buffered 0,9% and 3% sodium chloride intranasal sprays on ciliary beat frequency. *Laryngoscope*. 2005. 115 (5). 803805.
- Bounmany K., Mai Hoang Nguyen, Matthew W.R. Effects of buffered saline solution on nasal mucociliary clearance and nasal airway patency. *Otolaryngol. Head and Neck Surg*. 2004. 14. 5. 679682.
- Kojima T. et al. Regulation of tight junction in upper airway epithelium. *Biomed Res Int*. 2013, 947072.
- Fokkens W, Lund V., Mullol J. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps Group European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinology* 2012; 50: Suppl 23: 1329.
- Карпова Е.П., Тулупов Д.А., Карпычева И.Е. Безопасность элиминационно-ирригационной

- терапии полости носа при тубарной дисфункции у детей. *Эффективная фармакотерапия*. 2012. 1: 14. /Karpova EP, Tulupov DA, Karpucheva IE. Safety of elimination and irrigation therapy of the nasal cavity for the treatment of tubal dysfunction in children. *Effektivnaya Pharmacotherapy*. 2012. 1. 1-4.
24. Chirico G., Beccagutti F. Nasal obstruction in neonates and infants. *Minerva Pediatr*. 2010. 62 (5). 499-505.
 25. Коноплев О.И., Науменко Н.Н. Совершенствование ведения пациентов детского возраста с диагнозом острый риносинусит. *Российская оториноларингология*, 2008, 2 (33): 1517. /Konoplev OI, Naumenko NN. Perfection of management of pediatric patients with the diagnosis of acute rhinosinusitis. *Rossiyskaya Otolaryngologiya* 2008, 2 (33). 15-17.
 26. Рязанцев С.В. Новый метод забора клеточного материала со слизистой оболочки носа. С.В. Рязанцев, А.В. Журавлев. *Журн. ушн., нос и горл*. 1979. 6. : 6667. Ryazantsev SV. A new method for obtaining cell specimens from the nasal mucosa / Ryazantsev SV, Zhuravlev AV. *Zhurn. Ushn., Nos i Gorl. Bol*. 1979. 6. 66-67.
 27. Гаращенко Т.И. Сезонная ирригационная терапия как метод профилактики респираторных заболеваний в условиях мегаполиса у детей школьного возраста с патологией ЛОР органов. *Российская оториноларингология*. 2008. 5 (36): 1014. /Garashchenko TI. Seasonal irrigation therapy as a method of preventing respiratory diseases in megapolis settings in children of school age with ENT organ pathology. *Rossiyskaya Otolaryngologiya*. 2008. 5 (36). 10-14.
 28. Радциг Е.Ю., Злобина Н.В. Назальная обструкция: причины и способы лечения. *РМЖ*. 2017. 15: 340344. /Radzig EYu, Zlobina NV. Nasal obstruction: causes and methods of treatment. *RMJ*. 2017. 15. 340-344.
 29. Карпова Е.П., Тулупов Д.А., Вагина Е.Е., Солдатский Ю.Л., Захарова И.Н. Профилактика хронического аденоидита у детей с кислото-зависимой патологией желудка. *Вестник оториноларингологии*. 2009. 5: 5558. /Karpova EP, Tulupov DA, Vagina EE, Soldatsky YuL, Zakharova IN. Prophylaxis of chronic adenoiditis in children with acid-dependent gastric pathology. *Vestnik Otorinolaryngologii*. 2009. 5. 55-58.
 30. Карпова Е.П., Соколова М.В. Ирригационная терапия аллергического ринита у детей. *Российская оториноларингология*. 2007. 5: 1820. /Karpova EP, Sokolova MV. Irrigation therapy of allergic rhinitis in children. *Rossiyskaya Otolaryngologiya*. 2007. 5. 18-20.
 31. Маккаев Х.М. Хронический аденотонзиллит у детей как проблема педиатрии и детской оториноларингологии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии. Приложение*. 2002. /Makkaev HM. Chronic adenotonsillitis in children as a problem of pediatrics and children's otorhinolaryngology. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii. Appendix* 2002.
 32. Беличенко Т.И. Загрязнение атмосферного воздуха и болезни органов дыхания у населения. *Пульмонология*. 2003. 1: 921. /Belichenko TI. Pollution of atmospheric air and respiratory diseases in population. *Pulmonologiya*. 2003. 1. 921.
 33. Tomooka L.T., Murphy C., Davidson T.M. Clinical study and literature review of nasal irrigation. *Laryngoscope*. 2000. 110. 1189-1193.
 34. Bounmany K., Mai Hoang Nguyen, Matthew W.R. Effects of buffered saline solution on nasal mucociliary clearance and nasal airway patency. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 2004; 14, 5. 679682.
 35. Bachmann G., Hommel G., Michel O. Effect of irrigation of the nose with isotonic saline solution on adult patients with chronic paranasal sinus disease. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol*. 2000. 257. 537541.
 36. Бойкова Н.Э. Актуальные аспекты контроля состояния слизистой оболочки полости носа в условиях современного мегаполиса. *РМЖ*, 2014, 31: 22002203. /Boikova NE. Actual aspects of monitoring of the nasal cavity mucous membrane condition in the modern metropolis settings. *RMJ*, 2014, 31, 2200-2203.
 37. Чернова Т.М., Тимченко В.Н., Дробаченко О.А., Муразова Н.В., Рябова А.Н. Возможности топической терапии тонзиллофарингитов у детей в практике участкового педиатра. *Педиатрическая фармакология* 1, 2012. /Chernova TM, Timchenko VN, Drobachenko OA, Murazova NV, Ryabova AN. Prospects for topical therapy of tonsillopharyngitis in children in the local pediatric practice. *Pediatricheskaya Farmakologiya* 1, 2012.
 38. Cherry D.K., Woodwell D.A. National Ambulatory Medical Care Survey: 2000 summary. *Adv Data*, 2002; 328: 132.
 39. Солдатский Ю.Л., Онуфриева Е.К., Исаева Е.К. и др. Сравнительная эффективность различных способов элиминационной терапии в комплексном лечении тонзиллофарингитов у детей. *Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология*. 2011; 2: 6669. /Soldatsky YuL, Onufreeva EK, Isaeva EK, et al. Comparative effectiveness of various methods of elimination therapy in the complex treatment of tonsillopharyngitis in children. *Effective pharmacotherapy. Pulmonology and otorhinolaryngology*. 2011; 2: 66-69.
 40. Богомильский М.Р., Радциг Е.Ю., Котова Е.Н. и др. Местная терапия воспалительной патологии гортаноглотки у детей. *Вестник оториноларингологии*. 2010; 2: 6365. /Bogomilsky MR, Radtsig EYu, Kotova EN. Local therapy of inflammatory pathology of the laryngopharynx in children. *Vestnik Otorinolaryngologii*. 2010; 2: 63-65.
 41. Baraniuk J.N., Ali M., Naranch K. Hypertonic saline nasal provocation and acoustic rhinometry. *Clin. Exp. Allergy*. 2002. 32(4). 3.543550.
 42. Ural A., Oktmer T.K., Kizil Y., Ileri F., Uslu S. Impact of isotonic and hypertonic saline solutions on mucociliary activity in various nasal pathologies: clinical study. *J. Laryngol. Otol*. 2009. 123(5). 517521.
 43. Ковалец Е.С., Радциг Е.Ю., Богомильский М.Р., Китайгородский А.П. Исследование эффективности АКВАЛОР® экстра форте при местном применении у детей с фурункулом носа. *Педиатрическая фармакология*. 2011. 6: 812. /Kovalets ES, Radzig EYu, Bogomilsky MR, Kitaigorodsky AP. Study of efficacy of AQUALOR® extra forte in topical application in children with nasal furuncle. *Pediatricheskaya Farmakologiya*. 2011. 6. 8-12.
 44. Солдатский Ю.Л., Онуфриева Е.К., Исаева Е.К. и др. Эффективность и безопасность применения ирригационного спрея для горла в комплексной терапии воспалительных заболеваний ротоглотки в детском возрасте. *Педиатрическая фармакология* 1, 2011. /Soldatsky YuL, Onufrieva EK, Isaeva EK, et al. Efficiency and safety of using an irrigation spray for throat in the complex therapy of inflammatory oropharynx diseases at an early age. *Pediatricheskaya Farmakologiya* 1, 2011.
 45. Богомильский М.Р., Радциг Е.Ю., Шкляр Д.В. Эффективность гипертонических растворов в лечении острых неосложненных риносинуситов у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2011. 5: 1-5. /Bogomilsky MR, Radtsig EYu, Shklyar DV. Efficacy of hypertensive solutions in the treatment of acute uncomplicated rhinosinusitis in children. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii*. 2011. 5. 1-5.
 46. Гаращенко Т.И., Тарасова Г.Д., Тулина А.С. и др. Сравнительная эффективность различных методов терапии острого инфекционного риносинусита у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2017. 12. 6: 3139. /Garashchenko TI, Tarasova GD, Tulina AS, et al. Comparative efficacy of different methods of therapy of acute infectious rhinosinusitis in children. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii*. 2017. 12. 6. 31-39.
 47. Гаращенко Т.И., Тарасова Г.Д., Тулина А.С. и др. Использование ирригационной терапии гипертоническими растворами при инфекционном риносинусите у детей. *РМЖ*. 2018. 2(11): 7984. /Garashchenko TI, Tarasova GD, Tulina AS, et al. The use of irrigation therapy with hypertonic solutions for the treatment of infectious rhinosinusitis in children. *RMJ*. 2018. 2 (11). 79-84.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Гаращенко Татьяна Ильинична – доктор медицинских наук, профессор, врач-оториноларинголог, ученый секретарь ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России»

Тарасова Галина Дмитриевна – доктор медицинских наук, врач-оториноларинголог, главный научный сотрудник ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России»

Карнеева Ольга Витальевна – доктор медицинских наук, профессор, врач-оториноларинголог, заместитель директора ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России»

Гаращенко Марина Валерьевна – кандидат медицинских наук, кафедра госпитальной педиатрии №2 ФДПО ФГБОУ ВО Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Тулина Анна Сергеевна – врач-оториноларинголог, ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России»

Ю.Л. МИЗЕРНИЦКИЙ¹, И.М. МЕЛЬНИКОВА²¹ Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва² ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

В ТЕРАПИИ ОРВИ У ДЕТЕЙ

Авторами представлен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы в отношении клинической эффективности и безопасности релиз-активного лекарственного препарата в лечении и профилактике острых респираторных инфекций у детей.

Ключевые слова: дети, острые респираторные вирусные инфекции, релиз-активные препараты.

YU.L. MIZERITSKY¹, I.M. MELNIKOVA²¹ Veltischev Research Clinical Institute of Pediatrics, autonomous structural subdivision of Pirogov National Research Medical University (RNIMU), Ministry of Health of Russia, Moscow² Yaroslavl State Medical University, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education of the Ministry of Health of Russia,

INNOVATIONS IN THE TREATMENT OF ARVI IN CHILDREN

The authors presented an analytical review of domestic and foreign literature on the clinical efficacy and safety of release-active drug in the treatment and prevention of acute respiratory infections in children.

Keywords: children, acute respiratory viral infections, release-active drugs.

Блезни органов дыхания продолжают оставаться крупной проблемой педиатрии и клинической медицины в целом. Они стабильно лидируют в структуре общей заболеваемости детей и подростков, занимая в ней более половины. За последние пять лет (2012–2016) заболеваемость ОРВИ как детского населения Российской Федерации, так и населения в целом практически не претерпевала изменений, с чередованием подъема и спада. В 2016 г. ОРВИ переболело 21,65% населения страны, зарегистрировано более 31,7 млн случаев, показатель заболеваемости составил 21658,3 на 100 тыс. населения. В возрастной структуре заболеваемости продолжали превалировать дети до 17 лет, в 2016 г. их доля составила 72,52%. Заболеваемость гриппом детского населения, по данным 2016 г., была в 2–3 раза выше заболеваемости населения страны в целом, с максимальными показателями в возрастной группе 1–2 года (183,04 на 100 тыс.) и 3–6 лет – (170,61 на 100 тыс.) [1]. Хорошо известно, что острые респираторные инфекции имеют высокий риск развития осложнений, обострений хронических заболеваний, снижают качество жизни, сопровождаются высокими социальными и экономическими издержками (листы нетрудоспособности у родителей, стоимость лекарственных препаратов и т.д.). В 2014 г. суммарный ущерб государства от одного случая острой инфекции верхних дыхательных путей достиг 13370 руб., гриппа – 22900 руб. Интерес педиатров к данной тематике не уменьшается, что заставляет нас вновь и вновь возвращаться к наиболее актуальным аспектам лечения и профилактики острых респираторных заболеваний в детском возрасте.

Вирусная этиология обуславливает более 95% всех заболеваний верхних дыхательных путей. Известно более 200 возбудителей ОРВИ у человека, которые относятся к

6 таксономическим семействам: Orthomyxoviridae (вирус гриппа), Paramyxoviridae (вирус парагриппа, метапневмовирус, респираторно-синцитиальный вирус), Adenoviridae (аденовирусы) более 50 типов, Parvoviridae (бокавирус), Picornaviridae (энтеровирус, риновирус), Coronaviridae (коронавирусы 229E, HKU1, NL63, OC43, возбудитель тяжелого острого респираторного синдрома ТОРС, возбудитель ближневосточного респираторного синдрома MERS-CoV) [2, 3]. В последнее время установлена значительная распространенность оппортунистических инфекций (герпесвирусные инфекции: простой и опоясывающий герпес, вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус) [4].

После перенесенной вирусной инфекции формируется нестойкий специфический иммунитет, продолжительность которого, например, для вируса гриппа составляет всего 1,5–3 года и только относительно данного вида вируса. Именно высокая изменчивость вируса гриппа за счет мутаций в вирусном геноме обуславливает возникновение эпидемий

Нередки и смешанные вирусные инфекции, характеризующиеся суммацией патологических проявлений различных ОРВИ и, соответственно, видоизмененной клинической картиной. Бактериальные инфекции обычно являются осложнением вирусных.

После перенесенной вирусной инфекции формируется нестойкий специфический иммунитет, продолжительность которого, например, для вируса гриппа составляет всего 1,5–3 года и только относительно данного вида вируса. Именно высокая изменчивость вируса гриппа за

счет мутаций в вирусном геноме обуславливает возникновение эпидемий. При парагриппозной и респираторно-синцициальной вирусной инфекции формируется более продолжительный иммунитет – в течение 3–5 лет. Относительно более стойкий иммунитет вырабатывается к адено- и риновирусам [2].

Респираторная вирусная инфекция оказывает мощное местное и генерализованное иммуносупрессивное действие, что, с одной стороны, облегчает присоединение бактериальной инфекции, а с другой – вызывает/утяжеляет обострение хронической патологии. Осложнения при ОРВИ могут возникнуть на любом сроке заболевания и бывают обусловлены как непосредственным воздействием инфекции, так и присоединением бактериальной микрофлоры. Тревогу вызывают пациенты, страдающие хроническими бронхолегочными заболеваниями, у которых ОРВИ и грипп могут приводить к развитию обострений основного заболевания и даже к летальным исходам. У этой категории пациентов наблюдаются выраженные расстройства местного иммунитета в зависимости от нозологии [5]. Респираторные вирусные инфекции – наиболее частые триггеры бронхиальной астмы в детском возрасте. Микробная флора вызывает повреждение мерцательного эпителия слизистой оболочки дыхательного тракта, способствует увеличению ее проницаемости для аллергенов, токсических веществ, а также повышению чувствительности рецепторов подслизистого слоя бронхов, что обуславливает бронхиальную гиперреактивность [6]. За этим следует увеличение объема и спектра терапевтических воздействий, что невольно ведет к полипрагмазии.

Выбор эффективных и безопасных химиотерапевтических средств этиотропной терапии при ОРВИ весьма ограничен. Известно, что противoinфекционный иммунитет может сформироваться в результате естественных процессов развития инфекционного заболевания, медицинского вмешательства, включая вакцинацию, введения иммуноглобулинов. Оптимальным методом профилактики и иммунотерапии респираторных инфекций считается специфическая вакцинация против гриппа, пневмококковой, гемофильной инфекции. Вакцинация инициирует реакцию, подобную естественному контакту с антигеном, т. е. активирует иммунокомпетентные клетки, продукцию цитокинов и специфических антител, обеспечивая надежную защиту [7, 8].

Несмотря на это, грипп и другие ОРВИ по-прежнему плохо поддаются контролю, что связано не только с их полиэтиологичностью, но и с уникально высокой изменчивостью вирусов. Кроме того, методы этиологической диагностики в подавляющем числе имеют ретроспективный характер. В большинстве случаев при назначении терапии врачи руководствуются клиническими показаниями, эпидемиологической ситуацией и в основном используют те препараты, которые характеризуются широким противовирусным спектром действия за счет неспецифических механизмов (производные интерферона и индукторы эндогенного интерферона) [9–11].

Поэтому разработка эффективных мер по лечению и профилактике ОРВИ тесно связана с разработкой и внедрением новых эффективных иммунотропных препаратов.

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, в стандарты терапии гриппа у взрослых пациентов и детей с первого года жизни включены ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир, занамивир) как препараты первой линии. Однако указанные выше лекарственные средства специфичны только для вируса гриппа и не являются этиотропными для лечения ОРВИ другой этиологии [12, 13]. Причем сообщается, что к осельтамивиру может сформироваться резистентность, особенно у людей, принимавших его с целью профилактики, а также при иммуносупрессии [14, 15]. Среди нежелательных реакций занамивира следует отметить развитие бронхоспазма, особенно у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ, а также невозможность его применения у больных, находящихся на ИВЛ. Блокаторы М2-каналов: римантадин и амантадин являются препаратами первого поколения. Исследования клинических изолятов показали, что в мире доля штаммов вируса гриппа А, резистентных к препаратам адамантанового ряда, чрезвычайно возросла и в некоторых странах уже достигает 90% [16]. Наличие лекарственной резистентности у вирусов гриппа ограничивает эффективность его лечения. Кроме того, проблема этиотропной терапии ОРВИ заключается, прежде всего, в необходимом уровне безопасности, которым должны соответствовать противовирусные средства [17].

В стандарты терапии гриппа у взрослых пациентов и детей с первого года жизни включены ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир, занамивир) как препараты первой линии. Однако указанные выше лекарственные средства специфичны только для вируса гриппа и не являются этиотропными для лечения ОРВИ другой этиологии

С недавнего времени в клинической практике в качестве альтернативы применяются препараты нового класса, содержащие релиз-активные антитела, которые оказывают значимый терапевтический эффект и характеризуются хорошей переносимостью, а также отсутствием нежелательных побочных явлений. Среди релиз-активных препаратов, широко применяемых в педиатрии, известны анаферон детский, тенотен детский, ренгалин и др. Данные препараты произведены путем технологической обработки аффинно очищенных антител к тем или иным субстратам, в результате чего в препарате антитела присутствуют в релиз-активной форме. Релиз-активность генерируется исходной субстанцией, но при этом не является его дозой, так как понятие доза подразумевает часть вещества, воспроизводящую его базовые свойства, а в ходе последовательного уменьшения концентрации исходное вещество переходит в новую физическую форму, свойства которой не зависят от присутствия молекул исходного вещества [18–22]. Таким образом, релиз-активные препараты обладают особой активностью, которая высвобождается в результате технологической обработки исходных антител и оказывает модифицирующее

влияние на молекулы-мишени, против которых данные антитела образованы [19]. Конечно, эффективность этих препаратов еще нуждается в подтверждении тщательным анализом практики их применения.

Интерес представляет, например, комбинированный релиз-активный лекарственный препарат в состав которого входят аффинно очищенные антитела к гамма-интерферону человека (анти-ИНФ-гамма), к гистамину (анти-Н) и к CD4 (анти-CD4).

Фармакологическая активность такого препарата включает противовирусное, иммуномодулирующее, антигистаминное и противовоспалительное действие. Экспериментально и клинически доказана его эффективность при вирусных инфекционных заболеваниях: гриппе А и В; ОРВИ, вызванных вирусами парагриппа, аденовирусами, респираторно-синцитиальными вирусами, коронавирусами; герпесвирусных инфекциях; острых кишечных инфекциях вирусной этиологии. Применение данного препарата в до- и поствакцинальном периодах увеличивает эффективность вакцинации, обеспечивает неспецифическую профилактику ОРВИ и гриппа в период становления поствакцинального иммунитета.

Антитела к гамма-интерферону (ИНФ) повышают экспрессию ИНФ-гамма, ИНФ-альфа/бета, а также сопряженных с ними интерлейкинов (IL) (IL-2, IL-4, IL-10 и др.), улучшают лиганд-рецепторное взаимодействие (между ИНФ-гамма и его рецептором), восстанавливают цитокиновый статус; нормализуют концентрацию и функциональную активность естественных антител к ИНФ-гамма, являющихся важным фактором естественной противовирусной толерантности организма. Интерферон-индуцирующая активность обеспечивается за счет конформационных изменений молекулы ИНФ-гамма в присутствии анти-ИНФ-гамма, что реализуется в росте образования лиганд-рецепторных комплексов и активации противовирусной защиты (восстановление цитокинового статуса, регуляция синтеза иммуноглобулинов и др.) [20]. Релиз-активные антитела к ИНФ-гамма повышают продукцию ИНФ-гамма и ИНФ-альфа, улучшают рецепцию к ИНФ-гамма. С фармакотерапевтической точки зрения индукторы интерферона имеют целый ряд преимуществ перед экзогенными ИНФ. В частности, образование эндогенного ИНФ при введении индукторов интерферона является более физиологическим процессом, нежели постоянное введение больших доз экзогенного ИНФ, который к тому же быстро выводится из организма и угнетает образование собственного ИНФ по принципу отрицательной обратной связи [23].

Молекулярной мишенью анти-CD4 является CD4-рецептор, представленный на Т-хелперах, моноцитах, макрофагах, дендритных клетках. В ходе экспериментальных исследований было доказано, что антитела к CD4 оказывают модулирующее влияние на функциональную активность CD4-лимфоцитов, нормализуют субпопуляционный состав иммунокомпетентных клеток (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20), иммунорегуляторный индекс CD4/CD8 [24, 25]. Модулирующее влияние релиз-активных антител (РА АТ) к CD4 на функциональную

активность CD4-клеток, обеспечивая «полноценную» презентацию антигена, эффективно противодействует вирулентной гриппозной инфекции начиная с самых ранних этапов ее развития. Кроме того, повышая функциональную активность CD4+ Т-лимфоцитов, РА АТ к CD4 препятствуют репликации вируса и способствуют высокой скорости его клиренса [25].

Анти-Н модифицируют гистамин-зависимую активацию периферических и центральных H1-рецепторов, что реализуется в снижении тонуса гладкой мускулатуры бронхов, уменьшении проницаемости капилляров. В серии экспериментальных исследований было показано, что РА АТ к гистамину обладают противоаллергическим, противовоспалительным, спазмолитическим и противокашлевым действием [20]. РА АТ к гистамину подавляют высвобождение гистамина из тучных клеток и базофилов, продукцию лейкотриенов, синтез молекул адгезии, снижают хемотаксис эозинофилов и агрегацию тромбоцитов [21, 22, 25].

Таким образом, состав комплексного релиз-активного препарата позволяет воздействовать на различные механизмы инфекционно-воспалительного процесса и формировать адекватный противовирусный ответ широкого спектра [5].

Терапия ОРВИ и гриппа должна быть комплексной, индивидуальной, направленной на все звенья патогенеза, соответствовать этиологии, нозологии и тяжести течения заболевания, учитывать комплаентность пациента

В ходе экспериментальных и клинических исследований доказано, что релиз-активные препараты сохраняют эффективность независимо от этапов лечения ОРВИ. Так, в первые 48 часов в ответ на внедрение вируса при развитии неспецифического иммунного ответа действие препарата за счет РА АТ к ИНФ-гамма и CD4 повышает функциональную активность макрофагов, NK-клеток, ИНФ-альфа, что обеспечивает его эффективность на раннем этапе инфекции. Способность модифицировать гистамин-зависимые реакции значима на всем протяжении ОРВИ [26].

Терапевтическая эффективность релиз-активных препаратов при гриппе и ОРВИ заключается в значимом, по сравнению с плацебо, снижении длительности и тяжести течения вирусных инфекций, включая лихорадку, общие и респираторные симптомы [17, 27–29].

В результате сравнительного исследования эффективности релиз-активного и другого противовирусного препарата при ОРВИ результаты продемонстрировали сопоставимость их действия – купирования основных симптомов заболевания: укорачивание лихорадочного периода на 1,3–1,5 дня; уменьшение длительности синдрома интоксикации и катаральных явлений на 1,5–2,0 дня; снижение частоты осложнений; хорошая переносимость [30].

В ходе клинического исследования, проведенного у детей от 4 до 17 лет с ОРВИ средней степени тяжести было отмечено, что в результате применения комбинированного релиз-активного препарата достоверно на 1–2 дня уменьшилась длительность основных проявлений ОРВИ (заложенность носа, ринит, катаральные проявления, лихорадка, слабость) в сочетании с иммуномодулирующим влиянием препарата в виде увеличения секреции секреторного иммуноглобулина А, ИФН-альфа и гамма при сниженном исходном уровне их продукции [31].

Таким образом, терапия ОРВИ и гриппа должна быть комплексной, индивидуальной, направленной на все звенья патогенеза, соответствовать этиологии, нозологии и

тяжести течения заболевания, учитывать комплаентность пациента. Результаты экспериментальных и клинических исследований позволяют утверждать, что среди инновационных методов терапии ОРВИ и гриппа в детском возрасте комбинированный препарат на основе релиз-активных антител к гамма-интерферону человека, гистамину и CD4 является эффективным и безопасным лекарственным средством. Дальнейшие клинические наблюдения покажут, насколько релиз-активные препараты отвечают нуждам педиатрической практики.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2017. 220 с. /On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2016: State report. M.: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2017. 220 p.
- Савенкова М.С. Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции у детей. Аспекты противовирусной терапии. *Клиническая и неотложная педиатрия: новости, мнения, обучение*, 2015, 1 /Savenkova MS. Influenza and other acute respiratory viral infections in children. Aspects of antiviral therapy. *Klinicheskaya i Neotlozhnaya Pediatriya: Novosti, Mneniya, Obuchenie*, 2015, 1. http://pediatrmo.geotar.ru/ruf/articles_ped/8.html?Ssr=0901337a1e01fffff27c_07df080e010912-40fa
- Pavia AT. Viral Infections of the Lower Respiratory Tract: Old Viruses, New Viruses, and the Role of Diagnosis. *Clinical Infectious Diseases*, 2011, 52(4): 284-289.
- Овсянникова Е.М., Коровина Н.А., Моргунова С.Л., Стойко Т.Ю., Бодаревская О.П. Рациональная терапия острых респираторных инфекций и гриппа. *Медицинский совет*, 2015, 1: 66-70. /Ovsyannikova EM, Korovina NA, Morgunova SL, Stoyko TYu, Bodarevskaya OP. Rational therapy of acute respiratory infections and flu. *Meditinsky Sovet*, 2015, 1: 66-70.
- Княжеская Н.П., Баранова И.А., Фабрика М.П. Новые возможности лечения и профилактики ОРВИ у пациентов с хроническими obstructive заболеваниями легких. *Медицинский совет*, 2017, 5: 38-41. /Kniazheskaya NP, Baranova IA, Fabrika MP. New possibilities of treatment and prevention of ARVI in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Meditinsky Sovet*, 2017, 5: 38-41.
- Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011. 204 с. /Prikhodko AG, Perelman YuM, Kolosov VP. Airway hyperreactivity. Vladivostok: Dalnauka, 2011. 204 p.
- Костинов М.П. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья. М.: 4Мпресс, 2013. 432 с. /Kostinov MP. Vaccination of children with impaired health. M.: 4Mpress, 2013. 432 p.
- Rozy A, Chorostowska-Wynimko J. Bacterial immunostimulants – mechanism of action and clinical application in respiratory diseases. *Pneumonol Alergol Pol*, 2008, 76(5): 353-9.
- Краснова Е.И., Лоскутова С.А., Панасенко Л.М. Современный подход к противовирусной терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей. Как избежать полипрагматизации? *Лечащий врач*, 2014, 10. [http://www.lvrach.ru/2014/10/15436073/](http://www.lvrach.ru/2014/10/15436073/Krasnova EI, Loskutova SA, Panasenko LM. Modern approach to antiviral treatment of acute respiratory viral infections in children. How to avoid polypragmasy? Lechashchy Vrach)
- Мизерницкий Ю.Л. Применение инновационного отечественного индуктора интерферона для профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций у детей. *Медицинский совет*, 2016, 1: 22-25. /Mizernitsky YuL. The use of innovative domestic interferon inducer for the prevention and treatment of acute respiratory viral infections in children. *Meditinsky Sovet*, 2016, 1: 22-25.
- Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Острые респираторные инфекции у детей проблема полипрагматизации. *Медицинский совет*, 2016, 16: 64-67. /Mizernitsky YuL, Melnikova IM. Acute respiratory infections in children: a problem of polypragmasy. *Meditinsky Sovet*, 2016, 16: 64-67.
- WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza A(H1N1) 2009 and Other Influenza Viruses. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK138515/>
- Заплатников А.Л., Бурцева Е.И., Гирина А.А., Коровина Н.А., Кириллова Е.С., Феодоритова Е.Л., Леписева И.В., Свиницкая В.И. Этиотропная терапия гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций у детей. *Consilium Medicum*, 2016, 18(11): 83-86. /Zaplatnikov AL, Burtseva EI, Girina AA, Korovina NA, Kirillova ES, Feodoritova EL, Lepiseva IV, Svintsitskaya VI. Etiotropic therapy of influenza and other acute respiratory viral infections in children. *Consilium Medicum*, 2016, 18 (11): 83-86.
- Афанасьева О.И., Эсауленко Е.В. Взгляд на эффективность релиз-активных противовирусных препаратов в терапии гриппа и ОРВИ через призму доказательной медицины. *Consilium Medicum*, 2016, 03: 18-21. /Afanasyeva OI, Esaulenko EV. A look at the efficacy of release-active antiviral drugs in the treatment of influenza and ARVI through the lens of evidence-based medicine. *Consilium Medicum*, 2016, 03: 18-21.
- Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, Finelli L, Euler GL, Singleton JA, Iskander JK, Wortley PM, Shay DK, Bresee JS, Cox NJ, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recomm Rep*, 2010 Aug 6, 59(RR-8): 1-62.
- Орлова Н.В. Острые респираторно-вирусные инфекции в практике врача терапевта. *Трудный пациент*, 2013, 11(4): 22-27. /Orlova NV. Acute respiratory viral infections in therapeutic practice. *Trudny Patsient*, 2013, 11 (4): 22-27.
- Аверьянов А.В., Бабкин А.П., Барт Б.Я., Волчецкий А.Л., Минина Е.С., Козырев О.А., Костинов М.П., Петров Д.В., Селькова Е.П., Путиловский М.А., Нечаев В.В., Эпштейн О.И., Андрианова Е.Н. Эргоферон и Осельтамивир в лечении гриппа – результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования. *Антибиотики и химиотерапия*, 2012, 57(7-8): 23-30. /Averyanov AV, Babkin AP, Bart BYa, Volchetsky AL, Minina ES, Kozыrev OA, Kostinov MP, Petrov DV, Selkova EP, Putilovsky MA, Nechaev VV, Epstein OI, Andrianova EN. Ergoferon and Oseltamivir in the treatment of influenza: the results of multicenter comparative randomized clinical trial. *Antibiotiki i Khimioterapiya*, 2012, 57 (7-8): 23-30.
- Эпштейн О.И. Релиз-активность – от феномена до создания новых лекарственных средств. *Бюл. экпер. биол. и мед.*, 2012, 7: 62-67. /Epstein OI. Release-activity: from the phenomenon to the creation of new drugs. *Byul. Exper. Biol. i Med.*, 2012, 7: 62-67.
- Эпштейн О.И. Феномен релиз-активности и гипотеза «пространственного» гомеостаза. *Успехи физиологических наук*, 2013, 44(3): 54-76. /Epstein OI. The phenomenon of release-activity and hypothesis of "spatial" homeostasis. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk*, 2013, 44 (3): 54-76.
- Жавберт Е.С., Дугина Ю.Л., Эпштейн О.И. Противовоспалительные и противоаллергические свойства антител к гистамину в релиз-активной форме: обзор экспериментальных и клинических исследований. *Детские инфекции*, 2014, 1: 40-43. /Zhavbert, ES, Dugina, YuL, Epstein OI. Anti-inflammatory and antiallergic

- properties of histamine antibodies in release-active form: a review of experimental and clinical studies. *Detskii Infektsii*, 2014, 1: 40-43.
21. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Козлова Л.А., Доровская Н.Л., Лысанова М.А., Киндякова Е.И., Чистякова Т.Г., Кузнецова Е.А. Эффективность комбинированного препарата сверхмалых доз антител к медиаторам воспаления при сухом кашле у детей с респираторными инфекциями. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. М: «Медпрактика-М», 2014, Вып.14: 95-99./ Mizernitsky YuL, Melnikova IM, Kozlova LA, Dorovskaya NL, Lysanova MA, Kindyakova EI, Chistyakova TG, Kuznetsova EA. The efficacy of the combined drug of ultra-low doses of antibodies to inflammatory mediators in dry cough in children with respiratory infections. Pulmonology of childhood: problems and solutions. M: Medpraktika-M, 2014, Issue 14: 95-99.
 22. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Современная парадигма ведения пациентов с кашлем. *Медицинский совет*, 2016, 15: 67-71./ Mizernitsky YuL, Melnikova IM. The modern paradigm of managing patients with cough. *Meditsinsky Sovet*, 2016, 15: 67-71.
 23. Долинская Л.Ю. Преимущества применения эргоферона и анаферона в профилактике и лечении ОРВИ и гриппа. *Архивъ внутренней медицины*, 2015, 1(21): 38-40./ Dolinskaya LYu. The advantages of using ergoferon and anaferon in the prevention and treatment of ARVI and influenza. *Arkhiv Vnutrenney Meditsiny*, 2015, 1 (21): 38-40.
 24. Шиловский И.П. Применение комбинированных препаратов в лечении респираторных вирусных инфекций. *Медицинский совет*, 2016, 17: 45-48./ Shilovskiy IP. The use of combined drugs in the treatment of respiratory viral infections. *Meditsinsky Sovet*, 2016, 17: 45-48.
 25. Дмитриев А.Н. Релиз-активные лекарственные препараты – новое направление в лечении острых респираторных вирусных инфекций (обзор литературы). *Практ. медицина*, 2014, 7(83): 14-20./ Dmitriev AN. Release-active drugs: a new direction in the treatment of acute respiratory viral infections (literature review). *Prakt. Meditsina*, 2014, 7 (83): 14-20.
 26. Усенко Д.В. Эргоферон: результаты клинических исследований при ОРВИ у детей. *Практика педиатра*, 2015, 4: 66-70./ Usenko DV. Ergoferon: results of clinical studies in ARVI in children. *Praktika Pediatra*, 2015, 4: 66-70.
 27. Княжеская Н.П., Баранова И.А., Фабрика М.П., Белевский А.С. Новые возможности лечения и профилактики ОРВИ у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*, 2012, 3: 16-20./ Kniazheskaya NP, Baranova IA, Fabrika MP, Belevsky AS. New possibilities of treatment and prevention of ARVI in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Atmosfera. Pulmonologiya i Allergologiya*, 2012, 3: 16-20.
 28. Геппе Н.А., Кондюрина Е.Г., Галустян А.Н., Пак Т.Е., Бальцерович Н.Б., Жиглинская О.В., Камаев А.В., Лазарева С.Г., Лалко С.Л., Мельникова И.М., Перминова О.А., Сабитов А.У. Жидкая лекарственная форма эргоферона – эффективное и безопасное средство лечения острых респираторных инфекций у детей. Промежуточные итоги многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования. *Антибиотики и химиотерапия*, 2014, 59(5-6): 6-14./ Geppe NA, Kondyurina EG, Galustyan AN, Pak TE, Baltserovich NB, Zhiglinskaya OV, Kamaev AV, Lazareva SG, Laleko SL, Melnikova IM, Perminova OA, Sabitov AU. Liquid dosage form of ergoferon: effective and safe drug to treat acute respiratory infections in children. Intermediate results of multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Antibiotiki i Khimioterapiya*, 2014, 59 (5-6): 6-14.
 29. Геппе Н.А., Валиева С.Т.К., Фараджева Н.А.Г., Оганян М.Р., Мырзабекова Г.Т., Жанузаков М.А., Катарбаев А.К., Скучала Л.Н., Айткулыев Н.С., Кабаева Д.Д., Раупов Ф.О., Ибадова Г.А., Шамсиев Ф.С., Наврузова Ш.И., Хусинова Ш.А., Нурмухамедова Р.А., Абдрахманова С.Т. Лечение ОРВИ и гриппа в амбулаторно-поликлинической практике: результаты международной наблюдательной неинтервенционной программы «ЭРМИТАЖ». *Терапия*, 2017, 8(18): 63-78./ Geppe NA, Valiyeva STK, Faradzheva NAG, Oganyan MR, Myrzabekova GT, Zhanuzakov MA, Katarbaev AK, Skuchalina LN, Aytkuluyev NS, Kabaeva DD, Raupov FO, Ibadova GA, Shamsiev FS, Navruzova ShI, Khusinova ShA, Nurmukhamedova RA, Abdrakhmanova ST. Treatment of ARVI and influenza in outpatient practice: results of international observational non-intervention HERMITAGE program. *Terapiya*, 2017, 8 (18): 63-78.
 30. Тихонова Е.П., Кузьмина Т.Ю., Андропова Н.В., Тихонова Ю.С. Эффективность применения эргоферона для лечения острых респираторных вирусных инфекций. *Практическая медицина*, 2014, 1(77): 179-184./ Tikhonova EP, Kuzmina TYu, Andronova NV, Tikhonova YUS. The efficacy of ergoferon for the treatment of acute respiratory viral infections. *Prakticheskaya Meditsina*, 2014, 1 (77): 179-184.
 31. Крамаров С.О., Закардонцев Л.В. Досвід застосування препарату «Ергоферон» у дітей з гострими респіраторними вірусними інфекціями. *Современная педиатрия*, 2014, 8(64): 1-4./ Kramarov SO, Zakordonets LV. Experience in using Ergoferon in children with acute respiratory viral infections. *Sovremennaya Pediatriya*, 2014, 8 (64): 1-4.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Мизерницкий Юрий Леонидович – д.м.н., профессор, зав. отделением хронических воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, руководитель Детского научно-практического пульмонологического центра Минздрава РФ, Москва

Мельникова Ирина Михайловна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль

УЧЕНЫЕ ИЩУТ НОВЫЕ АНТИБИОТИКИ ДЛЯ БОРЬБЫ С ИНФЕКЦИЯМИ, ВОЗБУДИТЕЛИ КОТОРЫХ ОБЛАДАЮТ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ

Разработана молекула, действующая против нескольких грамотрицательных бактерий, которые стали резистентными ко всем существующим антибиотикам. Резистентные ко многим препаратам грамотрицательные бактерии имеют не одну, а две мембраны, которые защищают их от воздействия антибиотиков. Ученые из США нашли способ проникать в грамотрицательные бактерии, что может стать основой для разработки нового класса антибиотиков. Ученые разработали молекулу G0775 и показали на образцах клеток и мышиных моделях, что она действует против нескольких грамотрицательных бактерий, которые стали резистентными ко всем существующим антибиотикам. Ученые использовали ариломицины, молекулы природного происхождения, которые активно действуют против грамотрицательных бактерий, ингибируя бактериальную сигнальную пептидазу I типа, фермент, который располагается между наружной и внутренней мембранами и необходим для выживания бактерий. Данный фермент находится на поверхности второй защитной мембраны, что делает его доступной мишенью для воздействия. Однако естественные формы ариломицинов не являются достаточно мощными. Ученым потребовалось создать более 1700 аналогов естественного продукта для того, чтобы усовершенствовать его способность проникать через наружную мембрану и воздействовать на сигнальную пептидазу.



А.С. ПОЛЯКОВА^{1,2}, М.Д. БАКРАДЗЕ^{1,2}, В.К. ТАТОЧЕНКО¹, И.Л. ЧАШИНА¹¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва² ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ – КАК ЛЕЧИТЬ?

Инфекции верхних дыхательных путей – наиболее частые заболевания в детском возрасте. В большинстве своем они имеют вирусную этиологию и заканчиваются самостоятельно. Но есть категория детей с осложненным течением вирусной инфекции или с бактериальной инфекцией, которым необходимо назначение системной антибактериальной терапии. В статье рассматриваются основные проявления инфекций верхних дыхательных путей, показания для противомикробного лечения при той или иной нозологии, группы антибактериальных препаратов, их эффективные дозы и длительность терапии.

Ключевые слова: ОРВИ, ОРЗ, острый риносинусит, тонзиллит, острый средний отит, антибактериальная терапия.

AS. POLYAKOVA^{1,2}, M.D. BAKRADZE^{1,2}, V.K. TATOCENKO¹, I.L. CHASHCHINA¹¹ National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow² Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow

BACTERIAL INFECTIONS OF THE UPPER RESPIRATORY TRACT: HOW TO TREAT?

Upper respiratory tract infections are the most common diseases in childhood. Most of them have viral etiology and resolve on their own. However, there is a category of children with a complicated course of viral infection or with a bacterial infection, who require prescription of the systemic antibiotic therapy. The article discusses the main manifestations of upper respiratory tract infections, indications for antimicrobial treatment of a particular nosology, a group of antibacterial drugs, their effective doses and the duration of therapy.

Keywords: ARVI, ARD, acute rhinosinusitis, tonsillitis, acute otitis media, antibacterial therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость инфекциями в мире чрезвычайно высока как среди взрослых, так и среди детей. И если состояния с высоким риском смертности (например, бактериальный менингит, бактериальный эндокардит, сепсис, холера) встречаются относительно нечасто, то заболевания верхних дыхательных путей смело можно назвать лидирующими по обращению за медицинской помощью [1].

Действительно, большая часть острых респираторных заболеваний (ОРЗ) имеют вирусную этиологию. Одни вирусы вызывают заболевания преимущественно верхних дыхательных путей, другие – как верхних, так и нижних. Многообразие вирусов и большое количество различных штаммов каждого конкретного вируса обуславливают повторное развитие инфекций, затрагивающих преимущественно детей, особенно в возрасте до 5 лет [1].

Изначально здоровый ребенок за год может перенести до 6–8 эпизодов острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) [2, 3], а некоторые дети – до 10–12 [3].

Это обусловлено тем, что в возрасте около полугода уровень материнских антител у ребенка прогрессивно снижается, и он активно начинает формировать собственный иммунитет при вакцинации, а также после различных вирусных инфекций. У одних детей это происходит, когда они начинают посещать развивающие группы или детский сад, у других – в раннем возрасте, при наличии в семье старшего ребенка, посещающего детское учреждение [3].

Большая часть ОРВИ разрешается самостоятельно. Для таких случаев осмотр врача необязателен – ни для

постановки диагноза, ни для лечения, т. к. оно основывается на методах поддерживающей и симптоматической терапии [3]. Выпаивать ребенка чаем с медом и снижать температуру при необходимости можно научить родителей один раз на всю жизнь. Консультация педиатра необходима при нарушении самочувствия, необычном или длительном течении заболевания для дифференцирования вирусных и бактериальных инфекций и назначения наиболее эффективного и безопасного лечения конкретному пациенту.

Но при госпитализации пациентов в отделение диагностики и восстановительного лечения НЦЗД мы сталкиваемся с тем, что подавляющее большинство детей с ОРВИ дома, независимо от тяжести заболевания, начали принимать антибиотик по рекомендации педиатра. В выписных эпикризах детей, приезжающих в нашу клинику из других стационаров, при диагнозе «ОРВИ» значатся парентеральные антибиотики, как правило, это цефалоспорины II–III поколения, а также антигистаминные, противовирусные, иммуномодулирующие, витаминные, жаропонижающие препараты. А если ребенок перенес инфекцию не один раз за год?.. Каждый раз получает такое лечение?

При изучении литературы по этому вопросу сплошь встречаются сообщения о том, что большая часть рецептов на антибиотик (по некоторым данным – до 78,4%) в педиатрии выписывается именно по поводу ОРВИ [4–7]. Между тем ни для кого не секрет, что системные антибактериальные препараты неактивны в отношении вирусов, и их назначение не ускоряет выздоровление пациента и не предотвращает развитие бактериальной инфекции [8].

Более того, пациенты, поступающие к нам в отделение по поводу бактериальных инфекций, при которых необходимо антимикробное лечение (пневмония, острый средний гнойный отит, инфекция мочевых путей), зачастую предъявляют нам тот же список рекомендаций педиатра, о которых мы говорили выше, с теми же названиями препаратов.

Неужели мы всех наших лихорадящих пациентов лечим «под копирку»? Дело в незнании педиатрами клинических рекомендаций, сроков течения и сохранения симптомов вирусной инфекции? Или в настойчивых родителях, требующих «серьезного» лечения несерьезных болезней? Наверное, правомочными в разных ситуациях являются все три вопроса.

Причем несоответствие назначений при ОРВИ клиническим рекомендациям можно отметить не только в нашей стране. Так, оценка приверженности амбулаторных педиатров национальным рекомендательным документам в Сербии показала, что показанные при тех или иных нозологиях антибактериальные препараты были выписаны всего в 1–17% случаев, таким образом, клиническим рекомендациям соответствовало лишь 19–28% назначений [9]. А анализ работы отделений неотложной педиатрии в Великобритании выявил практически полное отсутствие следования национальным клиническим рекомендациям, в частности относительно острых тонзиллитов (ОТ) [10].

Антибиотики стали наиболее часто выписываемыми препаратами в педиатрии, и большая часть назначений приходится именно на ОРВИ [4, 6].

В США было проведено исследование, показавшее чрезмерно высокую частоту назначения антибиотиков без показаний. После окончания болезни авторами проводилось интервью с доктором и пациентом. Выяснилось, что чаще всего антибиотик назначался в тех случаях, когда доктор считал, что этого хочет пациент, при этом врач правильно идентифицировал таких пациентов лишь в 1 случае из 4-х. Однако удовлетворенность пациента лечением, оказалось, зависела не от факта назначения антибиотика, а от подробного объяснения и понимания им сути заболевания [11].

Большая часть острых респираторных заболеваний имеют вирусную этиологию. Одни вирусы вызывают заболевания преимущественно верхних дыхательных путей, другие – как верхних, так и нижних. Многообразие вирусов и большое количество различных штаммов каждого конкретного вируса обуславливают повторное развитие инфекций, затрагивающих преимущественно детей, особенно в возрасте до 5 лет

Таким образом, работа педиатра в рутинной практике часто сводится к общению с пациентом и его родственниками, к неоднократному разъяснению сути заболевания, к тому, чтобы интерпретировать результаты анализов и уменьшить тревогу из-за длительности лихорадки и

выраженности симптоматики. Поэтому иногда, чтобы не идти на поводу у родителей и не выписывать ненужных при ОРВИ препаратов, приходится подробно им объяснять суть происходящего процесса.

Большая часть рецептов на антибиотик (по некоторым данным – до 78,4%) в педиатрии выписывается именно по поводу ОРВИ. Между тем ни для кого не секрет, что системные антибактериальные препараты неактивны в отношении вирусов, и их назначение не ускоряет выздоровление пациента и не предотвращает развитие бактериальной инфекции

Чаще всего при вирусных инфекциях поражаются верхние дыхательные пути, и наибольшее распространение, помимо повышения температуры, имеют такие симптомы, как насморк, кашель, боль в ухе или в горле [12].

Конечно, у разных пациентов симптомы будут иметь различную степень выраженности и длительность. Однако на основании большого числа наблюдений и сравнительных исследований было выяснено, что у 90% детей, например, боль в ухе в среднем может сохраняться 7–8 дней, длительность боли в горле составляет от 2 до 7 дней, крупы – 2 дня, а симптомов обычной простуды – до 15–16 дней [13].

Задача педиатра состоит в том, чтобы выделить среди этих детей тех, кому достаточно проведения обычной симптоматической терапии, а кому требуются особый подход и назначение системного антибиотика.

НАСМОРК

Уже более 10 лет и зарубежные, и российские авторы говорят о том, что к лечению насморка необходим унифицированный подход, с учетом того, что единство эпителия, выстилающего полость носа и околоносовых пазух (ОНП), практически не позволяет разделить ринит и синусит, и клинические руководства по этой проблеме предлагают использовать термин «острый риносинусит» (ОРС). Согласно европейской классификации, острым называется риносинусит длительностью до 12 нед. с полным разрешением клинической симптоматики [14], в американских руководствах этот срок ограничивается 4 нед. [15].

ОРС – это воспаление слизистой оболочки полости носа и ОНП, с острым началом, наличием заложенности носа с отделяемым (из носа или по задней стенке глотки) или без него, которое может сопровождаться болью или чувством давления в области проекции ОНП и/или кашлем (более характерен для детей). Кроме того, могут приниматься во внимание эндоскопические признаки и данные компьютерной томографии (КТ) [14]. Большая часть ОРС имеет вирусную этиологию, как правило, рино-, аденовирусную, также имеют значение респираторно-синцитиальный вирус, коронавирус и т. д. Те случаи, когда заболевание разрешается в пределах 10 дней (а их подавляющее большинство), согласно европейской классифи-

кации, выделены как вирусные ОРС. Реже ОРС сопровождаются усилением симптоматики после 5-го дня болезни или сохранением симптомов после 10-го дня и называются поствирусными. Только 5% случаев риносинуситов имеют бактериальную этиологию – это острые бактериальные риносинуситы (ОБРС) [14].

Такое разделение ОРС значительно облегчает диагностику и выбор необходимого лечения. Единственной сложностью, пожалуй, может быть выделение ОБРС. Дело в том, что несмотря на простоту выполнения, неинвазивность и низкую стоимость, такие исследования, как рентгенография или ультразвуковое исследование ОНП, имеют низкую информативность даже для диагностики ОРС из-за большого количества как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов, не говоря уже о дифференциальной диагностике вирусных и бактериальных форм заболевания. Поэтому они не рекомендованы к использованию в рутинной педиатрической и оториноларингологической практике [14]. КТ имеет хорошую разрешающую способность для визуализации анатомии и патологических изменений со стороны ОНП, но и низкую специфичность относительно выделения именно бактериального воспаления, поэтому этот метод исследования применяется при подозрении на наличие осложнений или при подготовке к оперативному вмешательству [14, 16, 17].

Неэффективно в дифференциальной диагностике и бактериологическое исследование мазка из полости носа. Во-первых, выявлена достаточно низкая корреляция между выделенной флорой и реальным этиологическим фактором заболевания, а во-вторых, даже при соблюдении всех условий и исследования отделяемого из среднего носового хода, куда выходят соустья ОНП, для получения результата необходим определенный временной период, что также неудобно в большинстве случаев ОРС [14].

Чаше всего при вирусных инфекциях поражаются верхние дыхательные пути, и наибольшее распространение, помимо повышения температуры, имеют такие симптомы, как насморк, кашель, боль в ухе или в горле

Поэтому клиническими руководствами выделяются определенные признаки и варианты течения заболевания, позволяющие заподозрить наличие бактериального синусита. Например, совокупность таких симптомов, как гнойное содержимое в полости носа (с преобладанием одной половины носа), выраженная локальная боль в проекции ОНП (чаще с одной стороны), фебрильные цифры лихорадки, а также лабораторные маркеры: повышение СОЭ и уровня С-реактивного белка [14]. ОБРС возможен при дебюте заболевания с изначально тяжелыми симптомами (высокая температура, гнойное отделяемое из носа, наличие лицевой боли), продолжающимися 3–4 дня подряд; или наоборот, когда персистирующие симптомы ОРС сохраняются 10 и более дней при отсутствии

какой-либо положительной динамики [15]. Ухудшение после улучшения клинической симптоматики или вторая волна болезни также позволяют думать о бактериальном процессе [14, 15].

В течение нескольких десятилетий основными возбудителями бактериальных форм ОРС выступают *S. pneumoniae*, *H. influenzae* типа b, *S. pyogenes*, *M. catarrhalis*, реже – *S. aureus* [14]. У взрослых также может быть выделена анаэробная флора.

ЛЕЧЕНИЕ ОРС

Большая часть ОРС являются проявлением ОРВИ, и их лечение заключается в облегчении и купировании симптомов. Основным моментом можно назвать мероприятия, направленные на уменьшение назальной обструкции, что, с одной стороны, является методом патогенетической терапии для улучшения носового дыхания, раскрытия соустьев ОНП и восстановления функции слуховой трубы, с другой – значительно улучшает состояние и качество жизни пациента. Детям с ОРС необходима санация полости носа с помощью аккуратного туалета физиологическим раствором или с использованием назального душа. В настоящее время в аптечной сети имеется множество спреев, содержащих изотонический раствор хлорида натрия, для пациентов любого возраста. Обязательным является тщательное и регулярное отсмаркивание или аспирация слизи из носовых ходов. Также немаловажная роль отводится деконгестантам, их действие направлено на купирование отека слизистой оболочки полости носа, а лекарственные формы сосудосуживающих препаратов из группы адреномиметиков весьма разнообразны [18].

При тяжелом или затянувшемся течении ОРС показано назначение интраназальных глюкокортикостероидов, также способствующих купированию отека слизистой оболочки полости носа и ОНП и восстановлению функциональной способности естественных соустьев [19].

В Европейских клинических рекомендациях по ОРС упоминаются и фитопрепараты, обладающие противовоспалительным, противоотечным и секретолитическим действием [14].

Кроме того, как и при обычной ОРВИ, пациентам показана повышенная регидратация, при необходимости – назначение парацетамола или ибупрофена в качестве жаропонижающих и/или обезболивающих.

БОЛЬ В УХЕ

Боль в ухе на фоне насморка или, чаще, при его исходе – следующий распространенный симптом ОРВИ. Длительная дисфункция слуховой трубы способствует развитию воспаления полостей среднего уха. Развитию этого осложнения в значительной степени подвержены дети, что обусловлено анатомо-физиологическими особенностями организма ребенка. Кроме того, риск развития острого среднего отита (ОСО) у них выше при отсутствии навыков адекватного отсмаркивания, использова-

нии пустышки или бутылочки с соской и т. д. По европейским данным, 90% детей в возрасте до 5 лет переносят ОСО хотя бы однократно [20].

Однако ОСО далеко не всегда сопровождается болевым синдромом и лихорадкой. Напротив, у детей младшего возраста первыми симптомами могут стать возбуждение, раздражительность или даже рвота и диарея [21]. При этом оталгия у младенцев часто сопровождается прижиманием, подергиванием или потиранием ушной раковины [22].

Более 10 лет и зарубежные, и российские авторы говорят о том, что к лечению насморка необходим унифицированный подход, с учетом того, что единство эпителия, выстилающего полость носа и околоносовых пазух, практически не позволяет разделить ринит и синусит, и клинические руководства по этой проблеме предлагают использовать термин «острый риносинусит»

Современные клинические рекомендации по ОСО зачастую рассчитаны помимо оториноларингологов на педиатров и врачей общей практики, поэтому критерии постановки диагноза при владении методом отоскопии достаточно простые. ОСО может быть диагностирован на основании умеренного или выраженного выбухания барабанной перепонки или появления отореи, не связанной с наружным отитом; на основании легкого выбухания барабанной перепонки и выраженной ее гиперемии или недавнего (менее 2 сут) появления ушной боли [22].

ЛЕЧЕНИЕ ОСО

Патогенез развития ОСО определяет и лечение. Важным моментом являются мероприятия, направленные на улучшение носового дыхания, описанные выше, и восстановление воздушности слуховой трубы с выравниванием давления в полостях среднего уха и носа. Приблизительно 30% ОСО имеют вирусную этиологию (это респираторные вирусы, упоминаемые как причина большинства ОРС) [23], таким образом, большая часть детей будет нуждаться только в патогенетической терапии.

Симптоматическая терапия ОСО подразумевает купирование болевого синдрома, в этом случае могут применяться системные нестероидные противовоспалительные препараты, парацетамол или местнодействующие анальгетики, лидокаин-, бензокаин-, прокаин-содержащие ушные капли. В редких случаях отоларингологи прибегают к парацентезу барабанной перепонки [24].

Спектр бактериальных возбудителей ОСО практически совпадает с таковым для ОРС, что обуславливает единые подходы к выбору системного антибиотика: *S. pneumoniae*, не типа *b H. influenzae*, реже – *M. catarrhalis* [23].

Системная антибактериальная терапия ОСО в основном зависит от возраста ребенка и тяжести течения заболевания [22, 25]. Антибиотик показан всем детям первого

полугодия жизни, что связано с их анатомо-физиологическими особенностями и высоким риском деструкции костной ткани с развитием внутричерепных осложнений, детям до 2 лет с нетяжелым течением двустороннего отита, а также во всех случаях тяжелого течения заболевания (умеренная или выраженная боль в ухе в течение как минимум 48 ч, фебрильная лихорадка $\geq 39^\circ\text{C}$).

При возможности наблюдения за ребенком с контролем отоскопии в ближайшие 2–3-е сут выжидательная тактика применима к нетяжелым случаям одностороннего отита у детей до 2 лет, а также в старшем возрасте при нетяжелом течении ОСО [22]. Возможность отсроченного принятия решения о необходимости антибактериальной терапии при ОСО допускается как американскими, так и другими национальными клиническими рекомендациями [26, 27].

БОЛЬ В ГОРЛЕ

Практически постоянным симптомом острого респираторного заболевания, особенно среди старших детей, является боль в горле [28].

Как и любое другое состояние, острый тонзиллит (ОТ) может протекать в легкой или более тяжелой форме. Поэтому помимо гиперемии, отека небных миндалин и болевого синдрома в той или иной степени выраженности ОТ может сопровождаться налетом на миндалинах, лихорадкой, а также реакцией регионарных лимфатических узлов.

Как и вышеописанные нозологии, ОТ в подавляющем большинстве случаев – проявление вирусной инфекции. Среди вирусных возбудителей основную роль играют аденовирус и вирус Эпштейна – Барр. Лишь 15–30% тонзиллитов вызваны бактериальной инфекцией, ключевой возбудитель – β -гемолитический стрептококк группы А (БГСА). По утверждениям авторитетных специалистов и медицинских сообществ, отраженных в клинических руководствах, только стрептококковые тонзиллиты требуют обязательного системного антибактериального лечения [29–31].

Вопрос дифференциальной диагностики ОТ стоит, пожалуй, наиболее остро – с учетом опасности возможных осложнений стрептококковой инфекции. Помимо абсцессов глотки различной локализации стрептококковый тонзиллит чреват иммунологическими осложнениями: острой ревматической лихорадкой, синдромом стрептококкового токсического шока, постстрептококковым гломерулонефритом и др. Хотя постстрептококковые иммунологические реакции достаточно редки, они, как правило, тяжелые, приводят к инвалидизации пациентов, возникают чаще у детей младшего возраста [32].

Уже упоминалось, что ОТ является лишь синдромом, и клиническая картина, включающая налет на миндалинах, высокую лихорадку или лимфаденит, не позволяет судить о его этиологии, что важно для разработки тактики лечения [33].

Оценка показателей крови, используемых как маркеры бактериального воспаления, уровня лейкоцитов,

С-реактивного белка, прокальцитонина, также не помогает в дифференциальной диагностике ОТ. Вирусные формы тонзиллитов зачастую сопровождаются значительным повышением уровня этих маркеров, в то время как стрептококковый тонзиллит может протекать вообще без каких бы то ни было изменений со стороны крови [34]. Доказано, что значительное повышение уровня провоспалительных цитокинов, синтезирующихся при ОТ, не зависит от этиологии заболевания [35].

Клиницист при этиологической диагностике должен учитывать возраст пациента: у детей младше 3-х лет стрептококковые тонзиллиты крайне редки, а в возрасте старше 12 лет, наоборот, почти половина случаев имеет стрептококковую этиологию [33].

Кроме того, вирусные тонзиллиты часто сопровождаются другими катаральными явлениями, характерными для ОРВИ, а инфекционный мононуклеоз – и гепатоспленомегалией.

Практически единственным достоверным методом этиологической диагностики ОТ является культуральное исследование материала с небных миндалин и задней стенки глотки. Этот метод при соблюдении всех правил забора материала обладает близкой к 100% чувствительностью и специфичностью. Но для получения предварительного ответа о росте БГСА требуется не менее 24 ч (на практике – значительно больше времени). По этой причине во многие клинические рекомендации как метод этиологической диагностики включены экспресс-тесты для определения стрептококка группы А, основанные на латекс-агглютинации и позволяющие с высокой точностью дать ответ уже в течение 5–15 мин [30, 36].

ЛЕЧЕНИЕ ОТ

Наличие боли в горле может причинять значительные страдания пациентам. Поэтому независимо от причины ОТ может быть назначена местная терапия топическими антибиотиками или антисептиками, в т. ч. обладающими анальгезирующим, противовоспалительным и регенерирующим действием. Доказанная или с высокой долей вероятности подозреваемая стрептококковая инфекция также требует обязательного назначения системного антибиотика [30].

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИЙ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Выше мы обозначили те критерии, которые определяют показания к назначению системной антибактериальной терапии при острых инфекциях верхних дыхательных путей. Отдельно обозначены наиболее частые бактериальные возбудители той или иной инфекции. Антибиотик всегда необходимо назначать по показаниям, исходя из чувствительности флоры. Так как клиницистом в большинстве случаев антибиотик назначается эмпирически, перед внесением каких-либо рекомендаций в клинические руководства проводится большая работа по изучению спектра циркулирующих возбудителей, их

физических свойств, механизмов резистентности, что в конечном итоге определяет уровень их чувствительности к тем или иным группам и дозам антибактериальных препаратов.

Уже не первое десятилетие амоксициллин сохраняет свое лидерство как препарат первого выбора в лечении внебольничных инфекций респираторного тракта [3]. Это связано в том числе с тем, что существенно выросла резистентность микроорганизмов, в первую очередь пневмококка, ко многим антибиотикам, вначале к бисептолу, затем к эритромицину [37].

В течение нескольких десятилетий основными возбудителями бактериальных форм ОРС выступают *S. pneumoniae*, *H. influenzae* типа b, *S. pyogenes*, *M. catarrhalis*, реже – *S. aureus*. У взрослых также может быть выделена анаэробная флора

В настоящее время резистентность достигла таких цифр, что макролиды, особенно 14- и 15-членные, не рекомендуются как препараты первого-второго выбора для лечения инфекций дыхательных путей, за исключением атипичной пневмонии [38].

Американские и европейские рекомендательные документы по лечению ОСО и ОРС в качестве препаратов первого выбора предлагают использовать амоксициллин и амоксициллин/клавуланат в дозах 45–90 мг/кг/сут [15, 22].

Резистентность пневмококка дозозависима, и при неэффективности стартового антибиотика суточная доза амоксициллина может быть увеличена до 90 мг/кг, но такие микроорганизмы, как *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и *S. aureus* часто вырабатывают фермент β-лактамазу, разрушающий амоксициллин. Распространенность лактамаза-продуцирующей *H. influenzae* при ОБРС достигает 36%, а при ОСО – 38% [39]. Для *M. catarrhalis* и *S. aureus* эта цифра еще выше и в некоторых регионах превышает 50% [40]. Анаэробная флора, вызывающая ОБРС у подростков и взрослых, практически всегда защищена β-лактамазой. Для лечения этих инфекций применяется амоксициллин, защищенный клавулановой кислотой, – амоксициллин/клавуланат.

Кроме того, с начала широкого применения конъюгированных пневмококковых вакцин для профилактики пневмококковой инфекции, притом что количество ОБРС существенно не уменьшилось, изменился спектр возбудителей – с ростом в процентном соотношении в основном *H. influenzae*. Это должно учитываться при выборе антибактериальной терапии.

Проведено исследование среди пациентов с ОРС в течение 5 лет до внедрения конъюгированной пневмококковой вакцины и за тот же срок после внедрения. При исследовании назофарингеального мазка патогенные микроорганизмы были выявлены в 55% случаев как в первой, так и во второй группе. Основным возбудителем у пациентов первой группы был *S. pneumoniae* (43%), далее следовали *H. influenzae* не типа b (33%), *M. catarrhalis*

(13%), *S. pyogenes* (7%) и *S. aureus* (4%). Во второй группе на первом месте оказалась *H. influenzae* не типа b (41%), далее следовали *S. pneumoniae* (25%), *M. catarrhalis* (14%), *S. pyogenes* (12%) и *S. aureus* (8%). Разница в частоте выделения *S. pneumoniae* оказалась статистически достоверной ($p < 0,05$). Также показано, что с началом вакцинации уменьшилось количество пенициллин-резистентных штаммов пневмококка с 44 до 27%. Недостоверно увеличилось количество β -лактамаза-продуцирующих штаммов *H. influenzae* с 37 до 44%.

Таким образом, на фоне вакцинации против пневмококка основными возбудителями ОРС остались прежние микроорганизмы, однако доля стрептококковых риносинуситов снизилась на 18%, а гемофильных – выросла на 8% [41].

Исследование в Израиле также подтвердило, что с началом вакцинации в популяции уменьшилось носительство пенициллин-резистентного пневмококка, а также как вакцинальных серотипов пневмококка, так и не входящих в 7-валентную вакцину. Таким образом, расширение охвата вакцинацией благодаря снижению носительства устойчивых серотипов поможет снизить не только уровень резистентности пневмококка в целом, но и глобально уровень антибиотикорезистентности флоры.

В том же исследовании отмечено, что распространение устойчивых штаммов серотипа A19, не входящего в 7-валентную вакцину, выше в регионах с чрезмерным назначением антибиотиков [42]. Те же выводы были получены испанскими учеными [43].

В США проведено проспективное исследование по изучению распространения этиопатогенов ОСО за 9 лет. Первый период изучения – 1995–1997 гг., когда лечение ОСО проводилось стандартными дозами амоксициллина (40–50 мг/кг в 3 приема). Второй период – 1998–2000 гг., когда лечение проводилось высокими дозами амоксициллина (80–100 мг/кг/сут в 2 приема). Третий период – 2001–2003 гг., после начала вакцинации против пневмококка и на фоне лечения ОСО высокими дозами амоксициллина.

Рецидивы отитов или неэффективность лечения выявлены в 16,2%, 16,1% и 12,3% случаев соответственно периодам. Таким образом, выявлено значительное – 24% ($p = 0,007$) снижение процента неудачного лечения к 2001–2003 гг. Также показано достоверное снижение роста *S. pneumoniae* при тимпаноцентезе ($p = 0,017$) с повышением роста *H. influenzae* ($p = 0,012$), в т. ч. лактамаза-продуцирующей *H. influenzae* ($p = 0,04$), ставшей к периоду 2001–2003 гг. основным возбудителем ОСО. Как и в исследованиях, посвященных возбудителям ОРС, зафиксировано повышение распространенности штаммов чувствительного *S. pneumoniae* с начала внедрения пневмококковой вакцинации ($p = 0,17$) [23].

Однако основным возбудителем острых инфекций как верхних, так и нижних дыхательных путей остается пневмококк. Поэтому при выборе антибиотика также следует учитывать тот факт, что оральные цефалоспорины III поколения обладают промежуточной активностью относительно пневмококка, что прописано в инструкции.

Таким образом, следуя американским, канадским, европейским, британским, японским, российским рекомендательным документам, препаратом первого выбора для лечения ОБРС и ОСО является амоксициллин в дозе 45–90 мг/кг/сут [15, 19, 22, 26, 27].

В случае предшествующей антибактериальной терапии в течение последних 6 нед., рецидива заболевания, посещения дошкольных учреждений или наличия в семье сибса, посещающего дошкольные учреждения, тяжелого или осложненного течения заболевания, при подозрении на анаэробную этиологию ОРС, а также при неэффективности стартовой терапии амоксициллином в течение 72 ч необходимо назначать амоксициллин/клавуланат [39].

Педиатру также необходимо помнить о неуклонном распространении резистентных штаммов *S. pneumoniae*, и при подозрении на них пациентам с ОБРС и ОСО доза как амоксициллина, так и амоксициллин/клавуланата (с использованием формы ЕС) должна быть увеличена до 80–90 мг/кг/сут. Высокий уровень циркуляции резистентного пневмококка в США и Западной Европе привел к тому, что в рекомендациях Американской академии педиатрии за 2013 г. уже прописана стартовая доза амоксициллина не менее 80–90 мг/кг/сут [22].

Наличие доказанной аллергической реакции на препараты пенициллинового ряда становится поводом для выбора цефалоспоринов (цефуроксим/цефуроксим аксетил в дозе 30 мг/кг/сут или цефтриаксон от 50 мг/кг/сут).

Боль в ухе на фоне насморка или, чаще, при его исходе – следующий распространенный симптом ОРВИ. Длительная дисфункция слуховой трубы способствует развитию воспаления полостей среднего уха. Развитию этого осложнения в значительной степени подвержены дети, что обусловлено анатомо-физиологическими особенностями организма ребенка

Лишь наличие противопоказаний и аллергии ко всем β -лактамам антибиотикам заставляет назначать макролиды. С учетом сложившейся обстановки в плане резистентности предпочтение должно отдаваться 16-членным макролидам [44].

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Длительность антибактериального лечения ОБРС в большинстве случаев позволяет ограничиться 1 нед. [14]. Последние исследования среди взрослых пациентов с ОРС также доказали эффективность 5–7-дневного курса лечения [45].

При ОСО длительность курса антибиотикотерапии будет зависеть от возраста и тяжести течения заболевания. Детям до 2 лет и при тяжелом течении отита лечение назначается не менее чем на 10 дней, в возрасте от 2 до 5 лет возможен курс 7 дней. У детей старше 6 лет назначение азитромицина и цефтриаксона позволяет сократить длительность терапии до 5–7 дней [22].

Одна из основных ошибок, с которой мы встречаемся в повседневной практике нашего отделения, – чрезмерное назначение нереконструируемых (а следовательно, в большинстве случаев неэффективных) антибиотиков при инфекциях дыхательных путей.

Так, при изучении антимикробной терапии, назначаемой на догоспитальном этапе детям с ОСО, мы выяснили, что в большинстве случаев использовались цефалоспорины – их получали 38% детей, в основном – оральные препараты, как правило, цефиксим. А антибиотик первого выбора – амоксициллин был назначен только 1% детей.

Парентеральные цефалоспорины до госпитализации назначались в 5% случаев – в 100% случаев с быстрым эффектом, 1 ребенку пришлось выполнить тимпаноцентез. Цефуоксим аксетил был эффективен у 2 из 4 пациентов с отитом. При анализе эффективности макролидов оказалось, что положительный результат регистрировался лишь в 8,7% случаев. Оральные цефалоспорины III поколения на догоспитальном этапе не дали эффекта у 92% пациентов. Это позволило нам сделать вывод о том, что последние 2 группы препаратов не могут рутинно назначаться при острых бактериальных инфекциях дыхательных путей.

Использование в клинике β-лактамов антибиотиков (амоксициллин внутрь, амоксициллин/клавуланат внутрь или парентерально в дозе 60–100 мг/кг/сут, цефтриаксон 60–80 мг/кг/сут) у детей с неэффективностью макролидов и оральных цефалоспоринов дало эффект в 100% случаев.

При лечении аминопенициллинами в дозах ниже рекомендованных 45 мг/кг/сут мы наблюдали неэффективность в 2/3 случаев, тогда как более высокие дозы оказались эффективными.

Таким образом, соответствие клиническим рекомендациям и эффективные стартовые назначения при ОСО имели место всего в 40% случаев [46].

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРЫХ ТОНЗИЛЛИТОВ

Антибактериальная терапия при тонзиллите назначается лишь при выделении БГСА. Важно: бактериологическое исследование (или экспресс-тест на стрептококк) обязательно должно проводиться до начала лечения антибиотиком. Зачастую одной дозы препарата бывает достаточно для получения ложноотрицательного результата.

К сожалению, чрезмерное назначение антибиотиков без показаний или коротким курсом, или в низкой дозе привело к тому, что сегодня *S. pyogenes* становится устойчивым к макролидам, и эта устойчивость постоянно растет. По данным нашей клиники, к 2015 г. резистентность БГСА к кларитромицину превысила 10%, а к азитромицину – 14%, что близко к таковой для давно неэффективного эритромицина.

Однако до сих пор амоксициллин практически в 100% случаев активен по отношению к стрептококку. Именно поэтому он является препаратом выбора при

остром стрептококковым тонзиллите согласно всем авторитетным рекомендательным документам. Обычно он эффективен даже в минимальных дозировках – 45 мг/кг/сут [30].

Известно также, что на слизистой оболочке полости рта даже у здорового человека находится множество микроорганизмов, вырабатывающих β-лактамазу.

Симптоматическая терапия ОСО подразумевает купирование болевого синдрома, в этом случае могут применяться системные нестероидные противовоспалительные препараты, парацетамол или местнодействующие анальгетики, лидокаин-, бензокаин-, прокаин-содержащие ушные капли. В редких случаях отоларингологи прибегают к парацентезу барабанной перепонки

В США в течение года проведено интересное исследование, в котором участвовали 228 детей с БГСА тонзиллитом, пролеченных амоксициллином курсом 10 дней, и 663 здоровых ребенка. У детей с ОТ клиническая неэффективность амоксициллина была выявлена в 21% случаев. Ее частота менялась от месяца к месяцу – выше между октябрём и маем (22–32%), исключая апрель (11%), ниже – между июнем и сентябрем (8–12%). Бета-лактамаза-продуцирующие бактерии выделены у 34% здоровых детей. Их высеив также менялся в течение года – чаще всего с октября по май (40–52%) с исключением апреля (23%), реже – с июня по сентябрь (10–12%).

До лечения ОТ эти штаммы выделены у 54% пациентов, у которых впоследствии амоксициллин оказался неэффективным, и только у 16% пациентов, у которых был достигнут хороший эффект ($p < 0,001$). Таким образом, авторы доказали прямую зависимость между уровнем циркуляции бактерий, продуцирующих β-лактамазу, и клинической неэффективностью амоксициллина при лечении БГСА тонзиллитов [40].

Поэтому в случае клинической неэффективности антибиотика и сохранения лихорадки более 48 ч терапии необходимо пересмотреть в пользу защищенного клавулановой кислотой амоксициллина (если антибиотик назначен правильно, а не по поводу вирусного тонзиллита, когда эффекта не следует ожидать ни от какого антибиотика). Риск клинической неэффективности амоксициллина также повышается у тех пациентов, которые используют различные ортодонтические конструкции, при контаминации зубных щеток и т. д. [40].

Выбор падает на цефалоспорины I–III поколений в случае аллергической реакции на пенициллины, а также при невозможности исключить вирусную инфекцию Эпштейна – Барр, протекающую с тонзиллитом и, соответственно, вероятность появления так называемой «амоксициллиновой сыпи».

В случае непереносимости обеих групп препаратов лечение должно проводиться макролидами с предпочтением 16-членных [30, 44].

Для антибактериальной терапии стрептококковых тонзиллитов принципиальна длительность курса – 10 дней. Только этого срока бывает достаточно для эрадикации БГСА. Если клиническое улучшение у пациента наступает уже на первые, максимум к концу вторых суток лечения [33], то эрадикация возбудителя происходит достаточно долго, что является принципиальным моментом в отношении риска развития постстрептококковых осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время смена возбудителей, рост резистентности, появление новых препаратов и новые противопоказания к применению старых препаратов заставляют непрерывно искать актуальную на данный момент информацию.

Ситуация такова, что большая часть острых ОРЗ вызвана вирусной инфекцией и заканчивается самопроизвольно, в некоторых случаях мы можем помочь пациентам различными симптоматическими средствами. Необходимо выделять группы детей, требующих более пристального внимания, в т. ч. назначения системной антибактериальной терапии, выбора наиболее активного

и в то же время безопасного препарата в каждом конкретном случае.

Современные оральные антибиотики обладают биодоступностью, сравнимой с таковой при парентеральном введении того же действующего вещества, поэтому при реальной необходимости в системной противомикробной терапии острых респираторных заболеваний в подавляющем большинстве случаев пациент может быть извлечен от болезненных инъекций и пребывания в круглосуточном стационаре. Основным антибиотик, активный и рекомендованный при бактериальных ОРЗ, – амоксициллин или защищенный амоксициллин/клавуланат. Однако важно не только правильно подобрать лечение, но и четко соблюдать рекомендации по дозе и длительности терапии. Кроме того, при выборе оригинального препарата мы всегда можем быть уверены в его эффективности, поэтому защищенный амоксициллин/клавуланат – один из наиболее часто назначаемых препаратов в нашем стационаре, причем не только благодаря эффективности его применения в терапии большей части заболеваний, но и безопасности использования.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

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.
- Heikkinen 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 издание. М.: Педиатр. 2017. 304 с. /Baranov AA, Tatochenko VK, Bakradze MD. The Febrile Child. Protocols for diagnosis and treatment. 3rd edition. M.: Pediatrician. 2017. 304 p.
- Ababneh MA, Al-Azzam SI, Ababneh R, Rababa'h 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.
- 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.
- Croche Santander B, Campos Alonso E, Sánchez Carrión A, Marcos Fuentes L, Díaz 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. [Epub ahead of print].
- Жукова О.В., Кононова С.В., Конышкина Т.М. Распределение затрат на фармакотерапию острого обструктивного бронхита у детей в условиях реальной клинической практики и с учетом фармакоэкономических исследований. *Фарма-тека*, 2011, 18: 63-67. /Zhukova OV, Kononova SV, Konyshkina TM. Cost allocation of pharmacotherapy for acute obstructive bronchitis in children in real clinical practice and with due regard to pharmacoeconomic studies. *Pharmateca*, 2011, 18: 63-67.
- Таточенко В.К. Антибиотико- и химиотерапия инфекций у детей. М.: ИПК Континент пресс, 2008. С. 253. /Tatochenko VK. Antibiotic and chemotherapy of infections in children. M.: IPK Continent Press, 2008. P. 253.
- 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.
- Kanji K, Saatci 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.
- Ong S, Nakase J, Moran GJ, Karras DJ, Kuehnert MJ, Talan DA, EMERGENCY ID NET Study Group. Antibiotic use for emergency department patients with upper respiratory infections: prescribing practices, patient expectations, and patient satisfaction. *Ann Emerg Med*, 2007 Sep, 50(3): 213-20. Epub 2007 Apr 30.
- 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.
- M Thompson, HD Cohen, TA Vodicka, PS Blair, DI Buckley, C Heneghan, AD Hay. Duration of symptoms of respiratory tract infections in children: systematic review. *BMJ*, 2013, 347. doi: https://doi.org/10.1136/bmj.f7027.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J et al. European Position Paper on Nasal Polyps 2012. *Rhinology*, 2012, 50(Suppl. 23): 1–298.
- Chow AW, Benninger MS, Brook I et al. IDSA Clinical Practice Guideline for Acute Bacterial Rhinosinusitis in Children and Adults. *Clinical Infectious Dis*, 2012, 54(8): e72–e112.
- Hansen JG, Lund E. The association between paranasal computerized tomography scans and symptoms and signs in a general practice population with acute maxillary sinusitis. *Amis*, 2011, 119(1): 44–8.
- Anon JB, Jacobs MR, Poole MD et al. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngology head and neck surgery*, 2004, 130(Suppl. 1): 1–45.
- Лопатин А.С. Назальные деконгестанты: старые препараты и новые формы. Доктор.Ру. 2011, 6 (65): 17–23. /Lopatn AS. Nasal decongestants: old drugs and new forms. Doctor.Ru. 2011, 6 (65): 17–23.
- Рязанцев С.В., Гаращенко Т.А., Гуров А.В., Карнеева О.В., Карпова Е.П., Свистушкин В.М., Абдулкеримов Х.Т., Кошель В.И., Лопатин А.С.,

- Поляков Д.П., Косяков С.Я., Кириченко И.М. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов. Клинические рекомендации. Москва – Санкт-Петербург. 2014. / Ryazantsev SV, Garashchenko TA, Gurov AV, Karneeva OV, Karpova EP, Svistushkin VM, Abdulkrimov KHT, Koshel VI, Lopatin AS, Polyakov DP, Kosyakov SYa, Kirichenko IM. The principles of etiopathogenetic therapy for acute sinusitis. Clinical guidelines. Moscow, Saint Petersburg. 2014
20. Cervera J, Villafuella MA, del Castillo F et al. National Consensus on Acute Otitis Media. *Acta Otorinolaringol Esp*, 2007, 58(6): 225–31.
 21. Янов Ю.К., Рязанцев С.В. Этиопатогенетическая терапия острых средних отитов. *Consilium Medicum*, 2005, 7(7): 290–97. /Yanov YuK, Ryazantsev SV. Etiopathogenetic therapy of acute otitis media. *Consilium Medicum*, 2005, 7 (7): 290–97
 22. Lieberthal AS, Carroll A, EChonmaitree T et al. The Diagnosis and Management of Acute Otitis Media. *Pediatrics*, 2013, 131(3): 1–38.
 23. Casey JR, Pichichero ME. Changes in frequency and pathogens causing acute otitis media in 1995–2003. *Pediatr Infect Dis J*, 2004, 23(9): 824–828.
 24. Карнеева О.В., Поляков Д.П. Современный подход к лечению заболеваний верхних дыхательных путей и среднего уха как мера профилактики тугоухости. *Педиатрическая фармакология*, 2012, 9(1): 30–34. / Karneeva OV, Polyakov DP. Modern approach to the treatment of diseases of the upper respiratory tract and middle ear as a preventive measure of hearing loss. *Pediatricheskaya Farmakologiya*, 2012, 9 (1): 30–34.
 25. Поляков Д.П. Терапия острого среднего отита у детей: эволюция международных клинических рекомендаций. *Фарматека*, 2014, 6: 64–67. /Polyakov DP. Therapy of acute otitis media in children: the evolution of international clinical guidelines. *Pharmateka*, 2014, 6: 64–67.
 26. Takahashi H et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of acute otitis media (AOM) in children in Japan. *Auris Nasus Larynx*, 2012, 39: 1–8.
 27. Forgie S, Zhanel G, Robinson J. Canadian Paediatric Society Infectious Diseases and Immunization Committee, Management of acute otitis media. Abridged version: *Paediatr Child Health*, 2009, 14(7): 457–60.
 28. Поляков Д.П. Принципы антибактериальной терапии стрептококкового тонзиллофарингита. *Вопросы современной педиатрии*, 2014, 13(2): 83–88. Polyakov DP. Principles of antibiotic therapy of streptococcal tonsillopharyngitis. *Voprosy Sovremennoy Pediatrii*, 2014, 13 (2): 83–88
 29. 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): 551–555. doi: 10.1089/mdr.2015.0040. Epub 2015.
 30. 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.
 31. Regoli M, Chiappini E, Bonsignori F, Galli L, de Martino M. Update on the management of acute pharyngitis in children Regoli et al. *Italian Journal of Pediatrics*, 2011, 37: 10.
 32. Espadas Maciá D, Flor Macián EM, Borrás R, Poujois Gisbert S, Muñoz Bonet JI. 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. [Epub ahead of print].
 33. Дарманян А.С. Совершенствование методов диагностики и лечения острых тонзиллитов у детей. Дисс. канд. мед. наук. 2010. / Darmanyan AS. Improving techniques for the diagnosis and treatment of acute tonsillitis in children. Dissertation of PhD in medicine. 2010
 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): 376–383.
 35. Skovbjerg S, Roos K, Olofsson S, Lindh M, Ljung A, Hynsjo 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): 682–689. doi: 10.1089/jir.2014.0123. Epub 2015.
 36. 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): 465–470.
 37. Баранов А.А. (ред.). Руководство по амбулаторно-клинической педиатрии. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. / Baranov AA. (Ed.) Guidelines for outpatient clinical paediatrics. 2nd ed. M.: GEOTAR-Media. 2009
 38. Маянский Н.А., Алябьева Н.М., Иваненко А.М. с соавт. Бактериальная этиология острого среднего отита у детей до 5 лет: роль Streptococcus pneumoniae. *Вопросы диагностики в педиатрии*, 2013, 3: 5–13. / Mayansky NA, Alyabieva NM, Ivanenko AM, et al. Bacterial etiology of acute otitis media in children under-5 years: the role of Streptococcus pneumoniae. *Voprosy Diagnostiki v Pediatrii*, 2013, 3: 5–13.
 39. Pichichero ME, Doern GV, Kuti JL, Nicolau DP. Probability of achieving requisite pharmacodynamic exposure for oral beta-lactam regimens against Haemophilus influenzae in children. *Paediatr Drugs*, 2008, 10(6): 391–397.
 40. Brook I, Gober AE. Failure to eradicate streptococci and beta-lactamase producing bacteria. *Acta Paediatr*, 2008 Feb, 97(2): 193–195. doi: 10.1111/j.1651-2227.2007.00610.x.
 41. Brook I, Gober AE. Frequency of recovery of pathogens from the nasopharynx of children with acute maxillary sinusitis before and after the introduction of vaccination with the 7-valent pneumococcal vaccine. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2007 Apr, 71(4): 575–579. Epub 2007 Jan 30.
 42. Dagan R. Impact of pneumococcal conjugate vaccine on infections caused by antibiotic-resistant Streptococcus pneumoniae. *Clin Microbiol Infect*, 2009 Apr, 15(Suppl 3): 16–20. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.02726.x.
 43. Picazo JJ. Management of antibiotic-resistant Streptococcus pneumoniae infections and the use of pneumococcal conjugate vaccines. *Clin Microbiol Infect*, 2009 Apr, 15(Suppl 3): 4–6. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.02723.x.
 44. Сидоренко С.В., Грудина С.А., Филимонова О.Ю. Резистентность к макролидам и линкозамидам среди Streptococcus pneumoniae и Streptococcus pyogenes в Российской Федерации. *Клинич. фармакология и терапия*, 2008, 17(2): 1–4. /Sidorenko SV, Grudinina SA, Filimonova OYu. Resistance to macrolides and lincosamides among Streptococcus pneumoniae and Streptococcus pyogenes in the Russian Federation. *Klinich. Farmakologiya i Terapiya*, 2008, 17 (2): 1–4.
 45. King LM, Sanchez GV, Bartoces M, Hicks LA, Fleming-Dutra KE. Antibiotic Therapy Duration in US Adults With Sinusitis. *JAMA Intern Med*, 2018 Mar 26. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.0407. [Epub ahead of print].
 46. Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К., Полякова А.С., Чашина И.Л., Хохлова Т.А., Гадлиа Д.Д., Рогова О.А. Низкая эффективность антибиотиков, назначаемых амбулаторно детям с пневмонией и острым средним отитом, как следствие несоблюдения клинических рекомендаций. *Педиатрическая фармакология*, 2016, 13(5): 425–430. doi: 10.15690/pf.v13i5.1636. 46. / Bakradze MD, Tatochenko VK, Polyakova AS, Chashchina IL, Khokhlova TA, Gadliya DD, Rogova OA. Low efficacy of antibiotics prescribed on an outpatient basis for children with pneumonia and acute otitis media, as a result of non-compliance with clinical guidelines. *Pediatricheskaya Farmakologiya*, 2016, 13 (5): 425–430. doi: 10.15690 / pf.v13i5.1636.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Полякова Анастасия Сергеевна – к.м.н., врач-педиатр отделения диагностики и восстановительного лечения ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» (НМИЦЗД) Минздрава России, доцент кафедры факультетской педиатрии ПФ ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Бакрадзе Майя Джамаловна – д.м.н., заведующая отделением диагностики и восстановительного лечения, врач-педиатр-инфекционист ФГАУ НМИЦЗД Минздрава России, Москва, Российской Федерации, профессор кафедры факультетской педиатрии ПФ ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Таточенко Владимир Кириллович – д.м.н., профессор, советник директора ФГАУ НМИЦЗД Минздрава России, Москва, Россия

Чашина Ирина Леонидовна – врач-педиатр отделения диагностики и восстановительного лечения ФГАУ НМИЦЗД Минздрава России, Москва, Россия

СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ОРВИ

В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В статье рассматриваются актуальные вопросы симптоматического лечения ОРВИ в детском возрасте, необходимость назначения антипиретиков и рациональность использования комбинированных препаратов с учетом катарального синдрома.

Ключевые слова: ОРВИ, дети, лихорадка, антипиретики.

N.E. BOIKOVA, T.I. GARASHCHENKO

Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of the Russian Federation, Moscow

SYMPTOMATIC MANAGEMENT OF ARVI IN PAEDIATRIC PRACTICE

The article discusses topical issues of symptomatic management of acute respiratory viral infections at an early age, the need for antipyretics and the rationality of using combination drugs with due regard to the catarrhal syndrome.

Keywords: ARVI, children, fever, antipyretics.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) – целая группа заболеваний, похожих по своим признакам, характеризующаяся поражением, в подавляющем большинстве случаев, органов дыхания. Основной путь передачи респираторного вируса – воздушно-капельный. В процессе развития вирусное заболевание может осложняться бактериальной инфекцией – от риносинусита до пневмонии. Основные симптомы ОРВИ – повышение температуры, насморк, кашель, чихание, головная боль, боль в горле, глазных яблоках, отечность слизистых, рвота, жидкий стул, ощущение разбитости и др.

ОРВИ является самым распространенным инфекционным заболеванием в развитых странах: в среднем за год взрослый болеет ОРВИ не реже 2–3 раз, ребенок – 6–10 раз. Известны отдельные случаи, когда клинических симптомов заболевания не возникает [1].

В развитии ОРВИ отмечают острое начало, которое проявляется двумя основными синдромами – катаральным и интоксикационным.

Катаральный синдром характеризуется насморком, чиханием, слезотечением, кашлем, болезненностью в горле, болью при глотании.

Данные признаки ОРВИ у детей становятся показанием к началу терапевтического воздействия.

При отсутствии катарального синдрома или неадекватной терапии, что приводит к дальнейшему развитию процесса, появляются признаки интоксикации вследствие выделения возбудителем в кровь продуктов своей жизнедеятельности.

В интоксикационном синдроме отмечают нарушения со стороны нервной системы – слабость, апатию, утомляемость, жар, головную боль, боль в глазах, мышечную боль; со стороны органов желудочно-кишечного тракта – снижение аппетита, тошноту, рвоту, жидкий стул; поражение иммунной системы – увеличение региональных лимфоузлов.

В России лихорадка у детей наиболее часто встречается при инфекционных заболеваниях, особенно при ОРВИ. Большинство детей с ОРВИ лечатся на дому, неред-

ко родители прибегают к самолечению с использованием безрецептурных анальгетиков [2].

Лихорадка – неспецифическая защитная реакция человека, которая выработана в процессе эволюции, представляет собой ответ организма на болезнь или другое повреждение, которое характеризуется повышением температуры организма [3, 4].

При лихорадке все возможные механизмы терморегуляции направлены на усиленный нагрев тела за счет возрастания теплопродукции и ограничения теплоотдачи для удаления повреждающего агента.

Повышение температуры тела является необходимой ответной защитной реакцией организма, активирующей иммунную систему, усиливающей фагоцитоз, стимулирующей образование интерферона, выработку антител, что приводит к подавлению размножения многих вирусов и бактерий.

Лихорадочный процесс обычно протекает в три стадии. В первой стадии температура тела повышается, во второй она сохраняется некоторое время на повышенном уровне, в третьей температура снижается до исходного уровня.

После того как в первой стадии лихорадки температура поднялась на определенный уровень, она остается такой в течение некоторого времени (дни, часы). Так как при этом увеличивается теплоотдача, то дальнейшего повышения температуры не происходит. Включение теплоотдачи происходит благодаря расширению периферических сосудов, бледность кожи сменяется ее гиперемией, появляется чувство жара. После прекращения действия пирогенов центр терморегуляции приходит в прежнее состояние, установочная точка температуры опускается до нормального уровня. Накопившееся в организме тепло выводится за счет расширения кожных сосудов, обильного потоотделения и частого дыхания. Снижение температуры может быть постепенным, литическим (несколько суток) или быстрым, критическим (несколько часов). В последнем случае оно сопровождается резким расширением сосудов, а если это сочетается с интоксикацией, то может возникнуть опасный для жизни коллапс.

Лихорадка у детей в большинстве случаев является защитной реакцией. При повышении температуры тела многие вирусы и бактерии прекращают размножаться или погибают, значительно активизируется их фагоцитоз, стимулируется выработка антител, образование интерферона и других цитокинов. У большинства детей умеренная лихорадка (до 38,5 °С) не вызывает серьезного дискомфорта. Поэтому, учитывая физиологическую роль лихорадки, не всегда целесообразно добиваться полной нормализации температуры. Если ребенок, несмотря на лихорадку, остается активным, то назначение жаропонижающих будет преждевременным – в этом случае необходимо дальнейшее наблюдение за развитием заболевания.

РУТИННЫЕ ЛЕЧЕБНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Общие вспомогательные терапевтические меры при детской лихорадке включают в себя:

- обеспечение постельного режима (при температуре у ребенка выше 38–38,5 °С, сопровождающейся плохим общим самочувствием);
- обильное питье для увеличения потоотделения с целью повышения теплоотдачи (отвар шиповника, подслащенный чай, компот);
- предоставление пищи в зависимости от аппетита (предпочтение отдается углеводсодержащим продуктам);
- регулярный контроль опорожнения кишечника (использование очистительных клизм);
- прием ребенком аскорбиновой кислоты (с возможностью увеличения возрастной нормы в 1,5–2 раза).

На всех этапах лечения родителям необходимо помнить о том, что ребенок должен получать много жидкости (питье должно быть теплым или горячим), проветривать помещение, в котором пребывает пациент, следить за влажностью воздуха в помещении, температурой и чистотой.

Повышение температуры тела является необходимой ответной защитной реакцией организма, активирующей иммунную систему, усиливающей фагоцитоз, стимулирующей образование интерферона, выработку антител, что приводит к подавлению размножения многих вирусов и бактерий

Лихорадочные состояния у детей являются главной причиной вызова педиатра на дом и назначения жаропонижающих средств. Основной причиной лихорадки у детей являются инфекционные заболевания. По данным официальной статистики, детская заболеваемость ОРВИ может превышать 14 млн, гриппом – 2 млн, краснухой – более 500 тыс. человек в год. В США до 30% всех обращений к врачу связано с кратковременными лихорадочными состояниями у детей. Эти факты подчеркивают актуальность рационального применения антипиретиков у детей и важность проблемы их безопасности [5, 6].

Необходимо помнить, что в основу действия нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) входят

кроме жаропонижающих, противовоспалительные и обезболивающие эффекты разной степени активности, и потому выбирать анальгезирующие и противовоспалительные препараты для детей из этой группы, именно для снижения повышенной температуры, следует внимательно и осторожно. Например, детям до 12 лет не стоит назначать лекарственные средства, включающие активный ингредиент нимесулид (Нимулид, Нимесил, Немулес, Нимид), а также комбинированные лечебные препараты с двумя или более действующими веществами (Брустан, Ибуклин, Доларен).

Механизм действия жаропонижающих средств обусловлен их влиянием на синтез простагландинов. Простагландины группы Е, увеличивая концентрацию цАМФ в гипоталамусе, способствуют повышенному поступлению кальция в клетки и их активации. В результате увеличивается теплопродукция и снижается теплоотдача за счет стимуляции сосудодвигательного центра и сужения периферических сосудов. Ингибируя синтез простагландинов группы Е, антипиретики тормозят его активирующее влияние на образование цАМФ, что приводит к уменьшению теплопродукции и увеличению теплоотдачи. Кроме того, действие указанных препаратов частично определяется их ингибирующим влиянием на синтез эндогенных пирогенов в полиморфноядерных фагоцитах, моноцитах и ретикулоцитах.

Целью назначения жаропонижающих препаратов детям является не только профилактика вышеуказанных осложнений и обезвоживания, но и снижение дискомфорта, связанного с лихорадкой [9, 10]. Причем некоторые эксперты считают устранение дискомфорта основной целью лечения лихорадки в педиатрии [11].

В ходе опросов среди педиатров России было установлено, что во многих случаях антипиретики назначаются необоснованно, причем нередко даже при субфебрильной температуре. Это противоречит рекомендациям ВОЗ по лечению лихорадки при острых респираторных инфекциях у детей и назначению жаропонижающих средств в тех случаях, когда аксиллярная (т. е. измеренная в подмышечной области) температура у ребенка превышает 38,5 °С. Лихорадка носит защитный характер, поэтому добиваться нормализации температуры не всегда целесообразно.

Анализ ситуации показывает, что жаропонижающие средства назначаются, как правило, чаще, чем необходимо. Следует отметить, что одной из субъективных причин частого назначения врачами антипиретических средств является воздействие на симптомы болезни с целью уменьшения тревоги родителей.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ по лечению лихорадки при острых респираторных инфекциях у детей, жаропонижающие средства следует назначать тогда, когда аксиллярная температура у ребенка превышает 38,5 °С.

Лихорадка может быть опасной у детей с ОРВИ в следующих случаях:

- при наличии тяжелого легочного или сердечно-сосудистого заболевания, тяжелой пневмонии или умственной недостаточности, течение которых может ухудшиться при лихорадке;

- при очень высокой лихорадке (более 41 °С), которая может привести к повреждению нервной системы;
- у детей до 5 лет, особенно между 6 мес. и 3 годами, когда имеется риск развития фебрильных судорог. Сюда же можно отнести детей первых 2 месяцев жизни, которые хуже переносят лихорадку, чем дети старшего возраста.

В основу действия нестероидных противовоспалительных средств входят кроме жаропонижающих, противовоспалительные и обезболивающие эффекты разной степени активности, и потому выбирать анальгезирующие и противовоспалительные препараты для детей из этой группы, именно для снижения повышенной температуры, следует внимательно и осторожно

В связи с этим, если у ребенка имеются хронические заболевания легких, сердца, нервной системы, ранее отмечались судороги, если его возраст – до 2 мес., то жаропонижающие средства назначаются уже при температуре 38 °С. В остальных случаях жаропонижающие препараты следует назначать детям только тогда, когда лихорадка превышает допустимый оптимум самочувствия ребенка на фоне умеренной лихорадки [7].

Вопрос о применении антипиретика при лихорадке у ребенка должен решаться индивидуально.

Среди препаратов с анальгезирующим и жаропонижающим действием наиболее хорошо изученными в педиатрии являются ибупрофен и парацетамол. Эти препараты рекомендует ВОЗ, они являются единственными представителями своей группы, разрешенными для безрецептурного применения при лихорадке и боли у детей в большинстве экономически развитых стран, включая Российскую Федерацию. Парацетамол и ибупрофен могут назначаться детям с первых месяцев жизни как в стационаре, так и в домашних условиях. Использование других неопиоидных анальгетиков и НПВС в педиатрии ограничено как в связи с недостатком данных об эффективности у этой категории пациентов, так и в связи с риском развития серьезных побочных эффектов. Некоторые НПВС разрешены только для рецептурного отпуска при лечении артритов у детей и подростков.

В основе критериев выбора препарата против жара должны лежать в первую очередь безопасность (отсутствие противопоказаний, аллергии, минимальные побочные эффекты) и высокая эффективность (сильное, быстрое и продолжительное по времени действие, сбивающее температуру и снижающее прочие симптомы лихорадки), а не его популярность и цена.

Жаропонижающие средства (антипиретики) из группы НПВС являются наиболее часто приобретаемыми и используемыми лечебными препаратами для терапии как взрослых пациентов, так и детей. Данному обстоятельству способствуют зачастую ошибочное представление многих людей об опасности высокой температуры, а также доступность в аптеках лекарств из этой группы, продаю-

щихся без рецепта. Согласно данным опроса, около 90% педиатров в качестве антипиретика рекомендуют парацетамол, что согласуется с рекомендациями ВОЗ, которые свидетельствуют о том, что парацетамол и парацетамол-содержащие препараты являются средством выбора для симптоматического лечения лихорадки у детей. Парацетамол действует так же эффективно, как и НПВС, такие как ацетилсалициловая кислота (АСК) и ибупрофен, однако он не вызывает повреждения слизистой оболочки желудка и многих других побочных эффектов. При этом родителям всегда необходимо рекомендовать строго следовать инструкции по применению препарата [8, 9].

Вместе с тем большое количество педиатров продолжают неоправданно широко применять ацетилсалициловую кислоту (аспирин) и метамизол (анальгин). Это противоречит современным данным о высоком риске тяжелых осложнений вследствие применения указанных препаратов и общемировой тенденции к ограничению использования ацетилсалициловой кислоты и метамизола у детей. Аспирин может вызвать развитие синдрома Рея, летальность при котором превышает 50%, метамизол – анафилактический шок и агранулоцитоз со смертельным исходом (табл. 1). Поэтому эти препараты следует назначать в случаях, когда другое лечение неэффективно, и тщательно отслеживать возможные побочные эффекты [10–12].

С учетом наличия лихорадки и признаков катарального синдрома при ОРВИ у детей целесообразно назначение комбинированных препаратов для купирования основных симптомов ОРВИ.

Одним из современных комбинированных препаратов, предназначенных для симптоматического лечения ОРВИ у детей с 6-летнего возраста, является Фервекс [13–15].

Фервекс – это лекарственный препарат для симптоматического лечения ОРЗ. При этом не имеет значения, какой возбудитель является причиной заболевания – Фервекс в любом случае облегчит состояние больного. Препарат оказывает жаропонижающее, анальгезирующее, сосудосуживающее, антигистаминное, седативное, противокашлевое и бронходилатирующее действие. Фервекс купирует основные симптомы ОРЗ: жар, головную боль, боли в горле, мышцах и суставах, уменьшает отечность слизистой оболочки полости носа. После приема препарата снижается

Таблица. Относительный риск развития побочных реакций на различные препараты по данным обзора нескольких эпидемиологических исследований (Martinez C., Weidman E., 1995)

Препарат	Агранулоцитоз	Анафилаксия	ЖК-кровотечение
Метамизол	16,0	3,6	1,6
Парацетамол	1,2	1,9	1,1
Ацетилсалициловая кислота	2,0	3,6	3,7
Диклофенак	1,0	6,5	4,2
Индометацин	6,6	-	7,2

температура, уменьшаются воспаление и боль в горле, восстанавливается носовое дыхание. Непосредственно на причину ОРЗ препарат не воздействует.

Выпускается Фервекс в пакетиках в виде порошка для приготовления раствора для приема внутрь международной фармацевтической компанией «Санофри». Механизм действия препарата определяется его составом. В состав входят парацетамол, фенирамин и аскорбиновая кислота. Парацетамол, входящий в состав Фервекса, представляет собой анальгетик, который обладает жаропонижающим и анальгетическим действием, связанным с его влиянием на центр терморегуляции гипоталамуса. Вещество способствует устранению головных болей и понижает повышенную температуру тела. Витамин С (аскорбиновая кислота) принимает участие в регуляции окислительно-восстановительных процессов, свертываемости крови, углеводного обмена, регенерации кожи. Вещество укрепляет стенки кровеносных сосудов, что препятствует пропотеванию жидкой части крови в окружающие ткани, уменьшает проявления отека и насморка. Участвует в синтезе проколлагена и коллагена, нормализует проницаемость капилляров, усиливает сопротивляемость организма за счет стимуляции нервной системы. Фенирамин является блокатором гистаминовых H_1 -рецепторов. Он препятствует появлению гистамина в очаге воспаления. Так как именно гистамин вызывает отек тканей и появление выделений из носа, уменьшаются заложенность носа, насморк и другие неприятные симптомы.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ по лечению лихорадки при острых респираторных инфекциях у детей, жаропонижающие средства следует назначать тогда, когда аксилярная температура у ребенка превышает 38,5 °C

Детский Фервекс представляет собой порошок с бананово-карамельным вкусом и имеет состав, аналогичный составу Фервекса для взрослых, но дозировки входящих в него компонентов – в 2 раза ниже. Применяют детский вариант при ОРЗ и простудах у детей старше 6 лет. После 15 лет назначается препарат для взрослых. В соответствии с инструкцией Фервекс для детей принимают, предварительно растворив содержимое пакетика в стакане воды. Начало действия – через 20–30 мин, длительность – 4–4,5 ч.

Дозируют Фервекс для детей в зависимости от возраста ребенка: с 6 до 10 лет – 1 пакетик 2 р/сут; с 10 до 12 лет – 1 пакетик 3 р/сут; с 12 до 15 лет – 1 пакетик 4 р/сут. Так же, как и взрослым, Фервекс детям нельзя давать более 5 дней подряд. Препарат требует точного соблюдения дозировок, указанных в инструкции, т. к. возможны передозировки. Передозировка проявляется отсутствием аппетита у ребенка, тошнотой, рвотой, болями в животе, бледностью, холодным потом, вялостью, нарушением функции печени. Длительность лечения при применении Фервекса в качестве анальгезирующего средства должна составлять не более 5 сут, в качестве жаропонижающего – не более 3 сут. Препарат Фервекс не содержит саха-

ра, что делает возможным его назначение людям, страдающим сахарным диабетом.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент К., 6 лет 3 мес., на приеме у педиатра с жалобами на слабость, повышение температуры до 38,5 °C, затруднение носового дыхания, слизистое отделяемое из обеих половин носа. Со слов матери пациента, данные жалобы беспокоят его вторые сутки, состояние развилось на фоне переохлаждения. В анамнезе частые простудные заболевания. Лечение 0,05% оксиметазолином, температура сохраняется.

При осмотре полости носа слизистая отечна и гипертрофирована, выделения слизистые умеренные, носовая перегородка по средней линии, пальпация и перкуссия проекции ОНП безболезненны. В ротоглотке слизистая задней стенки глотки гипертрофирована, небные миндалины 2 ст. Глоточная миндалина 1 ст., умеренно отечна, стекание слизи по задней стенке глотки, устья слуховых труб свободны. Подчелюстные лимфатические узлы увеличены с двух сторон незначительно, при пальпации малоболезненны, подвижны.

В общем анализе крови: эритроциты (млн) – 4,1; гемоглобин (г/л) – 126; тромбоциты (тыс.) – 175; лейкоциты (тыс.) – 9; п/я (%) – 4; с/я (%) – 52; лимфоциты (%) – 39; моноциты (%) – 3; эозинофилы (%) – 2; СОЭ (мм/ч) – 12.

На основании клинической картины заболевания и данных лабораторных исследований пациенту установлен диагноз: ОРВИ. Острый вирусный ринофарингит. Синдром постназального затека.

Пациенту назначен комбинированный препарат, содержащий антипиретик, антигистаминный компонент и аскорбиновую кислоту (Фервекс), топический деконгестант оксиметазолин 0,05%. На фоне проводимой терапии отмечено значительное улучшение состояния пациента – нормализация температуры через 2 дня, при осмотре через 5 дней симптомы ОРВИ полностью купированы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, лечение ОРВИ у детей предполагает назначение комплексных препаратов, содержащих антипиретик для купирования лихорадки, антигистаминный компонент для уменьшения катарального синдрома и витамин С (принимает участие в регуляции окислительно-восстановительных процессов, свертываемости крови, углеводного обмена, регенерации кожи, укрепляет стенки кровеносных сосудов, что препятствует пропотеванию жидкой части крови в окружающие ткани, уменьшает проявления отека и насморка, усиливает сопротивляемость организма за счет стимуляции нервной системы). Следует помнить, что все комплексные препараты должны использоваться строго по показаниям, с учетом возраста ребенка и превалирования тех или иных симптомов.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острой респираторной вирусной инфекцией. Под ред. А.А. Баранова. М., 2016. 16 с. /Clinical guidelines for medical care of children with acute respiratory viral infection. Under the editorship of Baranova AA. M., 2016. 16 p.
2. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Творогова Т.М. Лихорадка у детей. Дифференциальная диагностика и терапевтическая тактика. М., 2006, 58 с. /Korovina NA, Zakharova IN, Zaplatnikov AL, Tvorogova TM. Fever in children. Differential diagnosis and therapeutic tactics. M., 2006, 58 p.
3. Клинические рекомендации (протокол) по оказанию скорой медицинской помощи при острой лихорадке у детей. Под ред. А.А. Баранова. М., 2015. 9 с. /Clinical guidelines (protocol) for emergency medical care of children with acute fever. Under the editorship of Baranova AA. M., 2015. 9 p.
4. Лихорадочные синдромы у детей: рекомендации по диагностике и лечению. Под об. ред. А.А. Баранова, В.К. Таточенко, М.Д. Бакрадзе. М.: Союз педиатров России, 2011. 211 с. /Feverish syndromes in children: guidelines for the diagnosis and treatment. Under the editorship of Baranova AA, Tatochenko VK, Bakradze MD. Moscow: Union of Pediatricians of Russia, 2011. 211 p.
5. Шайтор В.М. Скорая и неотложная медицинская помощь детям на догоспитальном этапе: Краткое руководство для врачей. СПб.: Мединформ, 2013:72-77. /Shaytor VM. Emergency and urgent medical care at the pre-admission stage to children: A short guide for practitioners. Spb.: Medinform, 2013: 72-77.
6. The management of Fever in young children with acute respiratory infections, in developing countries. World Health Organization, 1993.
7. Таточенко В.К. Жаропонижающие средства в педиатрии. РМЖ, 2000, 1. /Tatochenko VK. Antipyretics in pediatrics. RMJ, 2000, 1.
8. Таточенко В.К., Учайкин В.Ф. Лихорадка. Педиатрическая фармакология, 2006, 3: 43-44. /Tatochenko VK, Uchaikin VF. Fever. *Pediatriceskaya Farmakologiya*, 2006, 3: 43-44.
9. Geppe NA. К вопросу об использовании антипиретиков у детей. Клиническая фармакология и терапия, 2000, 5: 52-55. /Geppe NA. Revisiting the use of antipyretics in children. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*, 2000, 5: 52-55.
10. Бабахаян Р.В., Бородавко В.К., Фисенко Ц.П. Отравления безрецептурными ненаркотическими анальгетиками. Ремеდიум, 1999, 7-8. /Babakhayan RV, Borodavko VK, Fisenko TsP. Poisoning by over-the-counter non-narcotic analgesics. *Remedium*, 1999, 7-8.
11. Ивашкин В.Т., Фисенко В.П., Шептулин А.А. Актуальные вопросы безопасности ненаркотических анальгетиков. Клиническая фармакология и терапия, 1999, 5. /Ivashkin VT, Fisenko VP, Sheptulin AA. Topical safety issues of non-narcotic analgesics. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*, 1999, 5.
12. Шухов В.С., Харнер Дж. Метамизол и метамизол-содержащие препараты. Клиническая фармакология и терапия, 2000, 1. /Shukhov VS, Harper J. Metamizol and metamizole-containing drugs. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*, 2000, 1.
13. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 1: CD000980.
14. Little P, Moore M, Kelly J et al. Ibuprofen, paracetamol, and steam for patients with respiratory tract infections in primary care: pragmatic randomised factorial trial. *BMJ*, 2013, 347: f6041.
15. De Sutter AI, Saraswat A, van Driel ML. Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 10.1002/14651858.CD009345.pub2.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Бойкова Натэлла Эрнестовна – к.м.н., ученый секретарь диссертационного совета при ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России», г. Москва

Гарашенко Татьяна Ильинична – д.м.н., профессор, врач-оториноларинголог, ученый секретарь ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России», г. Москва



АМБУЛАТОРНАЯ ХИРУРГИЯ

СТАЦИОНАРОЗАМЕЩАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ

ИНФОРМАЦИОННОЕ
И НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ
ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ, РАБОТАЮЩИХ
В СЕКТОРЕ АМБУЛАТОРНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ



Журнал отличается
четкая практическая
направленность и
наглядность в описании
новых (рациональных)
методик лечения

- Определение стандартов оказания специализированной и квалифицированной хирургической помощи в амбулаторно-поликлинических условиях.
- Освещение вопросов анестезиологического пособия при выполнении оперативных вмешательств в условиях дневных (однодневных) хирургических стационаров.
- Рассматриваются проблемы лицензирования и аккредитации хирургических подразделений и формирований амбулаторно-поликлинического звена.
- Вопросы интеграции медицинских вузов и НИИ и практического здравоохранения, в том числе с целью подготовки кадров для центров амбулаторной и специализированной хирургии.

Реклама

www.a-surgeon.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

РАЦИОНАЛЬНАЯ ЖАРОПОНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОРВИ У ДЕТЕЙ

В статье представлены данные об особенностях клинической картины ОРВИ у детей: описание лихорадочного синдрома как одного из ведущих симптомов при данных инфекциях, применение Панадола как препарата выбора при проведении антипиретической терапии у детей.

Ключевые слова: дети, острые респираторные вирусные инфекции, лихорадка, Панадол.

V.K. KOTLUKOV, T.V. KAZYUKOVA, N.V. ANTIPOVA

Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU) of the Ministry of Health, Moscow

RATIONAL ANTIPYRETIC THERAPY OF ARVI IN CHILDREN

The article presents data on the clinical features of ARVI in children: description of the febrile syndrome as one of the leading symptoms in these infections, the use of Panadol as the drug of choice during the anti-pyretic therapy in children.

Keywords: children, acute respiratory viral infections, fever, Panadol.

По данным ВОЗ, ежегодно острыми респираторными вирусными инфекциями болеет каждый третий житель планеты [1]. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) в последние годы не теряют своей актуальности, и определяющая роль по-прежнему отводится дальнейшему совершенствованию лечебных и профилактических мероприятий. ОРВИ – это группа инфекционных заболеваний респираторного тракта, имеющих различную вирусную этиологию, но сходные эпидемиологические характеристики, механизмы развития и клинические проявления. Возбудителями, как правило, являются РНК- и ДНК-содержащие вирусы. В клинической картине ОРВИ принято различать ряд типичных симптомов и синдромов. Синдром общей интоксикации: астеновегетативные расстройства (головная боль, слабость, анорексия, рвота) и лихорадка. Продолжительность синдрома общей интоксикации при неосложненном течении ОРВИ чаще всего не превышает 5 дней. Респираторный синдром с признаками поражения дыхательных путей (ринита, ринофарингита, фарингита, ларингита, трахеита, бронхита). В некоторых случаях возможно развитие обструкции нижних ДП (обструктивный бронхит, бронхиолит), при которых возникают экспираторная одышка, тахипноэ, шумное, свистящее дыхание, при аускультации – сухие свистящие и влажные разнокалиберные хрипы, при перкуссии – коробочный оттенок легочного звука. Тяжесть состояния пациента определяется выраженностью дыхательной недостаточности. Лимфопролиферативный синдром. Синдром характеризуется умеренным увеличением лимфатических узлов (шейных, паратрахеальных, бронхиальных, редко – других групп), размеров печени и селезенки, что характерно для аденовирусной инфекции. Геморрагический (тромбогеморрагический) синдром обусловлен преимущественно поражением сосудистой стенки и проявляется повышенной кровоточивостью (кровотечения из слизистых оболочек), геморрагической (петехиальной) сыпью на коже. Развивается чаще всего при гриппе.

Большинство ОРВИ начинаются остро. Инкубационный период продолжается 1–2 дня. На тяжесть заболевания влияют сопутствующие заболевания, возраст, контактировал ли больной с данным типом вируса ранее. При наличии разнообразных этиологических факторов ОРВИ в детском возрасте, как было указано выше, достаточно распространенным и наиболее часто встречающимся клиническим симптомом является лихорадка. Вызывая беспокойство родителей состоянием ребенка, лихорадочный синдром является основной причиной обращений за неотложной медицинской помощью. В типичных случаях при острых инфекционных заболеваниях наиболее благоприятной температурной реакцией является умеренное повышение температуры тела (до 38–39,9 °C), тогда как отсутствие ее, субфебрилитет (37–37,9 °C) или гиперпирексия (41 °C и выше) свидетельствуют о сниженной реактивности организма или тяжести заболевания. При типичном развитии лихорадочной реакции вечерняя температура тела (в 17–20 ч) превышает утреннюю (в 4–6 ч) в пределах 1 °C.

При различной этиологии ОРВИ лихорадочные реакции могут протекать по-разному, что находит отражение в типах температурных кривых. В клинической практике обычно различают следующие типы лихорадки [2]:

1. Монотонный тип – при малом диапазоне колебаний между утренней и вечерней температурой тела.
2. Ремиттирующий тип – утренняя температура тела выше нормы, но к вечеру – значительное ее повышение.
3. Интермиттирующий тип – утром температура тела нормальная, но к вечеру она значительно повышается.
4. Инверсный тип – обратные соотношения: утренняя температура тела выше вечерней.
5. Атипичная лихорадка – отсутствие закономерных изменений температуры тела.
6. Возвратный тип – чередование периодов пирексии и апирекции с их длительностью от 24 ч до нескольких суток.

При этом разные типы лихорадки во время болезни могут чередоваться или переходить один тип в другой.

Лихорадка является неспецифической защитно-приспособительной реакцией организма человека, вырабатанной в процессе эволюции, и представляет собой организованный и координированный ответ на болезнь или иное повреждение, который характеризуется терморегуляторным повышением температуры внутренней среды больного. При этом происходит усиление противоинфекционного иммунитета, увеличение антигипоксической резистентности организма за счет сопровождающего лихорадку стресса; ускорение фагоцитоза и образование иммуноглобулинов; синтез интерферонов и интерлейкинов, стимулирующих цитотоксические и другие защитные функции макрофагов, лимфоцитов и гранулоцитов, активизирует окислительную нейтрализацию токсинов [3]. В то же время эти защитно-приспособительные механизмы могут приводить к развитию целого ряда осложнений, например кетоацидоза, судорог, аритмий, коллапса, снижению умственной активности; эмбриопатии (при лихорадке у беременных). Патологическим вариантом лихорадки является гипертермический синдром, при котором повышение температуры сопровождается значительными нарушениями микроциркуляции, метаболическими расстройствами и нарастающей полиорганной недостаточностью. При наличии у больного неблагоприятного преморбидного фона лихорадка при ОРВИ может быть опасной в следующих случаях: тяжелые легочные или сердечно-сосудистые заболевания, поражение ЦНС, умственная недостаточность; температура более 41 °С; у детей первых 2 месяцев жизни; у детей до 5 лет, особенно от 6 месяцев до 3 лет, когда может наблюдаться риск развития фебрильных судорог [3, 4].

Существует неоднозначное отношение врачей к срокам начала купирования лихорадки. В этом вопросе необходима гибкая врачебная тактика: в частности, недопустим как необоснованный отказ от введения антипиретиков, так и подавление лихорадки в начале любого заболевания. Чтобы понять процессы, происходящие в организме лихорадящего ребенка, выбрать правильное тактическое решение и определить объем помощи на догоспитальном этапе, необходимо знать клиническую патофизиологию лихорадочного процесса.

Температурный гомеостаз основывается на динамическом равновесии скорости теплопродукции и скорости теплоотдачи. Теплопродукция меняется в зависимости от мышечной работы и интенсивности метаболизма в органах теплового ядра. Теплоотдача складывается как сумма потерь тепла через термооболочку несколькими путями: конвекцией, кондукцией, испарительной и радиационной теплоотдачей.

Система центрального контроля температуры тела является самой эффективной из всех регуляторных систем, основанных на принципе обратной связи. Терморегуляторные центры расположены в гипоталамусе. Преоптическая область переднего гипоталамуса содержит термочувствительные серотонинергические

нейроны (термосенсоры), реагирующие на температуру омывающей их крови. Большая их часть возбуждается теплом, некоторые – холодом. Холодовые нейроны имеются, кроме гипоталамуса, в перегородке и ретикулярной формации среднего мозга. В заднем гипоталамусе, возле сосцевидных тел, находятся норадренергические нейроны, принимающие информацию от периферических термосенсоров о температуре кожи и некоторых внутренних органов. На периферии в коже находятся в основном холодовые рецепторы. Периферические внутриорганные терморецепторы также в основном холодовые. Центры переднего гипоталамуса, чувствительные к температуре крови, контролируют эффекторные механизмы теплоотдачи; центры заднего гипоталамуса, принимающие периферическую термосенсорную информацию, контролируют теплопродукцию. В преоптической части переднего гипоталамуса имеются скопления холинергических нейронов – генераторов стандартного сигнала сравнения для термосенсоров. Над ними расположен сосудистый орган концевой пластинки, в области которого гематоэнцефалический барьер высокопроницаем. Именно через это окно цитокины и другие регуляторы могут вмешиваться в температурный контроль и влиять на положение «установочной точки» температурного гомеостаза – температуру самого гипоталамуса (приблизительно 37,1 °С), при которой теплопродукция и теплоотдача в организме уравновешены.

Эффекторные влияния на теплопродукцию осуществляются гипоталамусом через управление сократительным термогенезом (мышечная дрожь и другие формы мышечной активности) и несократительным термогенезом (интенсификация метаболизма за счет симпатoadреналовой реакции и гиперфункции щитовидной железы) [5–7].

В типичных случаях при острых инфекционных заболеваниях наиболее благоприятной температурной реакцией является умеренное повышение температуры тела (до 38–39,9 °С), тогда как отсутствие ее, субфебрилитет (37–37,9 °С) или гиперпирексия (41 °С и выше) свидетельствуют о сниженной реактивности организма или тяжести заболевания

Известно, что в ответ на действие пирогенов в организме возникает стимуляция выработки цитокинов (интерлейкин-1β и ИЛ-6, туморнекротизирующий фактор α, β-интерферон и интерферон-γ). Стимулированные лейкоциты и другие клетки продуцируют липиды, которые также служат эндогенными пирогенами, один из наиболее изученных – простагландин E2. Поэтому считается, что оптимальным выбором медикаментозного лечения лихорадки у детей является назначение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), которые ингибируют циклооксигеназу (ЦОГ) – фермент, ответственный за синтез простагландинов [8].

При анализе температурной реакции очень важно не только оценить величину ее подъема, продолжительность

и суточные колебания, но и сопоставить эти параметры с состоянием ребенка и клиническими проявлениями заболевания. Это существенно облегчает диагностический поиск, позволяет выбрать правильную тактику лечения и наблюдения за пациентом, что в конечном итоге и определяет прогноз заболевания.

Особое внимание следует обратить на клинические признаки соответствия процессов теплоотдачи повышенному уровню теплопродукции, так как в зависимости от индивидуальных особенностей и фоновых состояний лихорадка, даже при одинаковом уровне гипертермии, у детей может протекать по-разному. Так, если при повышении температуры тела теплоотдача соответствует теплопродукции, то это свидетельствует об адекватном течении лихорадки. Клинически это проявляется нормальным поведением и самочувствием ребенка, розовой или умеренно гиперемизированной кожей, влажной и теплой на ощупь («розовая» лихорадка). Данное течение лихорадки считается прогностически благоприятным, и применение жаропонижающих средств в данном случае может не потребоваться. Если при повышении температуры тела теплоотдача существенно меньше теплопродукции, то лихорадка может приобретать неадекватное течение. Клинически при этом отмечаются нарушение состояния и самочувствия ребенка, сохраняющийся озноб, бледность кожных покровов, акроцианоз, холодные стопы и ладони («бледная» лихорадка). Эти клинические проявления свидетельствуют о патологическом течении лихорадки и являются прогностически неблагоприятными, что диктует необходимость назначения жаропонижающих средств, а в некоторых случаях и оказания неотложной помощи.

Для купирования лихорадки у детей чаще всего используются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). За последние 30 лет количество НПВС значительно возросло, и в настоящее время данная группа насчитывает большое число препаратов, отличающихся по особенностям действия и применения. НПВС классифицируются в зависимости от выраженности противовоспалительной активности и химической структуры. В первую группу включены препараты с выраженным противовоспалительным действием. НПВС второй группы, оказывающие слабый противовоспалительный эффект, часто обозначаются терминами «ненаркотические анальгетики» или «анальгетики-антипиретики» [9]. К НПВС с выраженной противовоспалительной активностью относятся: ацетилсалициловая кислота (аспирин), фенилбутазон, индометацин, диклофенак, пироксикам, ибупрофен и др. К НПВС со слабой противовоспалительной активностью: метамизол (дипирон), фенацетин, парацетамол (ацетаминофен) и др. Существуют комбинированные препараты: саридон, цитрамон П, реопирин, баралгин и др. Всего НПВС насчитывается свыше тридцати. Некоторые из них используются только местно. В педиатрической практике наиболее широко применяются парацетамол, ибупрофен и ацетилсалициловая кислота. Применение последней в ряде случаев сопряжено с серьезными нежелательными явлениями (внутренние кровотечения, син-

дром Рея и др.), что существенно ограничивает использование ацетилсалициловой кислоты в педиатрии (официально она назначается с возраста 16 лет). ВОЗ официально признает только парацетамол и ибупрофен в качестве НПВС, полностью отвечающих критериям безопасности и эффективности в педиатрической практике, и рекомендует их применение у детей [10].

С учетом того, что лихорадка носит защитный характер, добиваться нормализации температуры не всегда целесообразно. Вопросы о пользе и вреде лихорадки и объеме необходимой антипиретической терапии решаются в каждом конкретном случае индивидуально с учетом конституциональных особенностей, преморбидного фона и характера основного заболевания.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ «Лечение лихорадки при острых респираторных инфекциях у детей» (WHO, 1993) и отечественными рекомендациями жаропонижающие препараты следует назначать [11]:

- ранее здоровым детям в возрасте старше 3 месяцев при температуре тела $> 39,0^{\circ}\text{C}$ и/или мышечной ломоте, головной боли, шоке;
- детям с фебрильными судорогами в анамнезе при температуре тела $> 38,0\text{--}38,5^{\circ}\text{C}$;
- детям с тяжелыми заболеваниями сердца, легких, ЦНС при температуре тела $> 38,5^{\circ}\text{C}$;
- детям первых 3 месяцев жизни при температуре $> 38,0^{\circ}\text{C}$.

Оптимальным выбором медикаментозного лечения лихорадки у детей является назначение нестероидных противовоспалительных средств, которые ингибируют циклооксигеназу – фермент, ответственный за синтез простагландинов

При этом препарат должен соответствовать определенным требованиям, предъявляемым к безрецептурным средствам: он должен быть эффективным, плавно снижать температуру, быть безопасным, приятным на вкус и обладать пролонгированным действием.

При лихорадочных состояниях идеальным следует считать подбор средств помощи, которые, максимально уменьшая неблагоприятные симптомы лихорадки или гипертермии, не нарушают течение физиологических процессов организма ребенка.

Существуют определенные требования к препарату жаропонижающего действия для детей: безопасность, эффективность, отсутствие побочных эффектов и наличие удобной лекарственной формы. Поэтому специалисту, выбирающему лекарственное средство, особенно в педиатрической практике, необходимо владеть информацией о наличии основных проблем, связанных с применением ЛС, к которым относят [12]:

- применение ЛС по неуказанному в инструкции показанию;
- неправильный выбор препарата и его доз (субтерапевтические дозы или передозировка);
- неблагоприятные побочные реакции (НПР);

- неблагоприятные последствия взаимодействия ЛС, в т. ч. и с пищевыми продуктами;
- неэффективность ЛС;
- злоупотребление лекарствами;
- несоблюдение пациентом назначенного режима лечения;
- ошибки специалистов сферы здравоохранения при распределении и использовании ЛС [12].

По критериям требований к препарату жаропонижающего действия для детей: безопасности, эффективности, отсутствию побочных эффектов и наличию удобной лекарственной формы – парацетамол является препаратом выбора при лихорадочных состояниях с умеренно выраженными воспалительными изменениями периферических органов и тканей. Блокируя ЦОГ в центральной нервной системе и воздействуя на центры боли и терморегуляции, парацетамол в разовой дозе 10–15 мг/кг снижает температуру, не вызывая побочных эффектов, характерных для НПВП. Однако парацетамол противопоказан при повышенной чувствительности к парацетамолу и в случае генетического отсутствия глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. У больных с нарушением функции почек и хроническими заболеваниями печени наблюдается задержка выведения препарата и его метаболитов. Парацетамол характеризуется практически полным отсутствием противовоспалительной активности, что объясняется его низким сродством к циклооксигеназе в условиях высокой концентрации перекисей в очаге воспаления, также он не нарушает активацию нейтрофилов. Жаропонижающее действие данного препарата проявляется за счет ингибирования циклооксигеназы в головном мозге, где содержится мало перекисей [13, 14]. Необходимо отметить, что эффект от применения парацетамола проявляется быстро, но его действие кратковременно.

Наиболее эффективны в педиатрической практике жаропонижающие препараты, имеющие различные лекарственные формы, обеспечивающие удобство приема. Препарат Панадол отвечает этим требованиям, выпускается в форме суспензии, суппозиториях и таблеток. Кроме этого, согласно рекомендациям ВОЗ, Детский Панадол может считаться препаратом выбора в качестве жаропонижающего и/или обезболивающего средства для детей с 3 месяцев (суспензия для приема внутрь) [10].

После перорального применения препарат хорошо абсорбируется в пищеварительном тракте, максимальная плазменная концентрация парацетамола отмечается спустя 15–60 мин после перорального применения. Метаболизируется в печени, выводится с мочой в виде метаболитов. Период полувыведения – от 1 до 4 ч. Препарат применяют для устранения болевого синдрома различной локализации, в т. ч. при зубной боли и боли при прорезывании зубов.

Кроме того, препарат применяют для снижения повышенной температуры тела при детских воздушно-капельных инфекциях (в т. ч. ветряная оспа, коклюш, корь, эпидемический паротит), ОРВИ и гриппе. Препарат может применяться для лечения поствакцинальной гипертермии у детей.

Суспензия Детский Панадол для перорального применения, содержащая в 5 мл 120 мг активного вещества, легко дозируется в зависимости от возраста ребенка

благодаря специальному дозирующему устройству. Суспензию Детский Панадол не рекомендуется растворять в воде или чае, однако после приема препарата его можно запивать водой или чаем. Длительность курса лечения и дозы препарата определяет лечащий врач индивидуально для каждого пациента.

Рекомендованная разовая доза препарата составляет 10–15 мг/кг массы тела, суточная – 60 мг/кг массы тела. Следует соблюдать интервал между приемами препарата не менее 4 ч. При необходимости применения препарата в течение более 3 дней подряд необходимо обратиться к лечащему врачу.

Детям в возрасте от 3 месяцев для лечения поствакцинальной гипертермии обычно назначают по 2,5 мл суспензии Детский Панадол. В случае необходимости назначают повторную дозу препарата, но не ранее чем через 4 ч после предыдущего приема. В случае если температура тела не нормализовалась, следует обратиться к лечащему врачу.

Препарат обычно хорошо переносится пациентами, однако в некоторых случаях возможно развитие следующих побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и печени: тошнота, рвота, боли в эпигастральной области, повышение активности печеночных ферментов, нарушения функции печени. Кроме того, возможно некоторое расстройство стула. Со стороны системы кроветворения возможно развитие анемии, в т. ч. гемолитическая анемия, сульфгемоглобинемия и метгемоглобинемия.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, крапивница, синдром Стивенса – Джонсона, синдром Лайелла, отек Квинке, анафилактический шок. Другие: бронхоспазм (преимущественно у пациентов с повышенной чувствительностью к нестероидным противовоспалительным препаратам), снижение уровня сахара в крови, в т. ч. гипогликемическая кома.

При соблюдении дозировок и правил приема препарата, как правило, побочных действий не возникает.

В случаях когда пероральный прием препарата затруднителен или невозможен (рвота, отказ ребенка принимать препарат), следует назначать Детский Панадол в форме суппозитория. Каждый суппозиторий содержит парацетамол 125 мг, применяется у детей от 6 месяцев до 2,5 года (с массой тела от 8 до 12,5 кг) при тех же показаниях, что и суспензия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Право выбора антипиретического препарата для лечения лихорадки у детей с ОРВИ и другими инфекционными заболеваниями, а также для купирования болевого синдрома остается за врачом. Однако современные научно-практические представления о механизмах развития лихорадки у детей и доказанная эффективность и безопасность парацетамола позволяют отдать предпочтение этой группе препаратов.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- ВОЗ. Болезни респираторного тракта /WHO. Respiratory tract diseases. www.who.int/topics/respiratory_tract_diseases/ru/.
- Мазурин А.В., Воронцов И.М. Пропедевтика детских болезней. СПб.: ИКФ «Фолиант», 1999. 928 с. /Mazurin AV, Vorontsov IM. Propaedeutics of childhood diseases. SPb.: IKF Foliant, 1999. 928 p.
- Запруднов А.М., Харитонов Л.А., Григорьев К.И., Мазанкова Л.Н. Современная тактика купирования лихорадки у детей. *Consilium Medicum. Педиатрия. Приложение*, 2001, 8. /Zaprudnov AM, Kharitonova LA, Grigoriev KI, Mazankova LN. Modern fever reduction strategies in children. *Consilium Medicum. Peditriya. Appendix*, 2001, 8.
- Ключников С.О. Лихорадка и применение жаропонижающих препаратов у детей. *Педиатрия*, 2012, 91(4): 121-125. /Klyuchnikov SO. Fever and use of antipyretics in children. *Peditriya*, 2012, 91 (4): 121-125.
- Костенко А.Ю., Алимова Е.Ю., Генералова Г.А., Ключников С.О. Лихорадка и гипертермия у детей. Лекции по педиатрии. Под ред. В.Ф. Демина, С.О. Ключникова, Т. З. М.: РГМУ, 2002: 367-382. /Kostenko AY, Alimova EYu, Generalova GA, Klyuchnikov SO. Fever and hyperthermia in children. Lectures on pediatrics. Under the editorship of Demina VF, Klyuchnikova SO, V. Z. M.: RGMU, 2002: 367-382.
- Ключников С.О. Лихорадка и применение жаропонижающих препаратов у детей. *Педиатрия*, 2012, 91(4): 121-125. /Klyuchnikov SO. Fever and use of antipyretic drugs in children. *Peditriya*, 2012, 91 (4): 121-125.
- Барсукова М.В., Ключников С.О. Некоторые особенности применения жаропонижающих препаратов у детей. *РМЖ*, 2012, 2: 58-62. /Barsukova MV, Klyuchnikov SO. Special warnings and precautions for use of antipyretic drugs in children. *RMJ*, 2012, 2: 58-62.
- Локшина Э.Э., Зайцева О.В., Кешишян Е.С., Зайцева С.В., Семин Г.Ю. Выбор антипиретика в терапии острых респираторных заболеваний у детей. *Consilium Medicum. Педиатрия*, 2011, 1: 3-6. /Lokshina EE, Zaitseva OV, Keshishyan ES, Zaitseva SV, Semina GYu. The choice of antipyretic drug in the treatment of acute respiratory diseases in children. *Consilium Medicum. Peditriya*, 2011, 1: 3-6.
- Стречунский Л.С., Козлов С.Н., Кукуес В.Г., Петров В.И. Нестероидные противовоспалительные средства. Методическое пособие. СГМА, 2008. 54 с. /Strachunsky LS, Kozlov SN, Kukes VG, Petrov VI. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Methodological guidelines. SGMU, 2008. 54 p.
- Autret E, et al. Evaluation of ibuprofen versus aspirin and paracetamol on efficacy and comfort in children with fever. *Eur J Clin*, 1997, 51: 367-371.
- Научно-практическая программа «Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика». Пособие для врачей. М., 2002. /Scientific and practical program: acute respiratory infections in children: treatment and prevention. A guide for practitioners. M., 2002.
- Безопасность лекарств и фармаконадзор. №1. 2008. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения Росздравнадзора», Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств. kniga.seluk.ru/k-bezopasnost/. Drug safety and pharmacovigilance. No.1. 2008. Federal Service for Supervision of Health and Social Development. Federal State Institution Scientific Center for Expertise of Medical Products at Roszdravnadzor, Federal Center for Monitoring of Drugs Safety. kniga.seluk.ru/k-bezopasnost/.
- Шварц Г.Я. Современные нестероидные противовоспалительные средства. М.: «Реафарм», 2002, 40 с. /Schwarz GYa. Modern nonsteroidal anti-inflammatory drugs. M.: Reafarm, 2002, 40 p.
- Стречунский Л.С., Козлов С.Н. Нестероидные противовоспалительные средства (методические руководства). Смоленск: СГМУ, 2000. 54 с. /Strachunsky LS, Kozlov SN. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (methodical guidelines). Smolensk: SGMU, 2000. 54 p.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Котлуков Владимир Константинович – к.м.н., доцент кафедры поликлинической и неотложной педиатрии ПФ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, РФ

Казюкова Тамара Васильевна – д.м.н., профессор, кафедра факультетской педиатрии ПФ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, РФ

Антипова Надежда Владимировна – ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, РФ

 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

И.М. КИРИЧЕНКО, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии Российского университета дружбы народов, заведующая отделением заболеваний носа и глотки ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России, Москва

ЗНАЧЕНИЕ ТОПИЧЕСКОЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТОВ У ДЕТЕЙ

Острый тонзиллофарингит (ОТФ) – наиболее распространенное внебольничное инфекционное заболевание, в особенности среди детей. Основным проявлением ОТФ является боль в горле. Это самая частая причина обращения за амбулаторной медицинской помощью или самолечения. Повсеместное необоснованное применение антибиотиков при боли в горле как основной компонент в лечении ОТФ без учета наличия БГСА приводит к увеличению группы часто болеющих детей и дисбиозу слизистых. Топическая терапия боли в горле при лечении ОТФ наиболее эффективна и безопасна.

Ключевые слова: боль в горле, острый тонзиллофарингит, топическая терапия боли в горле.

I.M. KIRICHENKO, MD, Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Russian Peoples' Friendship University, Head of the Department of Nasal and Pharyngeal Diseases, Federal Research and Clinical Center of Otorhinolaryngology of FMBA Russia, Moscow
THE ROLE OF TOPICAL ANTI-INFLAMMATORY THERAPY IN THE MANAGEMENT OF ACUTE TONSILLOPHARYNGITIS IN CHILDREN
Acute tonsillopharyngitis (ATP) is the most common community-acquired infection, especially in children. Sore throat is the main manifestation of ATP. This is the most common reason for seeking outpatient medical care or self-medication. The widespread, unreasonable use of antibiotics for the therapy of sore throat, as the main component in the treatment of ATP without taking into account the presence of group A beta-hemolytic streptococcus, leads to an increase in the number of frequently ill children and dysbiosis of the mucous membranes. Topical therapy of sore throat is the most effective and safe approach to the management of ATP.

Keywords: sore throat, acute tonsillopharyngitis, topical therapy of sore throat.

Острые респираторные заболевания у детей являются наиболее частой причиной обращения к педиатру с последующим назначением антибиотиков. В практике врача-педиатра жалобы на боли в горле на фоне респираторной инфекции обычно объединяются под названием острого тонзиллофарингита. По статистическим исследованиям, проведенным в США, около 15 млн обращений пациентов приходится на жалобы на боли в горле [1].

Термин *острый тонзиллофарингит (ОТФ)* является многокомпонентным, включает в себя острое инфекционное воспаление небных миндалин, слизистой и лимфатических элементов задней стенки глотки [2].

Более 85% случаев развития ОТФ имеет вирусное происхождение, основными возбудителями являются респираторные вирусы (аденовирус, вирус парагриппа, респираторно-синтициальный вирус, риновирус) (табл. 1). Немаловажная роль также отводится энтеровирусам (Коксаки В), вирусу Эпштейна – Барр, поэтому в большинстве случаев назначения антибиотиков при ОТФ не требуется [1, 2].

Первое место среди бактериальных возбудителей принадлежит бета-гемолитическому стрептококку группы А (БГСА, или *Streptococcus pyogenes*) [3]. Отмечена возможность развития ОТФ при участии неспецифичной для ротоглотки флоры (стрептококки групп С и G, *Streptococcus pneumoniae*, *Arcanobacterium haemolyticum*, анаэробы, *Mycoplasma pneumonia* и *Chlamydia pneumonia* и др.) (табл. 2).

В этиологии заболевания у детей прослеживаются возрастные различия. Прежде всего нужно помнить, что

ОТФ регистрируется с 1–1,5 лет и до 4–5 лет имеет преимущественно вирусную или вирусно-бактериальную природу.

В возрасте 5 лет в этиологии ОТФ приобретает большое значение β-гемолитический стрептококк группы А (БГС; А) (*S. pyogenes*), который становится ведущей причиной ОТФ, составляя до 75% случаев [4].

Таблица 1. Наиболее вероятный период эпидемии инфекций дыхательных путей в течение календарного года и возможные возбудители

Возбудители	Лето			Осень			Зима			Весна		
Res. syncyt. virus					*	**	**	**	*			
Influenza virus								*	**	**	**	
Pneumococcus									*	**	**	
Haem. influenzae				*	**	**	**	**	**	**	**	
Staphylococcus								*	**	**	**	
Mor. catarrhalis								*	**	**	**	
Mycopl. pneumoniae					*	**	**	*				
Legion. pneumoniae				*	**	**	**	*				
Chl. pneumoniae					*	**	**	*				
Parainfluenza 3				*	**	*						
Parainfluenza 1, 2					*	**	**	**	**	**	**	
Номер месяца	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5

Наиболее важный для определения тактики лечения ОТФ вопрос заключается в диагностике БГСА у пациента. Поэтому в мировой практике все ОТФ делятся на вызванные БГСА и ОТФ, вызванные другими уточненными возбудителями, что получило отражение в Международной классификации болезней 10-го пересмотра, в соответствии с которой острые фарингиты и тонзиллиты разделены на «Стрептококковые» (J02.0 [5] и J03.0 [6]) и «Вызванные другими уточненными возбудителями» (J02.8 и J03.8) [5, 6].

В 2007 г. Г.А. Самсыгина [7] усовершенствовала шкалу дифференциальной диагностики ОТФ, предложенную Bartlett J.G. (2001) (табл. 3) [8].

Также для дифференциальной диагностики вирусного и стрептококкового тонзиллофарингита по клинической картине рекомендуется использование шкал Центора или МакАйзека [9, 10].

На основании исследования 286 взрослых пациентов R.M. Centor с коллегами идентифицировали симптомы для определения вероятности выявления БГСА у пациентов с клиническими признаками острого фарингита, которые включали: отечность миндалин с экссудацией, увеличение и болезненность передних шейных лимфатических узлов, отсутствие кашля и наличие температурной реакции [1, 9, 10]. В соответствии со шкалой Центора риск инфекции БГСА зависел от количества вышеуказанных симптомов, присутствующих у пациента: так, при наличии 4 симптомов вероятность положительного результата культурального исследования составляла 56%, 3 симптомов – 32%, 2 симптомов – 15%, 1 симптома – 6,5% и при отсутствии симптомов – 2,5% [11].

Кроме патогенной флоры, способной вызвать воспаление в ротоглотке, в развитии острого и рецидивирующего

Таблица 2. Основные бактериальные возбудители воспалительных респираторных заболеваний верхних дыхательных путей в педиатрической практике

	Часто	Менее часто	Редко
Аденоидит	S. pn. H. Influenzae S. aureus Streptococci spp. Mycoplasma pn.	Streptococci C, G CL. pn. S. pyogenes	M. Catarrhalis
Тонзиллофарингит	S. pyogenes S. aureus Streptococci C, G	S. pn. H. Influenzae Mycoplasma pn. CL. pn. Анаэробы	M. Catarrhalis C. Albicans C. Psitacci N. gonor.
Эпиглоттит, рецидивирующий круп	S. pn. H. Influenzae Mycoplasma pn. CL. pn.	S. pyogenes	N. mening.

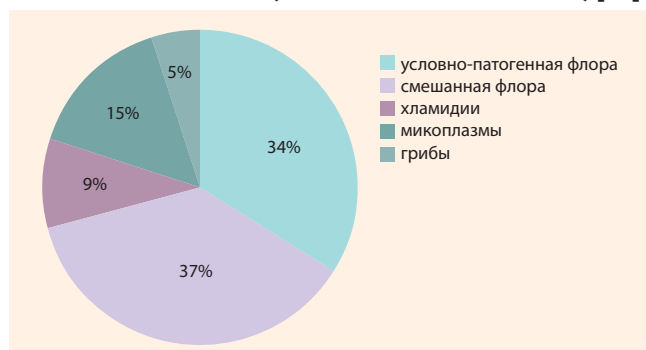
щего тонзиллофарингита имеют значение: дисбиоз слизистых респираторного тракта (микотическая инфекция, Helicobacter, E. Coli), топические и системные иммунодефициты, мукоцилиарная дисфункция различного генеза, аллергия, аномалии развития челюстной системы и полости носа, нейровегетативные дисфункции.

Особое внимание необходимо уделять группе часто болеющих детей (ЧБД), которые переносят более 6 эпизодов ОРВИ за год. В Российской Федерации каждый 4–5-й ребенок может быть отнесен к этой группе, что составляет более 60% всех заболеваний детского возраста [12].

Таблица 3. Шкала дифференциальной диагностики

Возбудители	Клинические проявления				
	гиперемия зева	налеты	язвочки	увеличение шейных лимфоузлов	другие клинические особенности
Стрептококки гр. А	++++	++++ желтоватые	нет	++++ л/узлы плотные	острое начало, петехии на мягком нёбе
Стрептококки гр. С и G	+++	+++	нет	+++ л/узлы плотные	менее тяжелое течение
Аденовирусы	+++	++ фолликулит	нет	++	конъюнктивит
Вирус простого герпеса	+++	++ серо-белые	++++ на мягком нёбе	++	стоматит
Энтеровирусы	+++	+ фолликулит	+++ на задней стенке глотки	+	сыпь на коже
Вирусы гриппа	+++	нет	нет	нет	кашель, лихорадка, интоксикация
Микоплазма	+	нет	нет	±	кашель, бронхит, возможна пневмония
Хламидия	+	нет	нет	нет	кашель, бронхит, возможна пневмония

Рисунок. Микрофлора верхних дыхательных путей у часто болеющих детей (Учайкин В.Ф. и соавт., 2002 г.) [13]



У группы ЧБД при развитии острых респираторных и вирусных инфекций в последующем присоединяются инфекционные и ЛОР-заболевания, т. к. у этих детей микробиота значительно отличается от здоровых, что приводит к превалированию условно-патогенной и смешанной флоры (рис.).

В основе патогенеза болевого синдрома в горле лежит воспаление, которое связано с гиперфункцией простагландинов и обусловлено активацией фермента циклооксигеназы (ЦОГ). ЦОГ-1 обладает функциональной активностью структурного фермента, экспрессируется в большинстве клеток, регулирует продукцию простагландинов, участвующих в обеспечении нормальной функциональной активности клеток. ЦОГ-2 в норме отсутствует в большинстве тканей, однако ее экспрессия существенно увеличивается на фоне воспаления [14].

С учетом этиопатогенетических особенностей заболеваний, сопровождающихся воспалением и болью в горле, становится очевидной нерациональность назначения антибактериальных препаратов в большинстве случаев. Альтернативными лекарственными средствами для лечения боли в горле являются нестероидные противовоспалительные препараты. Однако врачу всегда необходимо соотносить пользу с возможными рисками, поскольку нестероидные противовоспалительные препараты для системного применения могут вызывать нежелательные побочные эффекты, среди которых гастропатия и нефропатия (системные НПВП), гепатотоксичность (парацетамол) и гематотоксичность (метамизол натрия), возрастные ограничения при применении ацетилсалициловой кислоты у детей (синдром Рея).

Также с учетом вирусной этиологии многих форм тонзиллофарингита, появлением все большего числа резистентных штаммов бактерий, а также нежелательными побочными эффектами антибиотиков (в том числе при использовании топических форм) местное назначение лекарственных средств, обладающих выраженной противовоспалительной активностью, во многих случаях может стать альтернативой традиционной антибиотикотерапии [16, 17]. Таким образом, именно воспалительный процесс является одной из важнейших точек приложения лекарственной терапии при патологии респираторного тракта и ЛОР-органов.

При лечении ОТФ в клинических рекомендациях Минздрава (2016) проведение терапии местными средствами в виде полосканий, инсуффляций, ингаляций, а также таблеток и пастилок для рассасывания рекомендовано с целью быстрого уменьшения выраженности болевого синдрома и других воспалительных явлений, а также для профилактики вторичного инфицирования поврежденной слизистой оболочки и имеет уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1b) [2].

Однако не нужно забывать, что местная терапия не может заменить системную антибактериальную терапию при остром стрептококковом тонзиллите, т. к. не влияет на вероятность развития «поздних» аутоиммунных осложнений.

Наиболее часто для устранения воспаления в полости рта и горла применяются препараты, содержащие в качестве противовоспалительного компонента бензидамина гидрохлорид, холина салицилат и фенол [16], которые также не являются безопасными, особенно при частом применении.

Главными требованиями к наносимым на слизистую оболочку препаратам являются:

- широкий спектр антимикробного действия, желателен, включающий противовирусную активность;
- отсутствие токсического эффекта и низкая скорость абсорбции со слизистых оболочек;
- низкая аллергенность;
- отсутствие раздражающего действия на слизистую.

Одним из местных препаратов, обладающих всеми вышеперечисленными свойствами и успешно используемых в лечении боли в горле, является антисептик из группы четвертичных аммониевых соединений – цетилпиридиния хлорид. Антисептик цетилпиридиния хлорид хорошо проникает во все отделы ротовой полости и слизистой оболочки глотки и обладает не только противомикробным действием в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, но и противогрибковым и вирулицидным действием.

Кроме патогенной флоры, способной вызвать воспаление в ротоглотке, в развитии острого и рецидивирующего тонзиллофарингита имеют значение: дисбиоз слизистых респираторного тракта, топические и системные иммунодефициты, мукоцилиарная дисфункция различного генеза, аллергия, аномалии развития челюстной системы и полости носа, нейровегетативные дисфункции

Основные показания к применению этого препарата: ОТФ, фарингиты, ларингиты, воспаление десен и слизистой оболочки полости рта (гингивит, стоматит).

Препарат успешно применяется в виде пастилок для рассасывания во рту начиная с 4-летнего возраста, хорошо переносится пациентами, имеет приятный вкус.

Рекомендуемая доза для взрослых и детей в возрасте старше 12 лет составляет до 8 пастилок в день. Пастилки

принимают каждые 2–3 часа. Рекомендуемая доза для детей в возрасте старше 4 лет составляет до 4 пастилок в день, а для детей в возрасте от 10 до 12 лет – до 6 пастилок в день. Пастилки принимают каждые 3–4 часа после приема пищи.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент К., 12 лет, обратился к педиатру с жалобами на слабость, повышение температуры до 37,5 °С, затруднение носового дыхания, боли в горле при глотании. Со слов матери пациента, данные жалобы беспокоят в течение 4 дней после переохлаждения. В анамнезе частые простудные заболевания.

При осмотре полости носа слизистая отечна и гиперемирована, выделения слизистые, умеренные, носовая перегородка по средней линии, пальпация и перкуссия проекции ОНП безболезненна. В ротоглотке слизистая задней стенки глотки гиперемирована, небные миндалины 2 ст. – гиперемированы и отечны, в лакунах содержимого нет. Подчелюстные лимфатические узлы увеличены с двух сторон незначительно, при пальпации малоболезненны, подвижны. Лабораторные исследования: общий анализ крови – эритроциты – 4,1 млн, гемоглобин 120 г/л, тромбоциты 190 тыс., лейкоциты 12 тыс., п/я 4%, с/я 50%, лимфоциты 41%, моноциты 2%, эозинофилы 3%, СОЭ 12 мм/ч.

На основании клинической картины заболевания и данных лабораторных исследований пациенту установлен диагноз *острого вирусного ринита и тонзиллофарингита*.

Более 85% случаев развития ОТФ имеет вирусное происхождение, основными возбудителями являются респираторные вирусы (аденовирус, вирус парагриппа, респираторно-синтициальный вирус, риновирус)

Пациенту назначена противовоспалительная и противовирусная терапия. Местно применение антисептика цетилпиридиния хлорида в дозе до 6 пастилок в день в течение 4–5 дней, ирригационная и местная антибактериальная терапия полости носа. На фоне проводимой терапии отмечено значительное улучшение состояния пациента на 4-й день лечения. При осмотре через 7 дней симптомы ОТФ и ринита полностью купированы.

Таким образом, применение местного антисептика цетилпиридиния хлорида возможно как в комплексном лечении не БГСА ОТФ, так и в качестве монотерапии, в особенности на начальном этапе развития заболевания.



Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, et al. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(10): e86-102.
- Клинические рекомендации: острый тонзиллофарингит, КР306. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Национальная медицинская ассоциация отоларингологов, 2016 г. /Clinical guidelines for acute tonsillopharyngitis, CR306. Ministry of Health of the Russian Federation, National Medical Association of Otolaryngologists, 2016
- Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. М.: Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2002. 69 с. /Acute respiratory infections in children: treatment and prevention. Research and practical program of the Union of Pediatricians of Russia. M.: International Foundation for Maternal and Child Health, 2002. 69 p.
- Белов Б.Н., Гришаева Т.П. Стрептококковый тонзиллит: современные аспекты антибактериальной терапии. *Пед. фарм.*, 2007, 4(3): 58–66. /Belov BN, Grishaeva TP. Streptococcal tonsillitis: modern aspects of antibiotic therapy. *Ped Farm.*, 2007, 4 (3): 58–66.
- <http://mkb-10.com/index.php?pid=9012>.
- <http://mkb-10.com/index.php?pid=9016>.
- Самсыгина Г.А. Острый тонзиллофарингит у детей. *Педиатрия*, 2008, 3(8): 91–95. /Samsygin GA. Acute tonsillopharyngitis in children. *Pediatrics*, 2008, 3 (8): 91–95
- Bartlett JG. Management of respiratory tract infection. 3rd Ed. Philadelphia, 2001: 178–182.
- Chiappini E, Regoli M, Bonsignori F, Sollai S, Parretti A, Galli L, de Martino M. Analysis of different recommendations for the management of acute pharyngitis in adults and children. *Clin Ther*, 2011, 33(1): 48–58.
- Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C, Esposito S, Huovinen P, Little P, et al. ESCMID Guideline for the management of acute sore throat. *Clin Microbiol Infect*, 2012, 18(Suppl 1): 1–28.
- Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, et al. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making*, 1981, 1(3): 239–46.
- Гарашченко Т.Н., Богомилский М.Р., Радциг Е.Ю. Мукоактивные препараты в лечении острых и хронических заболеваний носа и околоносовых пазух, негнойных заболеваниях среднего уха у детей. Актуальные вопросы оториноларингологии детского возраста и фармакотерапии болезней ЛОР-органов. Юбилейный сборник научных трудов. М: 2001: 144–151. /Garashchenko TN, Bogomilsky MR, Radtsig EYu. Mucocactive drugs in the treatment of acute and chronic diseases of the nose and paranasal sinuses, non-purulent diseases of the middle ear in children. Topical issues of children's otorhinolaryngology and pharmacotherapy of diseases of ENT-organs. Jubilee collection of scientific papers. M: 2001: 144–151.
- Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным заболеваниям у детей. М., 2002, 809 с. /Uchaykin VF. Guidelines for infectious diseases in children. M., 2002, 809 с.
- Маянский А.Н., Маянский Н.А., Заславская М.И. Нуклеарный фактор-кВ и воспаление. *Цитокины и воспаление*, 2007, 6(2): 3–9. /Mayansky AN, Mayansky NA, Zaslavskaya MI. Nuclear factor-кВ and inflammation. *Tsitokiny i Vospalenie*, 2007, 6 (2): 3–9.
- Савлевич Е.Л., Дорошенко Н.Э. Патогенетическое обоснование топической терапии воспалительной патологии ротоглотки. *Фарматека*, 2015, 1: 76–79. /Savlevich EL, Doroschenko NE. Pathogenetic justification of topical treatment of inflammatory pathology of the oropharynx. *Pharmateca*, 2015, 1: 76–79.
- Савлевич Е.Л., Дорошенко Н.Э., Славинская И.С., Фариков С.Э. Важные нюансы воспалительного процесса в ротоглотке и выбор тактики оптимального лечения. *Медицинский совет*, 2017, 16: 48–52. /Savlevich EL, Doroschenko NE, Slavinskaya IS, Farikov SE. Important nuances of the inflammatory process in the oropharynx and the choice of optimal treatment tactics. *Meditsinsky Sovet*, 2017, 16: 48–52

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Кириченко Ирина Михайловна – д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии РУДН, заведующая отделением заболеваний носа и глотки ФГБУ НКЦО ФМБА России, Москва

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО РИНОСИНУСИТА У ДЕТЕЙ

В статье приведены результаты исследования клинической эффективности лечения острого риносинусита у 80 детей в возрасте 3–15 лет с применением Сиалора в качестве дополнения к комплексной терапии. Детям 1-й группы (основной) в дополнение к стандартной терапии был назначен Сиалор® без применения деконгестантов. Во 2-й группе (сравнения) в дополнение к стандартной терапии назначали деконгестанты, с исключением Сиалора. Эффективность лечения оценивали по данным клинического обследования.

Показано, что включение в комплексное лечение Сиалора (протеинат серебра) повышает клиническую эффективность терапии острого риносинусита. На 4-й день после первого осмотра в 1-й группе по сравнению со 2-й отмечалось уменьшение заложенности носа по ВАШ более чем на 4 балла. Проявления ринореи в основной группе детей на 4-й день лечения снизились более чем на 2 балла по ВАШ по сравнению с контрольной группой. Также отмечалось улучшение качества сна у детей, получавших Сиалор®.

Полученные результаты показали, что включение Сиалора (протеинат серебра) в схему лечения ОРС позволяет добиться более быстрого купирования симптомов интоксикации, заложенности носа, ринореи, восстановления обоняния, улучшения качества сна пациентов уже к 4-му дню от начала лечения.

Ключевые слова: острый риносинусит, дети, комплексное лечение.

E.I. DANILOVA, O.Yu. TRUSOVA, V.V. SUMENKO

Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia

EFFICACY OF COMBINED TREATMENT OF ACUTE RHINOSINUSITIS IN CHILDREN

The article presents the results of the study of clinical efficacy of treatment of acute rhinosinusitis in 80 children aged 3–15 years using Sialor® as an adjunct to comprehensive treatment. The children of group 1 (active treatment group) received Sialor® in addition to the standard treatment without use of decongestants. group 2 (comparison group) received decongestants in addition to the standard treatment without use of Sialor®. The efficacy of treatment was assessed according to clinical examination findings. The study showed that the inclusion of Sialor® (silver proteinate) in the combined treatment improves the clinical efficacy of treatment of acute rhinosinusitis. On Day 4 after the first examination, group 1 showed a decrease in nasal congestion that was evaluated using Visual Analogue Scale (VAS) by more than 4 points as compared with group 2. On Day 4 of treatment, presentations of rhinorrhea in the active treatment group of children decreased by more than 2 points on VAS scale compared with the control group. The children who received Sialor also demonstrated an improvement in the quality of sleep.

The results showed that the inclusion of Sialor (silver proteinate) in the treatment regimen of ARS allows to achieve a more rapid relief of symptoms of intoxication, nasal congestion, rhinorrhea, restoration of smell, improvement in the quality of sleep of patients by Day 4 from the start of treatment.

Keywords: acute rhinosinusitis, children, comprehensive treatment.

Заболеваниями верхних дыхательных путей страдают, по данным разных авторов, от 25 до 50% детской популяции [1, 2]. При этом в структуре детской заболеваемости как в стационаре, так и в амбулаторной практике лидируют заболевания полости носа и околоносовых пазух. По данным литературы, за последние десять лет этот показатель вырос в три раза [3, 4], а данная категория больных составляет от 15 до 36% пациентов оториноларингологических стационаров [4, 5]. В среднем около 5–15% взрослого населения и 5% детей страдают той или иной формой риносинусита. Так, по статистике, у детей младше 4 лет ежегодно регистрируется 2 случая риносинусита на 100 тыс. человек, а у подростков 12–17 лет – 18 случаев на 100 тыс. человек [6]. Риносинусит (РС) как одна из форм инфекции верхних дыхательных путей – наиболее частая патология, с которой сталкивается врач-педиатр. Актуальность изучения проблемы риносинуситов обусловлена и тем, что основные симптомы этого заболевания: затруднение носового

дыхания, лицевая и головная боль, гнойные выделения из носа, нарушение обоняния, кашель (в детском возрасте) – значительно отягощают общее состояние пациента. Кроме того, отмечается тенденция к затяжному течению синуситов, переходу процесса в хроническую форму, развитию грозных осложнений со стороны нижних дыхательных путей, внутричерепных и внутриорбитальных осложнений.

Согласно классификации европейского согласительного документа EPOS-2012 (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyposis – Европейский консенсус по риносинуситам и назальным полипам), острый риносинусит (ОРС) подразделяется на вирусный ОРС (обычная «простуда»), поствирусный ОРС и бактериальный (ОБРС).

Ведущим этиологическим фактором риносинуситов у детей являются вирусы: риновирусы, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, вирус парагриппа, коронавирус и др. Однако в подавляющем большинстве случаев

регистрируется риновирусная (около 70%) или аденовирусная (около 15%) инфекция. В большинстве случаев вирусные риносинуситы протекают под маской острых респираторно-вирусных инфекций (ОРВИ) и не диагностируются врачами. Бактериальные риносинуситы обычно являются осложнением вирусных синуситов или ОРВИ. В среднем они составляют 5–7% случаев от всех риносинуситов и вызываются чаще всего следующими возбудителями: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* (у детей младшего возраста), представленными как монофлорой, так и бактериальными ассоциациями [7, 8].

Риносинусит как одна из форм инфекции верхних дыхательных путей – наиболее частая патология, с которой сталкивается врач-педиатр. Основные симптомы этого заболевания: затруднение носового дыхания, лицевая и головная боль, гнойные выделения из носа, нарушение обоняния, кашель (в детском возрасте) – значительно отягощают общее состояние пациента

В последние годы участились случаи диагностики риносинуситов, вызванных грибами, как правило, у иммунодефицитных пациентов. Чаще всего обнаруживаются штаммы *Aspergillus*, а выраженность клинических проявлений зависит от иммунного статуса пациента. Кроме непосредственно инфекционных агентов, вызывающих воспалительные изменения слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, существуют предрасполагающие факторы: переохлаждение, механические или химические раздражения слизистой, нарушения неспецифической резистентности и иммунологической реактивности, анатомические особенности развития полости и придаточных пазух носа, наличие гипертрофированных аденоидных вегетаций, аллергия, которые могут не только предрасполагать к развитию острого инфекционного РС, но и модифицировать его течение.

Слизистая оболочка полости носа как часть системы дыхательных путей первой встречает атаку инфекционного начала и взаимодействует с антигеном.

Респираторные вирусы путем клеточной адгезии повреждают слизистую оболочку верхних дыхательных путей.

В результате воздействия вирусов эпителий полости носа и околоносовых пазух становится рыхлым, гибнут реснички мерцательного эпителия, развивается отек слизистой оболочки и воспаление. Как следствие, возникает нарушение аэрации синусов, застой секрета слизистых желез, изменение pH, нарушение обмена веществ в слизистой оболочке, нарушение мукоцилиарного клиренса и скопление серозного экссудата в просвете околоносовых пазух. Из-за снижения скорости биения ресничек (нарушение мукоцилиарного транспорта) увеличивается время контакта патогенных бактерий со слизистой оболочкой, что способствует бактериальному инфицированию [9, 10]. Это обычно проявляется в виде эпизодов заболевания в

течение одного года, но может наблюдаться и полное разрешение симптомов между эпизодами болезни, что является критерием рецидивирующего острого риносинусита. ОРС констатируется при длительности сохранения симптомов заболевания менее 10 дней, поствирусный ОРС – в том случае, если наблюдается усиление симптомов после 5-го дня или сохранение симптомов более 10 дней, но с общей продолжительностью менее 12 недель. Согласно документу EPOS-2012, при наличии как минимум 3 симптомов можно заподозрить бактериальный риносинусит, характеризующийся бесцветными выделениями (больше с одной стороны) и гнойным секретом в полости носа, выраженной болью в области лица (больше с одной стороны), лихорадкой ($>38^{\circ}\text{C}$), повышением скорости оседания эритроцитов (СОЭ)/уровня С-реактивного белка, «двумя волнами» – ухудшением после исходно более легкой фазы заболевания [11].

Результаты клинических исследований последних лет свидетельствуют о том, что, несмотря на успехи и достижения практической медицины, тенденция к уменьшению заболеваемости риносинуситами не прослеживается. Основное внимание при лечении острого риносинусита должно быть сосредоточено на предупреждении перехода острого процесса в хронический риносинусит, на профилактике возможных осложнений, устранении этиологических факторов заболевания. Для этого используется комплексная терапия, которая включает в том числе применение местных антисептиков. Одним из таких препаратов является Сиалор®, который обладает антисептическим, вяжущим и противовоспалительным действием, что подтверждено международными и отечественными исследованиями. Это препарат серебра, который связывается с ДНК бактерий и препятствует их размножению на слизистых оболочках в условиях местного применения. Механизм действия протеината серебра основан на том, что ионы серебра осаждают белки и образуют защитную пленку на поврежденной слизистой оболочке, которая способствует уменьшению чувствительности нервных окончаний и сужению кровеносных сосудов (это приводит к уменьшению отека). Ионы серебра также подавляют размножение различных бактерий, активны в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (*S. aureus*, *S. cereus*, *C. albicans*, *P. aeruginosa*, *A. niger*, *S. abony* и др.).

Ведущим этиологическим фактором риносинуситов у детей являются вирусы: риновирусы, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, вирус парагриппа, коронавирус и др. Однако в подавляющем большинстве случаев регистрируется риновирусная (около 70%) или аденовирусная (около 15%) инфекция

В связи с высокой распространенностью риносинусита среди всех возрастных категорий, особенно среди детей, обусловлена актуальность проблемы выбора рациональной терапии.

Таблица. Характеристика пациентов, участвующих в исследовании

Показатель	1-я группа, основная, n = 40		2-я группа, контрольная, n = 40		p-уровень
	ч.	%	ч.	%	
Средний возраст, лет	6,9	2,6	6,7	2,5	p > 0,05
3–6, абс. (%)	11	27,5	9	22,5	p > 0,05
7–9, абс. (%)	13	32,5	14	35	p > 0,05
10–11, абс. (%)	10	25	11	27,5	p > 0,05
12–15, абс. (%)	6	15	6	15	p > 0,05
Пол (м/ж), абс.	18/22		19/21		p > 0,05

Цель: доказать эффективность и безопасность применения Сиалора для лечения острого риносинусита у детей в качестве дополнения к комплексной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 80 детей в возрасте от 3 до 15 лет с диагнозом острого риносинусита (ОРС). Все больные на первичном приеме предъявляли жалобы на общую слабость, повышение температуры до субфебрильных цифр, нарушение носового дыхания, вплоть до полной заложенности носа у 52 больных (65,0%), обильные выделения из носа (у 83,7% пациентов), снижение обоняния отмечали 68,8% детей, из них 6,3% указывали на его полное отсутствие. Во время первого визита к оториноларингологу у всех детей наблюдались выраженные явления острого риносинусита. Наличие данных клинических симптомов послужило основными критериями включения в исследование. Родители или законные представители подписывали информированное согласие на участие ребенка в исследовании.

В последние годы участились случаи диагностики риносинуситов, вызванных грибами, как правило, у иммунодефицитных пациентов. Чаще всего обнаруживаются штаммы *Aspergillus*, а выраженность клинических проявлений зависит от иммунного статуса пациента

Критериями невключения в исследование были дети с обострением хронических заболеваний, протекающих с синдромом бронхита или признаками обострения бронхиальной астмы, с признаками острой пневмонии, наличием непереносимости отдельных компонентов препарата.

Согласно принципам рандомизации, все дети после осмотра в первые сутки заболевания были разделены на две группы. Обе группы были полностью сопоставимы по

возрасту, полу и клиническим проявлениям заболевания, выявленным при первом осмотре (табл.).

В первую (основную) группу вошли 40 пациентов, которым после первого осмотра была назначена комплексная базисная терапия без применения деконгестантов с включением противовирусных препаратов, препаратов для ирригационной терапии, иммуномодуляторы в стандартных возрастных дозировках, а также в качестве дополнения к комплексной терапии Сиалор® (протеинат серебра). Производитель: АО «НПК Эхо», «ПФК Обновление» (Россия). Сиалор® закапывали в носовые ходы по 1–2 капли 3 раза в день в течение 7 дней.

Вторую группу (контрольную) составили также 40 пациентов, которые получали терапию, аналогичную детям основной группы, за исключением Сиалора, но с включением деконгестантов.

В ходе наблюдения был проведен анализ оценки пациентами (их родителями) эффективности и удобства применения схемы лечения с использованием визуальной-аналоговой шкалы (ВАШ). Оценка заложенности носа, ринореи и снижения обоняния проводилась с использованием 10-балльной ВАШ: 0 баллов – отсутствие симптома, 10 баллов – максимальная выраженность симптома, а оценка ночного и дневного сна по 4-балльной. Точками оценки состояния пациентов и динамики терапии служили осмотры в 1, 4, 7 и 10-е сутки терапии. Родители или сами пациенты заполняли индивидуальный дневник наблюдения для внесения данных по заболеванию.

Статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с помощью программы Statistica, версия 10.0. Анализ полученных данных проводился с помощью параметрических и непараметрических методов статистики, с представлением средней арифметической (M), моды. Для оценки распределения качественных признаков в группах применялся частотный анализ. Межгрупповые различия при сравнении частот выявлялись по критерию χ^2 Пирсона. Величина ошибки первого рода (α) была установлена при p = 0,05. Определялся показатель отношения шансов и доверительный интервал.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне комплексного лечения (базисная терапия с применением раствора протеината серебра) отмечалась более выраженная положительная динамика симптомов, в том числе нормализация температуры. Так, средняя продолжительность интоксикации у пациентов основной группы составила 3,1 дня, а у детей контрольной группы, получавших стандартную терапию, – 4,5 дня. Результаты наблюдений показали, что у 65,0% пациентов основной группы улучшение общего состояния наступило на 4-е сутки, у 20,0% – на 7-е. Сравнительный анализ наблюдений показал, что только у 40,0% больных контрольной группы улучшение общего состояния наступило на 4-е сутки (p < 0,05).

Затруднение носового дыхания у пациентов по показателям ВАШ, до начала лечения было сопоставимо в

обеих группах и составило в основной группе 8,0 балла (мода – 8), в контрольной группе – 7,9 балла (мода – 8).

При осмотре на 4-й день от начала терапии более выраженная положительная динамика отмечалась в основной группе детей – 4,4 балла (мода – 4) по сравнению с контрольной группой – 5,9 балла (мода – 6) (ОШ = 10,3; ДИ = 3,6–29,8; $\chi^2 = 18,8$; $p < 0,001$).

Основное внимание при лечении острого риносинусита должно быть сосредоточено на предупреждении перехода острого процесса в хронический риносинусит, на профилактике возможных осложнений, устранении этиологических факторов заболевания. Для этого используется комплексная терапия, которая включает в том числе применение местных антисептиков

К 7-му дню улучшение носового дыхания больше чем на 5 баллов по показателям ВАШ достоверно чаще отмечалось в основной группе по сравнению с контрольной (ОШ = 13,8; ДИ = 4,7–40,3; $\chi^2 = 24,2$; $p < 0,001$).

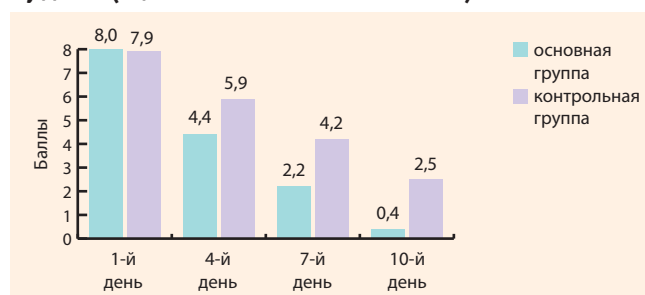
На 10-й день лечения в основной группе среднее значение составило 0,4 балла (мода – 0), в контрольной группе – 2,5 балла (мода – 2), при этом в основной группе по сравнению с контрольной группой достоверно чаще отмечалось снижение показателя ВАШ более чем на 6 баллов (ОШ = 19,7; ДИ = 6–64,3; $\chi^2 = 27,6$; $p < 0,001$) по отношению к первому дню осмотра (рис. 1).

Оценка выраженности ринореи в первый день осмотра не имела достоверных различий по ВАШ, среднее значение составило 9,1 балла (мода – 9) в основной группе и 9,0 балла (мода – 8) в контрольной группе.

На 4-й день лечения проявления ринореи в основной группе детей – 6,5 балла (мода – 6) и 7,3 балла (мода – 7) в контрольной группе, при этом у детей основной группы по сравнению с контрольной группой регистрируется достоверное снижение более чем на 2 балла по ВАШ (ОШ = 12,2; ДИ = 3,6–40,8; $\chi^2 = 18,1$; $p < 0,001$).

На 7-й день в основной группе по сравнению с контрольной отмечалось достоверное уменьшение ринореи более чем на 6 баллов по показателям ВАШ (ОШ = 10,5; ДИ = 3,7–29,8; $\chi^2 = 20,1$; $p < 0,001$).

Рисунок 1. Динамика затрудненного носового дыхания у детей (оценка по балльной шкале ВАШ)



Сиалор®

ЛЕЧЕНИЕ НАСМОРКА

№ РУ ЛП-004958 от 27.07.2018 Реклама

Лечение острого ринита

Оказывает антисептическое действие

Две формы выпуска: капли и спрей

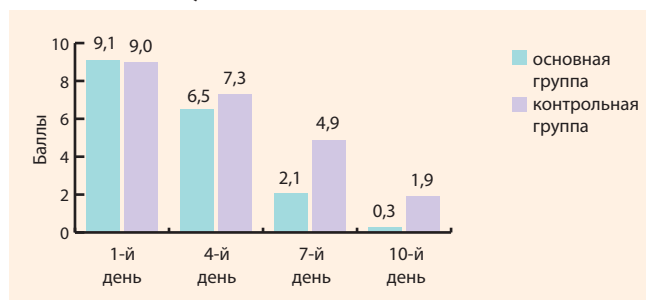
Сиалор® — оригинальный лекарственный препарат для лечения острого ринита (насморка). Обладает бактерицидным действием в отношении микроорганизмов, вызывающих инфекционно-воспалительные заболевания носовой полости. Диссоциирует с образованием ионов серебра, которые препятствуют размножению бактерий.*

* Согласно инструкции по применению лекарственного препарата Сиалор® № РУ ЛП-004958 от 27.07.2018

www.sialor.ru

АО «ПФК Обновление»
Россия, г. Новосибирск
Тел./факс: 8 (800) 200-0995

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМА КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА.

Рисунок 2. Динамика ринореи у детей (оценка по балльной шкале ВАШ)

На 10-й день лечения в основной группе среднее значение составило 0,3 балла (мода – 0), в контрольной группе – 2,2 балла (мода – 2), при этом в основной группе по сравнению с контрольной достоверно чаще отмечалось снижение показателя ВАШ более чем на 7 баллов (ОШ = 6,9; ДИ = 2,5–19,1; $\chi^2 = 13,4$; $p = 0,001$) по отношению к первому дню осмотра (рис. 2).

В ходе исследования проводился опрос родителей и исследуемых о влиянии ринореи или заложенности носа на сон ребенка. Ответы оценивались по 4-балльной шкале, где 0 баллов – для ответов «ночью не просыпается», а 4 балла – для ответов «практически не спит».

В связи с высокой распространенностью риносинусита среди всех возрастных категорий, особенно среди детей, обусловлена актуальность проблемы выбора рациональной терапии

Оценка качества сна показала, что на момент начала заболевания сравниваемые группы не имели достоверных отличий. Качество дневного сна по ВАШ в 1-й группе до начала лечения составило 3,2 балла (мода – 3), во 2-й группе – 3,1 балла (мода – 3), ночного сна – 3,1 балла (мода – 3) и 3,0 балла (мода – 3) соответственно.

На 4-й день от начала лечения отмечался более длительным по времени дневной сон в основной группе детей – 1,6 балла (мода – 2) по сравнению с контрольной группой – 2,4 балла (мода – 2) (ОШ = 5,6; ДИ = 2,1–14,6; $\chi^2 = 11,4$; $p = 0,001$) и ночной сон – 1,2 балла (мода – 1) и 2,2 балла (мода – 2) (ОШ = 4,9; ДИ = 1,9–12,7; $\chi^2 = 9,9$; $p = 0,002$) соответственно.

На 7-й день в основной группе по сравнению с контрольной чаще отмечалось улучшение дневного и ночного сна более чем на 2 балла по показателям ВАШ (ОШ = 12,4; ДИ = 4,3–36,3; $\chi^2 = 22,3$; $p < 0,001$) и (ОШ = 7; ДИ = 2,6–18,5; $\chi^2 = 14,5$; $p < 0,001$) соответственно.

На 10-й день лечения в основной группе среднее значение дневного сна составило 0,4 балла (мода – 0), в контрольной группе – 1,3 балла (мода – 1), при этом в основной группе по сравнению с контрольной достоверно чаще отмечалось снижение показателя ВАШ более чем на 3 балла (ОШ = 7,9; ДИ = 2,9–21,4; $\chi^2 = 16,2$; $p < 0,001$) по отношению к первому дню осмотра. Показатель ноч-

ного сна по ВАШ в основной группе составил 0,2 балла (мода – 0), во 2-й группе – 1,0 балла (мода – 1), при этом в основной группе по сравнению с контрольной достоверно чаще отмечалось снижение показателя ВАШ более чем на 4 балла (ОШ = 16,2; ДИ = 5,4–48,9; $\chi^2 = 26,5$; $p < 0,001$) по отношению к первому дню осмотра (рис. 3).

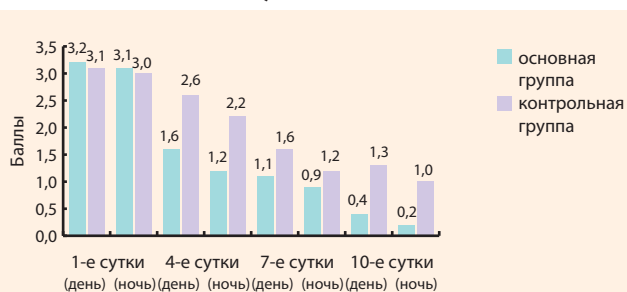
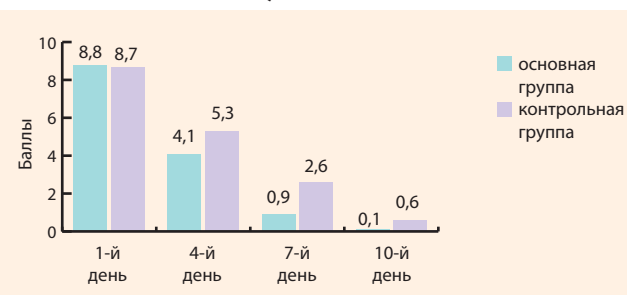
На основании вышеизложенных данных можно сделать вывод о том, что включение раствора протеината серебра в стандартную терапию ОРС позволяет снизить заложенность носа ребенка и улучшить качество дневного и ночного сна.

Снижение обоняния в первый день осмотра имело высокие показатели по шкале ВАШ в обеих группах, среднее значение составило 9,1 балла (мода – 9) в основной группе и 9,0 балла (мода – 8) в контрольной группе.

На 4-й день лечения заболевания средний показатель снижения обоняния в основной группе детей составил 6,5 балла (мода – 6) и 7,3 балла (мода – 7) в контрольной группе, при этом у детей основной группы по сравнению с контрольной регистрируется достоверное снижение более чем на 3 балла по ВАШ (ОШ = 19,5; ДИ = 6,2–61,1; $\chi^2 = 29$; $p < 0,001$).

На 7-й день в основной группе по сравнению с контрольной отмечалось достоверное повышение показателя снижения обоняния более чем на 6 баллов по ВАШ (ОШ = 18,7; ДИ = 5,5–63,7; $\chi^2 = 25,5$; $p < 0,001$).

На 10-й день лечения в основной группе среднее значение снижения обоняния составило 0,1 балла (мода – 0), в контрольной группе – 0,6 балла (мода – 1), при этом в

Рисунок 3. Динамика выраженности дневного и ночного сна у детей в основной и контрольной группах (оценка по 4-балльной шкале ВАШ)**Рисунок 4.** Динамика снижения обоняния у детей (оценка по балльной шкале ВАШ)

основной группе по сравнению с контрольной группой достоверно чаще отмечалось снижение показателя ВАШ более чем на 8 баллов (ОШ = 25,6; ДИ = 6,6–98,8; $\chi^2 = 28,2$; $p < 0,001$) по отношению к первому дню осмотра (рис. 4).

Включение Сиалора (протеинат серебра) в схему лечения ОРС позволяет добиться более быстрого купирования симптомов интоксикации, заложенности носа, ринореи, восстановления обоняния, улучшения качества сна пациентов уже к 4-му дню от начала лечения. А к 10-му дню наступило полное клиническое выздоровление

Полученные результаты показали, что включение Сиалора (протеинат серебра) в схему лечения ОРС позволяет добиться более быстрого купирования симптомов интоксикации, заложенности носа, ринореи, восстановления обоняния, улучшения качества сна пациентов уже к 4-му дню от начала лечения. А к 10-му дню наступило полное клиническое выздоровление. Побочные реакции и нежелательные эффекты при его применении не регистрировались.

Таким образом, использование Сиалора в комплексной терапии ОРС показало хорошую эффективность.

Препарат, обладающий антисептическим, вяжущим действием, хорошо переносится и безопасен для детей, удобен в применении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование выявило выраженную клиническую эффективность раствора протеината серебра при включении его в комплексную терапию острого риносинусита.

В ходе исследования было установлено, что Сиалор® способствует более быстрому купированию симптомов острого риносинусита в целом, эффективному купированию отека слизистой оболочки полости носа, улучшению качества носового дыхания, что позволяет повысить качество дневного и ночного сна ребенка. Комплексная терапия с протеинатом серебра ускоряет процессы выздоровления и сокращает продолжительность болезни в среднем на 3 суток.

Раствор протеината серебра хорошо переносится детьми, безопасен и на сегодняшний день может быть рекомендован к применению у детей с острым риносинуситом в составе комплексной терапии.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богомильский М.Р., Гаращенко Т.И., Шишмарева Е.В. Элиминационная терапия в лечении аденоидита у детей с острым синуситом. *Вестник оториноларингологии*, 2004, 4: 46–47. /Bogomilsky MR, Garashchenko TI, Shishmareva EV. Elimination therapy in the treatment of adenoiditis in children with acute sinusitis. *Vestnik Otorinolaringologii*, 2004, 4: 46–47.
2. Карпова Е.П. Рациональность антибактериальной терапии при синуситах у детей. *Успехи теоретической и клинической медицины*, 2003, 5: 253–256. /Karpova EP. Rational use of antibiotic therapy for sinusitis in children. *Uspekhi Teoreticheskoy i Klinicheskoy Meditsiny*, 2003, 5: 253–256.
3. Богомильский М.Р., Страчунский Л.С. Антибактериальная терапия синуситов у детей. *Детский доктор*, 2001, 1: 4–5. /Bogomilsky MR, Strachunsky LS. Antibacterial therapy of sinusitis in children. *Detsky Doktor*, 2001, 1: 4–5.
4. Косьяков С.Я., Пискунов Г.З., Атанесян А.Г. Современная диагностика и лечение отитов и риносинуситов согласно международным стандартам. Учебное пособие для врачей. М., 2007: 20–33. /Kosyakov SYa, Piskunov GZ, Atanesyan AG. Modern diagnostics and treatment of otitis and rhinosinusitis according to the international standards. A guide for practitioners. M., 2007: 20–33.
5. Рязанцев С.В., Наumenко Н.Н., Захарова Г.П. Принципы этиопатогенетической терапии острых риносинуситов. Методические рекомендации. СПб., 2005. /Ryazantsev SV, Naumenko NN, Zakharova GP. Principles of etiopathogenetic therapy of acute rhinosinusitis. Methodological guidelines. SPb., 2005.
6. Fokkens W, Lund V, Mullol J et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012 (EP3 OS). *Rhinology*, 2012, 50(23): 1–299.
7. Fokkens W, Lund V, Mullol J, European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps Group. EP3OS 2007: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinology*, 2007, 45(2): 97–101.
8. Lund VJ. Bacterial sinusitis: etiology and surgical management. *Pediatr Infect Dis J*, 1994, 13(1), Suppl. 1: 58–63.
9. Лопатин А.С. Ринит. М.: Литтерра, 2010: 122, 126–127. /Lopatin AS. Rhinitis. M.: Litterra, 2010: S122, 126–127.
10. Рязанцев С.В., Кочеровец В.И. Этиопатогенетическая терапия заболеваний верхних дыхательных путей и уха. Методические рекомендации. СПб., 2008. 120 с. /Ryazantsev SV, Kocherovets VI. Etiopathogenetic therapy of diseases of the upper respiratory tract and ear. Methodological guidelines. SPb., 2008. 120 p.
11. Пухлик С.М. Носовой душ. Что это такое? *Здоров'я України, Риноларингологія. Конспект лікаря*, 2008, С. 59. /Pukhlik SM. Nose shower. What it is? *Zdorov'ya Ukraini, Rinolaringologiya. Konspekt Likarya*, 2008, p. 59.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Данилова Елена Ивановна – к.м.н., доцент кафедры педиатрии, ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург

Трусова Оксана Юрьевна – к.м.н., доцент кафедры педиатрии, ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург

Суменко Владимир Валерьевич – к.м.н., доцент кафедры педиатрии, ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург

КАШЕЛЬ У ДЕТЕЙ

КАК РАСПОЗНАТЬ ПРИЧИНУ И ЧТО ДЕЛАТЬ?

В статье рассматривается разнообразие факторов возникновения кашля, подробно приведены его виды. Особое внимание уделено распространенности сухого кашля, предложен оптимальный вариант фармакотерапии с выбором современного противокашлевого препарата центрального действия.

Ключевые слова: кашель, дети, симптоматическая терапия, противокашлевые препараты.

N.E. BOIKOVA, T.I. GARASHCHENKO

Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of the Russian Federation, Moscow
CHILDREN'S COUGH. HOW TO RECOGNIZE THE CAUSE AND WHAT TO DO?

The article considers the variety of factors that favor the occurrence of cough and describes its types in detail. Particular attention is paid to the prevalence of dry cough; an optimal variant of pharmacotherapy with the choice of a modern centrally active antitussive drug is suggested.

Keywords: cough, children, symptomatic therapy, antitussives.

Кашель – частый и раздражающий симптом, приводящий к значительным финансовым затратам на консультации специалистов и приобретение препаратов. Кашель входит в первую пятерку основных поводов для обращения за медицинской помощью. Пациенты с хроническим кашлем неясной этиологии обращаются за помощью к врачам общей практики, педиатрам, пульмонологам, оториноларингологам [1]. Мультифакторность кашля усложняет диагностический поиск. Кашель, особенно хронический, существенно снижает качество жизни пациентов, нарушая сон, физическую и интеллектуальную активность. В США в 2012–2013 гг. затраты на лечение кашля превысили 6,8 млрд долл., а в Великобритании ежегодно затраты на безрецептурные противокашлевые препараты составляют более 400 млн фунтов стерлингов [2].

В основе кашля лежит сложный рефлекс с афферентными путями от кашлевых рецепторов к кашлевому центру в стволе головного мозга и эфферентным звеном рефлекса, включающим возвратный, гортанный нерв и спинномозговые (C1 и C4) нервы, которые передают импульс к эффекторам, включающим в себя дыхательную мускулатуру. При возбуждении кашлевого центра формируется ответная реакция в виде глубокого вдоха, синхронного сокращения мышц гортани, бронхов, грудной клетки, брюшной стенки и диафрагмы при сомкнутых голосовых складках с последующим ее открытием и коротким, форсированным толчкообразным выдохом [3–5].

Кашлевые рецепторы располагаются в рефлексогенных зонах: полости рта, глотке, околоносовых пазухах, гортани, наружном слуховом проходе, евстахиевой трубе, трахее и зоне ее бифуркации, в местах деления бронхов, плевре, перикарде, диафрагме, дистальной части пищевода и желудке. В качестве триггеров кашлевых рецепторов могут выступать холодный или сухой воздух, резкие запахи, мокрота, назальный секрет, микроорганизмы, инородное тело и др. [6].

Кашель – механизм очищения трахеобронхиального дерева, включающий удаление мокроты и восстановление мукоцилиарного транспорта (клиренса) бронхиального секрета. Он вызывается воспалительным процессом, может быть рефлекторным (раздражение *n. vagus*), психогенным, обусловленным сдавлением бронхов извне. Редкие кашлевые толчки могут возникать при скоплении слизи в носоглотке перед входом в гортань, т. е. они физиологичны (до 10–15 кашлевых толчков) [3]. Однако известны состояния, когда кашель теряет свою физиологическую целесообразность и не только не способствует разрешению патологического процесса в респираторной системе, а приводит к развитию осложнений. Кашель снижает качество жизни, нарушает сон, способствует обморокам, недержанию мочи, может привести к эмфиземе и пневмотораксу.

Продуктивный кашель возникает при наличии бронхиального секрета, является биологически оправданным, способствуя эвакуации мокроты. Такой кашель служит защитным механизмом при острых и хронических воспалительных заболеваниях бронхов и легких.

Среди детей 80–85% хронически кашляющих страдают аденоидными вегетациями, аллергическими назофарингитами или орофарингитами, поэтому при любом кашле необходимо оценить состояние верхних дыхательных путей и включить в диагностический поиск врача-оториноларинголога [7–9].

В качестве хронического кашля может ошибочно восприниматься постинфекционный кашель, который может сохраняться до 8–12 нед. [10].

Синдром постназального затека также является причиной затяжного и хронического кашля. Кашель вызывается затеканием слизи из носоглотки в гортань. Данная патология выявляется у 19–30% детей с жалобами на затяжной кашель. Для нее характерны ночной и утренний кашель после сна, затруднение носового дыхания, стекание слизи по задней стенке глотки, увеличение скопле-

ний лимфоидной ткани на задней стенке глотки. Причины – острые вирусные и поствирусные риносинуситы, полипозный риносинусит, вазомоторный и аллергический ринит [11].

Доказана роль инфекции в формировании неспецифической гиперреактивности бронхов после перенесенных острых заболеваний нижних дыхательных путей и, как следствие, затяжного кашля.

Для достижения успеха дифференциально-диагностического поиска необходимы понимание многофакторности кашля и определение типа препарата, который будет не только способствовать устранению этиологического фактора, но и улучшать качество жизни ребенка, с учетом его возраста и минимальности побочных эффектов

Патогенные микроорганизмы, повреждая слизистую оболочку дыхательных путей, обнажают ирритантные рецепторы, что в свою очередь может приводить к нейро-регуляторным нарушениям и становиться причиной затяжного кашля. У части больных причиной является персистенция латентных сероваров аденовирусов, вирусов парагриппа, метапневмовируса, бокавируса и внутриклеточных паразитов – микоплазм и хламидий [12].

Как врач должен строить дифференциально-диагностическую тактику? Для достижения успеха дифференциально-диагностического поиска необходимы понимание многофакторности кашля и определение типа препарата, который будет не только способствовать устранению этиологического фактора, но и улучшать качество жизни ребенка, с учетом его возраста и минимальности побочных эффектов [13, 14].

Можно выделить следующие виды кашля при первичном осмотре [3].

Наиболее типичен кашель при коклюше – приступообразный со вдохом (репризом), в конце приступа отхождение вязкой мокроты или рвота. Пароксизмы наблюдаются чаще всего ночью.

Коклюшеподобный кашель также носит приступообразный характер, но не сопровождается репризами. В конце приступа отходит очень вязкая мокрота (например, при муковисцидозе).

Кашель при поражении гортани обычно сухой, грубый и лающий, настолько характерный, что дает возможность на расстоянии заподозрить ларингит или синдром крупа.

Кашель при трахеите – грубый («как в бочку»).

При бронхитах кашель может быть сухим в начале заболевания и влажным, с отделением мокроты, в разгаре процесса.

При бронхиальной астме обычно отделяется тягучая мокрота, затруднен выдох.

При воспалении легких в первые дни кашель – чаще сухой, в последующие дни он становится влажным, при вовлечении в процесс плевры – болезненным.

Битональный кашель – спастический, имеющий грубый основной тон и музыкальный высокий второй тон, возникающий от раздражения кашлевой зоны бифуркации трахеи увеличенными лимфатическими узлами. Наблюдается при туберкулезе, лимфогранулематозе, лейкозе, опухолях средостения.

Сухой навязчивый, мучительный кашель встречается при фарингитах, назофарингитах, трахеитах.

Чтобы решить вопрос, какой кашель у ребенка – сухой или влажный, необходимо понаблюдать за пациентом – не заглатывает ли он мокроту.

При оценке кашля обращают внимание на следующие его характеристики: частоту, ритм, тембр, характер, интенсивность, характер мокроты, время появления, положение тела в момент кашля. Важна оценка продолжительности и длительности кашля (табл. 1).

По длительности кашель может быть острым – до 3-х нед., подострым – от 3 до 8 нед., хроническим – более 8 нед.

При первичном обследовании пациента с хроническим кашлем клиницист должен выявить тревожащие симптомы, которые могут свидетельствовать о серьезном заболевании (табл. 2) [16].

Обязательно проведение рентгенографии грудной клетки и спирометрии.

Таблица 1. Характер и наиболее вероятные причины кашля (Десягин В.М., 2017)

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 слабость
Крупозный	Ларингеальный	Круп, ларинготрахеит
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, трахео-эзофагеальная фистула, нарушения глотания

Таблица 2. Наиболее вероятные причины хронического или рецидивирующего кашля в зависимости от возраста (Деягин В.М., 2017)

Возраст	Причины	Состояние
Грудной возраст	Аномалии развития	Врожденные пороки «Сосудистое кольцо» Трахеоэзофагеальный свищ
	Инфекции	РС-вирус, парагрипп, аденовирус, хламидии, коклюш
	Муковисцидоз	
Преддошкольный и дошкольный возраст	Инородные тела	
	Аспирация	Вирусные инфекции, микоплазма, бактериальные инфекции
	Гиперреактивность бронхов	Астма, аденоидит, хронический ринит (постназальный затек), пассивное курение
	Муковисцидоз	
Школьный возраст, подростки	Гиперреактивность бронхов	Астма
	Инфекции	Микоплазменная
	Раздражение (ирритативный кашель)	Пассивное и активное курение Загрязнение окружающей среды
	Психогенный кашель	

У взрослых это ситуации, связанные с устраняемыми причинами или отвечающие на специфическую терапию (бактериальный бронхит, обструктивное апноэ сна, эозинофильный бронхит, использование ингибиторов ангиотензинпревращающих ферментов, астма, гастроэзофагеальная и экстраэзофагеальная рефлюксная болезнь) [17–19].

У детей диагноз связан с устраняемыми причинами, отмечается ответ на специфическую терапию (при бактериальном бронхите), а также на устранение таких причин, как воздействие табачного дыма. Частыми причинами кашля являются астма, моторный тик, психосоматика [20].

У взрослых рефрактерный кашель может продолжаться после терапии и лечится эмпирически ингаляционными глюкокортикоидами и фонопедией [21, 22].

При любом бронхолегочном процессе необходимо прежде всего определить причины кашля и назначить этиотропную терапию. Не менее важно выбрать и оптимальный вариант муколитической терапии с целью стимуляции выведения слизи, ее разжижения, уменьшения внутриклеточного образования, регидратации и пр.

Сухой непродуктивный кашель утомляет пациента, не способствуя саногенезу.

Лечение непродуктивного сухого раздражающего кашля при достаточно благополучном состоянии ребенка начинается, как и при всех неблагоприятных состояниях, с коррекции режима и питания. Обязательны увлажнение воздуха в квартире, обильное теплое питье, при возмож-

ности – паровая ингаляция. Что касается фармакологической терапии, то оптимальным будет назначение препарата, воздействующего на различные звенья патогенеза, обладающего минимальными побочными эффектами, доступного по цене.

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ПРОТИВОКАШЛЕВЫХ СРЕДСТВ

Средства центрального действия подавляют кашлевой рефлекс, угнетая соответствующие участки продолговатого мозга, где находится кашлевой центр. Очень важно, чтобы при этом оставался незатронутым дыхательный центр, который также находится в продолговатом мозге. Основными противокашлевыми средствами этой группы являются производные морфина: кодеин, этилморфин, а также бутамират (Синекод), глауцин, окселадин, преноксидиазин (либексин). В отличие от кодеина и этилморфина, которые являются наркотическими препаратами, остальные препараты этой группы – ненаркотические, поэтому они не угнетают дыхательный центр [23, 24].

Противокашлевые средства периферического действия влияют на чувствительные окончания в слизистой оболочке дыхательных путей. Они оказывают смягчающее и местноанестезирующее действие, уменьшая поступление кашлевых стимулов из гортани, трахеи и бронхов. Типичные примеры – ацетиламинонитропропоксибензол (Фалиминт) и типепидин.

В случаях психогенного кашля, когда возбуждение или тревога по поводу неуместности кашля провоцируют его еще больше, применяют успокаивающие (седативные) препараты.

Современным противокашлевым препаратом центрального действия, не являющимся опиоидом, является бутамирата цитрат (Синекод). Он является безрецептурным препаратом, назначаемым с 2-месячного возраста, для купирования сухого кашля.

Лечение непродуктивного сухого раздражающего кашля при достаточно благополучном состоянии ребенка начинается, как и при всех неблагоприятных состояниях, с коррекции режима и питания. Обязательны увлажнение воздуха в квартире, обильное теплое питье, при возможности – паровая ингаляция

Действие препарата Синекод – центральное, противокашлевое, он снижает резистентность дыхательных путей, способствует быстрому улучшению спирометрических показателей газов крови, что определяет хороший результат при лечении навязчивого кашля, в т. ч. при коклюше. По эффективности не уступает кодеинсодержащим препаратам, по некоторым данным, даже превосходит их. Но, по сравнению с морфийными дериватами, Синекод, как уже говорилось, не способствует угнетению дыхательного центра, тонуса кишечника и не вызывает лекарственной зависимости [25].

Бутамират действует благодаря центральному механизму, не имеющему ни химических, ни фармакологических связей с опиоидами. За счет неспецифического антихолинэргического действия Синекод снимает спазм бронхов. В эксперименте на здоровых добровольцах Синекод (бутамират) подавлял кашель, спровоцированный капсаицином, значительно эффективнее, чем плацебо [25].

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

Синекод продемонстрировал высокую эффективность при симптоматическом лечении непродуктивного кашля

при коклюше [26], а также при поствирусном раздражении бронхов, раздражении плевры, в пред- и послеоперационном периоде, при бронхоскопии.

Детям в возрасте до 3 лет рекомендуется принимать препарат в форме капель.

Таким образом, Синекод является высокоэффективным и безопасным средством для лечения сухого кашля у детей с самого раннего возраста (2 мес.), 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.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Gibson PG, Chang AB, Glasgow NJ, Holmes PW, Katelaris P, Kemp AS, Landau LI, Mazzone S, Newcombe P, Van Asperen P, Vertigan AE. CICADA: Cough in Children and Adults: Diagnosis and Assessment. Australian Cough Guidelines summary statement. *MJA*, 2010, 192(5): 265-271.
- Dicpinigatis PV, Morice AH, Birring SS et al. Antitussive drugs – past, present and future. *Pharmacol Rev*, 2014, 66(2): 468-512.
- Ильенко Л.И., Гаращенко Т.И., Сырцева Т.Н. и соавт. Противокашлевая терапия у детей. Традиционные и нетрадиционные подходы к лечению. Методические рекомендации. М., 2002. 60 с. /Ilyenko LI, Garashchenko TI, Syryeva TN, et al. Antitussive therapy in children. Traditional and non-traditional approaches to treatment. Guidelines. M., 2002. 60 p.
- Nishino T, Tagaito Y, Isono S. Cough and other reflexes on irritation of airway mucosa in man. *Pulm Pharmacol*, 1996, 9: 286-292.
- Chang AB, Landau LI, Van Asperen PP et al. Cough in children: definitions and clinical evaluation. Position statement of the Thoracic Society of Australia and New Zealand. *Med J Australia*, 2006, 184: 398-403.
- Chang AB. Cough: are children different to adults? *Cough*, 2005, 1: 7.
- Kemp AS. Does postnasal drip cause cough in childhood? *Paediatr Resp Rev*, 2006, 7: 31-35.
- Marchant JM, Masters IB, Taylor SM et al. Evaluation and outcome of young children with chronic cough. *Chest*, 2006, 129: 1132-1141.
- Мельникова И.М., Удальцова Е.В., Мизерницкий Ю.Л. Кашель у детей: когда и как лечить? *Медицинский совет*, 2017, 1: 116-120. /Melnikova IM, Udaltsova EV, Mizernitsky YuL. Children's cough: when and how to treat? *Meditsinsky Sovet*, 2017, 1: 116-120.
- Делягин В.М. Кашель у детей – лечить или не лечить? *Медицинский совет*, 2018, 2: 82-85. /Delyagin VM. Children's cough: to treat or not to treat? *Meditsinsky Sovet*, 2018, 2: 82-85.
- Usta GB, Asilsoy S, Durmaz C. The assessment and management of chronic cough in children according to the British Thoracic Society guidelines: descriptive, prospective, clinical trial. *Clin Respir J*, 2014, 8(3): 330-337.
- Панякина М.А., Овчинников А.Ю., Коростелев С.А. Постинфекционный кашель – современный взгляд на патогенез и возможности терапии. *Вестник оториноларингологии*, 2013, 4: 78-81. /Panyakina MA, Ovchinnikov AY, Korostelev SA. Postinfection cough - a modern view of the pathogenesis and possibilities of therapy. *Vestnik Otorinolaryngol.*, 2013, 4: 78-81.
- Lamas A, Vakbuena M, Maiz L. Cough in children. *Archivos de Bronchopneumologia*, 2014, 50(7): 294-300.
- Campanella SG, Asher MI. Current controversies: sinus disease and the lower airways. *Pediatr Pulmonol*, 2001, 31: 165-172.
- Lee MG, Undem Basic medications of cough: current understanding and remaining questions. *Lung*, 2008, 186(Suppl. 1): 10-16.
- Pavord ID, Chung KF. Management of chronic cough. *Lancet*, 2008, 371: 1375-1384.
- Baik I, Kim J, Abbott RD et al. Association of snoring with chronic bronchitis. *Arch Intern Med*, 2008, 168: 167-173.
- Birring SS, Ing AJ, Chan K et al. Obstructive sleep apnoea: a cause of chronic cough. *Cough*, 2007, 3: 19.
- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101: 1900-1902.
- Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J et al. Gastroesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 1996, 4: 433-441.
- Gibson PG, Vertigan AE. Speech pathology for chronic cough: a new approach. *Pulm Pharmacol Ther*, 2009, 22: 159-162.
- Vertigan AE, Theodoros DG, Gibson PG. Winkworth AL Efficacy of speech pathology management for chronic cough: a randomized placebo controlled trial of treatment efficacy. *Thorax*. 2006, 61: 1065-1069.
- Morice A, Kardos P. Comprehensive evidence-based review of European antitussives. *BMJ Open Resp Res*, 2016, 3: e000137. doi: 10.1136/bmjresp-2016000137.
- Колосова Н.Г., Шаталова Н.И. Противокашлевые препараты в практике педиатра. *Медицинский совет*, 2017, 9: 76-79. /Kolossova NG, Shatalina NI. Antitussive drugs in the paediatric practice. *Meditsinsky Sovet*, 2017, 9: 76-79.
- Faruqi S, Wright C, Tompson R et al. A randomized placebo controlled trial to evaluate the effects of butamirate 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. /Zakharova IN, Berezhnaya IV. The paediatric strategies in the choice of drugs in children's cough. *Meditsinsky Sovet*, 2016, 16: 154-160.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Бойкова Наталла Эрнестовна – к.м.н., ученый секретарь диссертационного совета при ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России», г. Москва

Гаращенко Татьяна Ильинична – д.м.н., профессор, врач-оториноларинголог, ученый секретарь ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России», г. Москва

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

ИНГАЛЯЦИОННОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

Несмотря на то что острые респираторные инфекции имеют вирусную этиологию, в амбулаторной практике частота назначений антибиотиков составляет более 70%. Однако превентивное назначение системных антибиотиков не оказывает влияния на уменьшение продолжительности заболевания и частоту бактериальных осложнений. Кроме того, нерациональное использование антибактериальной терапии может приводить к развитию антибиотикорезистентности возбудителей инфекционных болезней. Глобальная проблема антибиотикорезистентности рассматривается как серьезная угроза общественному здравоохранению, в связи с чем актуальной является политика ограничения использования системных антибиотиков, что способствует уменьшению формирования антибиотикорезистентных штаммов возбудителей инфекционных болезней. Возможность использования местных антибактериальных препаратов позволяет оптимизировать антибактериальную терапию и уменьшить риск формирования антибиотикорезистентности. В статье рассматриваются вопросы применения тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат при различных заболеваниях у детей.

Ключевые слова: инфекции дыхательных путей, тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат (ТГА), ингаляционная терапия, острый риносинусит, острый бронхит, антибактериальная терапия.

N.G. KOLOSOVA, A.B. MALAKHOV

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

TOPICAL ISSUES OF INHALED ANTIBACTERIAL THERAPY OF RESPIRATORY DISEASES IN CHILDREN

Despite the fact that acute respiratory infections have viral etiology, the frequency of antibiotic prescriptions accounts for more than 70% in outpatient practice. However, the preventive administration of systemic antibiotics does not reduce the duration of the disease and the incidence of bacterial complications. In addition, the irrational use of antibiotic therapy can lead to the development of antibiotic resistance of infectious disease pathogens. The global problem of antibiotic resistance is seen as a serious threat to public health, and therefore the systemic antibiotic restriction policy is crucial, which helps to reduce the formation of antibiotic-resistant strains of infectious agents. The possibility of using local antibacterial drugs enables optimization of antibiotic therapy and reduces the risk of the development of antibiotic resistance. The article discusses the issues of use of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in various diseases in children.

Keywords: respiratory tract infections, thiamphenicol glycinate acetylcysteinate (TGA), inhalation therapy, acute rhinosinusitis, acute bronchitis, antibacterial therapy.

Респираторные заболевания верхних и нижних дыхательных путей широко распространены в амбулаторной практике как у взрослых, так и у детей. Несмотря на то что данная группа заболеваний, как правило, имеет вирусную этиологию, практические врачи переоценивают необходимость назначения антибактериальной терапии, и частота таких назначений составляет более 70%. При этом следует помнить, что превентивное назначение системных антибиотиков не оказывает влияния на сокращение сроков болезней и профилактику бактериальных осложнений. Кроме того, нерациональное использование антибактериальной терапии может приводить к развитию антибиотикорезистентности возбудителей инфекционных болезней [1, 2].

Глобальная проблема антибиотикорезистентности рассматривается как серьезная угроза общественному здравоохранению, что нашло отражение во многих программных документах (в Докладе ВОЗ 2014 г., Евразийских клинических рекомендациях и др.) [1, 3]. Резистентность возбудителей к антибиотикам приводит к увеличению

продолжительности заболевания и повышению рисков неблагоприятного исхода, увеличению затрат на медицинскую помощь в связи с длительной госпитализацией и необходимостью более интенсивного лечения [2]. На сегодняшний день выбрана политика ограничения использования системных антибиотиков, что, в свою очередь, способствует уменьшению формирования антибиотикорезистентных штаммов возбудителей инфекционных болезней [1].

Несмотря на имеющиеся многочисленные рекомендации по рациональному использованию антибактериальной терапии, остаются вопросы о дифференцированном подходе в выборе антибактериального препарата и возможностях использования ингаляционной антибактериальной терапии при различных заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей. Единственным антибактериальным препаратом для ингаляционного применения, который может назначаться при широком спектре респираторных заболеваний, является тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат (ТГА) – комплексное соединение, объединяющее в

своем составе антибиотик широкого спектра действия тиамфеникол и муколитик N-ацетилцистеин [3]. Возможности применения данного препарата в амбулаторной педиатрической практике мы обсудим в данной статье.

Какие респираторные заболевания обусловлены бактериальными возбудителями?

Большинство респираторных инфекций имеет вирусную этиологию, которая в большинстве случаев устанавливается эмпирически. При большинстве респираторных заболеваний (ОРВИ, острый ларингит, трахеит, бронхит, фарингит, острый ринит) системная антибиотикотерапия чаще всего неоправдана. Основными бактериальными возбудителями внебольничных респираторных инфекций у детей являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и *Streptococcus pyogenes*. Данными возбудителями обусловлены такие заболевания, как острый фарингит, фолликулярная и лакунарная ангины, острый средний отит, синуситы, эпиглоттит [5].

В каких случаях показана антибактериальная терапия?

- острый синусит среднетяжелого/тяжелого течения или синусит с длительно сохраняющейся симптоматикой;
- острый тонзиллофарингит предполагаемой или установленной стрептококковой этиологии (возбудитель – бета-гемолитический стрептококк группы А-БСГА);
- при бронхитах: с длительным кашлем более 10 дней, установленной микоплазменной или хламидийной этиологией заболевания [6].

Какие преимущества/недостатки различных видов АБТ?

В каждом случае назначение антибактериальной терапии должно быть строго обосновано. Для каждой локализации бактериального процесса существует относительно немного вероятных возбудителей, что позволяет сделать рациональный выбор антибиотика для стартовой терапии и предусмотреть замену в случае ее неэффективности.

Накопленный опыт практического применения антибактериальной терапии и данные клинических исследований показали, что необоснованное назначение системных антибиотиков приводит к увеличению нежелательных явлений, нарушению микробного биоценоза и способствует распространению антибиотикорезистентности. Кроме того, при острых респираторных заболеваниях системные антибиотики не предотвращают бактериальную суперинфекцию и даже могут способствовать ее развитию из-за подавления нормальной флоры дыхательных путей. В связи с этим использование в качестве стартовой терапии топических антибиотиков будет иметь преимущества (табл.).

Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат (ТГА) разрешен для топического применения при инфекциях дыхательных путей, в том числе ингаляционно и эндобронхиально [4].

Комплексный препарат тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат (ТГА): основные механизмы действия

ТГА (Флуимуцил-антибиотик ИТ) – уникальный препарат, объединяющий в своем составе антибиотик широкого спек-

тра действия тиамфеникол и муколитик N-ацетилцистеин. Тиамфеникол активен в отношении большинства возбудителей, вызывающих респираторные заболевания у детей и взрослых, – *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*, *M. catarrhalis*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*. N-ацетилцистеин является муколитиком прямого действия, обладающим также антиоксидантным и противовоспалительным действиями, снижает адгезию бактерий на слизистых респираторного тракта, активен в отношении биопленок. Благодаря возможности местного применения препарата создается высокая концентрация активных веществ в очаге воспаления, что повышает эффективность терапии [7].

Какие показания к применению у препарата ТГА (Флуимуцил-антибиотик ИТ)?

ТГА может быть использован для лечения заболеваний верхних (острый и хронический риносинусит, экссудативный средний отит, ларинготрахеит) и нижних (острый и хронический бронхит, бронхиолит, затяжная пневмония, абсцесс легких, эмфизема, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз, коклюш) дыхательных путей. Также препарат применяется для профилактики и лечения бронхолегочных осложнений после торакальных хирургических вмешательств (бронхопневмония, ателектаз), обструктивных и инфекционных осложнений трахеостомии, при подготовке к бронхоскопии, после бронхоаспирации, при сопутствующих неспецифических формах респираторных инфекций для улучшения дренирования, в т. ч. кавернозных очагов, при микобактериальных инфекциях [4].

Какова эффективность и безопасность ингаляционного применения Флуимуцила-антибиотика ИТ?

При ингаляционном введении препарата через час достигается концентрация в сыворотке крови, сопоставимая с парентеральным введением, в связи с чем препарат обладает высокой биодоступностью. Его низкая сывороточно-протеиновая связь (около 14%) обеспечивает оптимальные тканевые проникновения даже при респираторном распределении в отношении концентрации антибиотика ткани/плазмы, близком к единице [4].

Тиамфеникол – антибиотик, являющийся синтетическим производным природного антибиотика хлорамфеникола (левомицетина). Тиамфеникол имеет схожую с хлорамфениколом антимикробную активность, но в отличие от него в меньшей степени подвержен биотрансформации в организме и обладает лучшим профилем безо-

Таблица. Преимущества различных видов антибактериальной терапии

Системная	Топическая
• Уменьшение сроков болезни/обострения • Эффективность в случае развития осложнений • Эрадикация возбудителей • Большой выбор препаратов	• Непосредственное воздействие в очаге инфекции • Высокая концентрация лекарственного препарата в очаге • Снижение системного воздействия • Меньший риск селекции резистентных штаммов

пасности. В отличие от хлорамфеникола у тиамфеникола отсутствует нитрогруппа (NO_2) в молекуле (с ней связывают развитие побочных эффектов хлорамфеникола, например апластической анемии), что снизило частоту нежелательных явлений, которые наблюдаются в редких случаях только при системном использовании препарата [8]. Ассоциация с N-ацетилцистеином препятствует его разрушению и обеспечивает в очаге воспаления бактерицидную концентрацию [4].

Какая вероятность развития резистентности бактериальных штаммов к тиамфениколу?

Проведенные исследования показали, что устойчивость микроорганизмов к группе амфениколов развивается относительно медленно и чаще у энтеробактерий (20–60%). Основной механизм развития резистентности: изменение чувствительности фермента-мишени, инактивация хлорамфеникола ацетилтрансферазой (ферментом, который продуцирует устойчивые клетки, в частности резистентные грамположительные кокки), нарушение транспортных систем клетки, феномен выброса [8]. Резистентность менингококков, нейссерий, грамположительных кокков отмечается значительно реже (0,25–1%). По данным исследования ПеГАС-I и ПеГАС-II, чувствительность *S. pneumoniae* к хлорамфениколу сохраняется в пределах 92,3–94,1% [9].

Тиамфеникол – антибиотик, являющийся синтетическим производным природного антибиотика хлорамфеникола (левомецетина). Тиамфеникол имеет схожую с хлорамфениколом антимикробную активность, но в отличие от него в меньшей степени подвержен биотрансформации в организме и обладает лучшим профилем безопасности

Опыт применения ТГА при заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей

Многочисленные рандомизированные исследования продемонстрировали, что ТГА эффективен в терапии острых инфекций верхних дыхательных путей (аденоидит, острый и гнойный риносинусит, тонзиллофарингит, средний отит) у взрослых и детей [10–12], и может являться альтернативой системным антибиотикам. Применение ТГА значительно сокращает необходимость в хирургическом лечении по сравнению с наблюдательной тактикой ведения [10]. В большинстве исследований показана безопасность терапии – не были зарегистрированы нежелательные явления, требовавшие отмены препарата [7, 8, 10–12]. Проведенные исследования показали, что лечение риносинуситов с помощью ингаляционного введения ТГА позволяет быстро восстановить адекватное носовое дыхание, а также сократить или полностью избежать инвазивных методов лечения, таких как пункции придаточных пазух носа. Помимо точной доставки лекарственного препарата в место воспаления, ингаляционная терапия позволяет добиться увлажнения слизистой оболочки носа и

околоносовых пазух, ускорить регенерацию реснитчатого эпителия, улучшить мукоцилиарный клиренс [12].

Флуимуцил-антибиотик ИТ разрешен для введения в барабанную или послеоперационную полость (после хирургических вмешательств на сосцевидном отростке) без возрастных ограничений [3]. В литературе имеются данные о возможности применения и эффективности препарата при экссудативном среднем отите у детей [8].

Ингаляционное применение тиамфеникола глицината ацетилцистеината при остром бронхите в качестве стартовой антибактериальной терапии позволяет уменьшить длительность лечения и в большинстве случаев отказаться от системного применения антибиотиков. Проведенные исследования показали, что при лечении острого бронхита у детей препарат Флуимуцил-антибиотик ИТ ускоряет выздоровление ребенка, значительно уменьшает симптомы интоксикации, восстанавливает дренажную функцию бронхов. При этом эффективность терапии сопоставима с системной антибактериальной терапией [12].

Рекомендации по проведению ингаляционной терапии ТГА [4]

Флуимуцил-антибиотик ИТ для ингаляционной терапии может назначаться детям начиная с первого года жизни.

Ингаляционно: взрослым – по 250 мг 1–2 р/сут; детям – по 125 мг 1–2 р/сут. Для недоношенных и новорожденных детей до 2 недель средняя доза – 25 мг/кг/сут. Ингаляции проводятся с помощью компрессорных или мэш-небулайзеров. Во флакон с препаратом необходимо добавить 4 мл воды для инъекций, которой укомплектовано лекарство. Для взрослых разовая доза соответствует 2 мл (половине) приготовленного средства. У детей при необходимости увеличения объема ингалируемой смеси можно добавить 2 мл физиологического раствора. Оставшийся раствор можно хранить в течение суток в плотно закрытом флаконе в холодильнике. Препарат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами в одной ингаляции. Курс лечения – не более 10 дней. Одновременное назначение противокашлевых средств может усилить застой мокроты из-за подавления кашлевого рефлекса, поэтому совместное применение не рекомендуется [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отсутствие возрастных ограничений, возможность ингаляционного введения препарата, показания к применению – острый и хронический риносинусит, экссудативный средний отит, ларинготрахеит, острый и хронический бронхит, бронхиолит, затяжная пневмония, абсцесс легких, эмфизема, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз, коклюш и низкая частота побочных эффектов позволяют использовать Флуимуцил-антибиотик ИТ в качестве альтернативы системным антибактериальным препаратам при лечении различных бактериальных респираторных инфекций у детей.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации. М.: «Пре100принт», 2016, 144 с. /Strategy and tactics of rational use of antimicrobial agents in ambulatory practice. Eurasian clinical guidelines. M.: Pre100print, 2016, 144 p.
2. Aabenhus R, Hansen MP, Saust LT, Bjerrum L. Characterisation of antibiotic prescriptions for acute respiratory tract infections in Danish general practice: a retrospective registry based cohort study. *NPJ Prim Care Respir Med*, 2017 May 19, 27(1): 37.
3. Доклад ВОЗ «Устойчивость к антибиотикам – серьезная угроза общественному здравоохранению» (<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/ru/>), / WHO report "Antibiotic resistance is a serious threat to public health" (<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/ru/>).
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Флуимуцил®-антибиотик ИТ, регистрационный номер П N012977/01-090609. / Patient Information Leaflet for Fluimucil®-antibiotic IT, registration number P N012977/01-090609.
5. Комплексный подход к лечению и профилактике острых респираторных инфекций у детей: Практическое руководство для врачей. Под редакцией проф. Н.А. Генне, проф. А.Б. Малахова. Москва, 2012. 47 с. /An integrated approach to the treatment and prevention of acute respiratory infections in children: A practical guide for practitioners. Under the editorship of Geppe NA, Prof., Malakhov AB, Prof. Moscow, 2012. 47 p.
6. Таточенко В.К. Антибиотики при острых респираторных заболеваниях у детей. *Consillium Medicum*, 2004, 06(1): 15-18. / Tatochenko VK. Antibiotics for acute respiratory infections in children. *Consillium Medicum*, 2004, 06 (1): 15-18.
7. Чучалин А.Г., Соодаева С.К., Авдеев С.Н. Флуимуцил: механизмы действия и значение в терапии заболеваний органов дыхания. М.: Изд-во Zambon Group S.P.A., 2004. / Chuchalin AG, Soodaeva SK, Avdeev SN. Fluimucil: mechanisms of action and role in the treatment of respiratory system diseases. M.: Zambon Group S.P.A Publishing House, 2004.
8. Grassi C, De Benedetto F. Recent clinical evidence of the efficacy and safety of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate and thiamphenicol glycinate. *J Chemother*, 2002, 14(3): 279-284.
9. Козлов Р.С. и соавт. Резистентность *S. pneumoniae* в России в 1999–2005 гг. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II. *Клин микробиол антимикроб химиотер*, 2006, 8(1): 33-43. /Kozlov RS, et al. Resistance of *S. pneumoniae* in Russia in 1999–2005. Antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Russia in 1999–2005: results of multicenter prospective PeGAS-I and PeGAS-II study. *Klin Mikrobiol Antimikrob Khimioter*, 2006, 8 (1): 33-43.
10. Генне Н.А., Малявина У.С., Дронов И.А., Титова Е.Л. Новая технология в лечении риносинуситов у детей. *Доктор.Ру*, 2010, 1: 7-10. /Geppe NA, Malyavina US, Dronov IA, Titova EL. New technology in the treatment of rhinosinusitis in children. *Doctor.Ru*, 2010, 1: 7-10.
11. Serra A, Schito GC, Nicoletti G, Fadda G. A therapeutic approach in the treatment of infections of the upper airways: thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in sequential treatment (systemic-inhalatory route). *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2007, 20(3): 607-17.
12. Генне Н.А., Колосова Н.Г., Дронов И.А. Опыт применения тиамфеникола глицинат ацетилцистеината при остром бронхите у детей. *Пульмонология*, 2017, 27(4): 496-501. / Geppe, N. A., Kolosova N. D., Dronov I. A. Experience in the use of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in acute bronchitis in children. *Pulmonology*, 2017, 27(4): 496-501.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Колосова Наталья Георгиевна – к.м.н., доцент кафедры детских болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

Малахов Александр Борисович – д.м.н., профессор кафедры детских болезней лечебного факультета, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

УЧЕНЫМИ НАЗВАН ПРОДУКТ, КОТОРЫЙ СНИЖАЕТ УРОВЕНЬ СТРЕССА И АГРЕССИВНОСТЬ

Обнаружено, что употребление ненасыщенных омега-3 жирных кислот существенно снижает уровень стресса и агрессивность. Ученые из Университета Массачусетс-Лоуэлл выяснили, что регулярное употребление ненасыщенных омега-3 жирных кислот существенно снижает уровень стресса и агрессивность. Исследование, проведенное учеными, показало, что дети, принимающие пищу с высоким содержанием омега-3, ведут себя спокойнее сверстников, что также оказывает положительный эффект на нервную систему их родителей. Специалисты считают, что агрессивное и даже преступное поведение отчасти зависит от биологических факторов. Авторы исследования полагают, что восполнение недостатка необходимых кислот позволит предотвратить антисоциальное поведение. Автор публикации подчеркивает, что стресс может вызывать физиологические изменения, приводящие к увеличению агрессивного и импульсивного поведения. По словам ученых, омега-3 не только обладает седативным эффектом, но и улучшает работу мозга, память и внимание. Одними из лучших источников омега-3 являются морепродукты.

РЕКОРДНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЧАСТОТЫ ВАКЦИНАЦИИ В МЛАДЕНЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ В 2017 ГОДУ: ДАННЫЕ ЮНИСЕФ/ВОЗ

В связи с тем, что более 19 млн детей не прошли программу вакцинации, ЮНИСЕФ и ВОЗ призывают объединить усилия для охвата всех детей. Согласно последним общемировым данным, в 2017 г. рекордное количество младенцев, составляющее около 123 млн (или 9 из 10), прошло вакцинацию как минимум одной дозой вакцины против дифтерии – столбняка – коклюша. В 2017 г. во всем мире вакцинацию прошло еще 4,6 млн младенцев в сравнении с 2010 г., что связано с общим ростом численности населения, как говорится в отчете Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Детского фонда организации объединенных наций (ЮНИСЕФ). Данные за 2017 г. показали, что в 167 странах в программу рутинной вакцинации включили дополнительную дозу вакцины от кори, а в 162 странах стали применять вакцину от краснухи. В результате этих мероприятий за последний год всемирный охват программами вакцинации против кори и краснухи возрос до 52%, в сравнении с 35% в 2010 г. Вакцина против вируса папилломы человека (ВПЧ) теперь применяется в 79 странах, при одновременном увеличении частоты применения вакцины против менингококковой инфекции, малярии, пневмококковой и ротавирусной инфекции. Однако почти 20 млн младенцев в 2017 г. не получили преимуществ от программы полной иммунизации. Из них около 8 млн проживает в нестабильных или кризисных регионах. ВОЗ призывает предпринять дополнительные усилия, чтобы охватить в рамках программы почти 5 млн невакцинированных детей в регионе Юго-Восточной Азии, находящемся под наблюдением ВОЗ.



В.Н. ДРОЗДОВ¹, С.Ю. СЕРЕБРОВА^{1,2}, О.А. ВОРОБЬЕВА¹, А.К. СТАРОДУБЦЕВ¹, О.В. ДОБРОВОЛЬСКИЙ³¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)² ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва³ ФБУ «Центральная клиническая больница гражданской авиации», Москва

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Актуальность вопросов комбинированной терапии респираторных заболеваний в педиатрической практике вызвана их многофакторным патогенезом у детей, необходимостью достижения высокого клинического эффекта при применении относительно низких доз лекарственных препаратов и при условии минимизации рисков серьезных побочных эффектов и лекарственных взаимодействий. Этим требованиям в полной мере отвечает фиксированная комбинация сальбутамола, бромгексина и гвайфенезина, производимая в виде таблеток и сиропа, что позволяет применять ее у детей и у взрослых с острыми, хроническими инфекционными (ОРВИ, бактериальные пневмонии, туберкулез органов дыхания и др.) и неинфекционными (бронхиальная астма, легочная форма муковисцидоза, первичная цилиарная дискинезия и др.) заболеваниями.

Ключевые слова: патология органов дыхания, дети, бета2-агонист, муколитические средства, комбинированный препарат.

V.N. DROZDOV¹, S.YU. SEREBROVA^{1,2}, O.A. VOROBYEVA¹, A.K. STARODUBTSEV¹, O.V. DOBROVOLSKY³¹ Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Russia, Moscow² Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow³ Central Clinical Hospital of Civil Aviation, Russia, Moscow

CURRENT OPPORTUNITIES FOR THE TREATMENT OF RESPIRATORY DISEASES IN PAEDIATRIC PRACTICE

Immediacy of the problem of combination therapy of respiratory diseases in paediatric practice is caused by their multifactorial pathogenesis in children and the need to achieve a high clinical effect in the use of drugs at relatively low doses and with minimum risks of serious adverse effects and drug interactions. The fixed-dose combination of salbutamol, bromhexine and guaifenesin produced in the form of tablets and syrup fully meets these requirements, which makes it possible to use it in children and adults with acute, chronic infectious (ARVI, bacterial pneumonia, respiratory tuberculosis, etc.) and non-infectious (bronchial asthma, pulmonary cystic fibrosis, primary ciliary dyskinesia, etc.) diseases.

Keywords: pathology of the respiratory system, children, beta2-agonist, mucolytics, combination drug.

Блезни органов дыхания стабильно занимают лидирующее место в структуре заболеваемости детей в России [1]. Педиатрическая патология респираторного тракта весьма разнообразна и включает в себя инфекционные (ОРВИ, бактериальные пневмонии, туберкулез органов дыхания и др.) и неинфекционные заболевания (бронхиальная астма, легочная форма муковисцидоза, первичная цилиарная дискинезия и др.), может быть острой и хронической.

Основным симптомом заболеваний респираторного тракта и, соответственно, самой частой причиной обращения к врачу по поводу патологии органов дыхания является кашель. У детей причиной малопродуктивного кашля в подавляющем большинстве случаев являются воспалительные заболевания органов дыхания, среди которых лидирующее место занимают ОРВИ, острый бронхит и бронхиальная астма [2]. Кашель доставляет сильный дискомфорт или даже бывает мучительным для ребенка, вызывает значительное беспокойство родителей. Существуют различные варианты классификации кашля, которые могут помочь в выявлении его причины. Кашель может быть физиологическим и патологическим, острым (длящимся не более 2–3 недель) и хроническим, гортанным и трахеобронхиальным. Гортанный тип кашля служит своего рода защитой реакцией против аспирации инородных тел. Воспалительные заболевания органов дыхания с вовлечением бронхиального дерева спрово-

ждаются, как правило, трахеобронхиальным острым или хроническим кашлем, не являющимся физиологическим и часто требующим медикаментозной терапии.

Важно помнить, что кашель неспецифичен для того или иного заболевания и не всегда говорит о болезнях органов дыхания: он может сопутствовать патологии верхних отделов пищеварительного тракта (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь), ЦНС, может быть при наличии инородного тела в дыхательных путях. В связи с этим назначению медикаментозной терапии при кашле должна предшествовать тщательная дифференциальная диагностика. Но чаще всего кашель у детей действительно является симптомом воспалительных заболеваний органов дыхания: респираторных инфекций вирусной этиологии и бронхиальной астмы [3, 4]. ОРВИ длительное время лидируют в структуре заболеваемости детей и взрослых в разных странах мира. Клиническая картина ОРВИ разнообразна и зависит от локализации воспалительного процесса (может протекать в виде ринита, фарингита, острого бронхита и др.), но наиболее частым симптомом, характерным для данной группы патологии, в том числе при присоединении бактериальной инфекции, является кашель.

Этиологические факторы ОРВИ многочисленны. Возбудителями респираторных инфекций могут быть риновирус, вирус парагриппа, аденовирус, коронавирус и более 200 других тропных к слизистым оболочкам респираторного тракта вирусов [5]. Вирусные респираторные инфекции

могут вызывать обострение или усугублять течение множества заболеваний органов дыхания, например бронхиальной астмы, в патогенезе которой лежит хроническое воспаление бронхов с инфильтрацией эпителия тучными клетками и эозинофилами. ОРВИ нередко потенцируют острую бронхиальную обструкцию и усугубляют тяжесть течения бронхиальной астмы у детей [6]. Вирус гриппа, аденовирус, риновирус, респираторно-синцитиальный вирус, бокавирус, человеческий метапневмовирус чаще других вызывают развитие бронхообструктивного синдрома у детей с ОРВИ, и они же увеличивают риск развития бронхиальной обструкции при бронхиальной астме [7].

Бронхообструктивный синдром характерен для многих бронхолегочных заболеваний у детей, чему способствуют анатомо-физиологические особенности их дыхательных путей (сравнительно узкий просвет бронхов, гиперплазия железистых тканей эпителия, более вязкая структура секрета, отличные от взрослых структура гладкомышечного слоя и функциональная активность местного иммунитета). При этом вызванное вирусной инфекцией воспаление слизистой оболочки бронхов изменяет количество и реологические свойства бронхиального секрета, снижает мукоцилиарный клиренс [8]. Таким образом, бронхообструктивный синдром в детском возрасте является не только неотъемлемым признаком бронхиальной астмы, но и частой особенностью клинического течения ОРВИ, в свою очередь, маскирующих дебют других заболеваний, протекающих с бронхообструкцией, в частности бронхиальную астму. Так, по данным литературы, у детей раннего возраста в 30–50% случаев под маской рецидивирующего бронхообструктивного синдрома скрывается дебют бронхиальной астмы [9].

В основе механизма бронхиальной обструкции лежат отек стенки бронхов как компонент воспалительного процесса, нарушение мукоцилиарного клиренса и бронхоспазм, причиной которого является воздействие медиаторов воспаления на нервные окончания в стенках бронхов. Клинически остро развившийся бронхообструктивный синдром проявляется экспираторной одышкой, разнокалиберными диффузными хрипами и кашлем [10].

Как уже было сказано, изменения количества и реологических свойств бронхиального секрета играет значимую роль в течение воспалительных заболеваний респираторного тракта. Бронхиальный секрет содержит растворимую фазу – золь и нерастворимую – гель. В золе содержатся белки, ферменты, электролиты и др. Золь покрывает клетки реснитчатого эпителия бронхов, обеспечивая их нормальное функционирование и эвакуаторную функцию бронхиального дерева. Гель представляет собой самостоятельную структурированную массу, состоящую из макромолекулярных гликопротеиновых муциновых комплексов, скрепленных дисульфидными мостиками. При наличии инфекционного или аллергического воспаления увеличивается выработка слизи и повышается вязкость секрета. Как правило, при воспалении возрастает синтез муцинов, в результате чего снижается относительное содержание воды в секрете, а более вязкий секрет, в свою очередь, с меньшей скоростью

продвигается по респираторному тракту. По некоторым данным, при снижении вязкости секрета частично теряются его иммунные свойства за счет снижения в нем количества иммуноглобулина А. Также трудноотделяемая и вязкая мокрота может служить адгезивным фактором для патогенных микроорганизмов. Таким образом, воспалительные изменения респираторного тракта в той или иной степени будут снижать эффективность работы дренажной системы органов дыхания, что, в свою очередь, может еще больше усугубить течение болезни. В связи с этим муколитическим препаратам отводится особая роль в терапии заболеваний органов дыхания, сопровождающихся кашлем с трудноотделяемой мокротой [11].

Наличие многофакторного и в значительной степени схожего патогенеза заболеваний респираторного тракта у детей, порой затрудняющего дифференциальную диагностику внутри группы этих патологических состояний, заставляет искать комплексный подход к их лечению.

Лекарственные средства, применяемые при заболеваниях респираторной системы у детей, относят к большому количеству фармакологических групп и применяют с той или иной клинической эффективностью и порой бессистемно. Большинство применяемых в детской пульмонологии препаратов можно разделить на две большие группы: противокашлевые, влияющие собственно на кашлевой рефлекс (могут быть центрального и периферического действия) и мукоактивные (отхаркивающие и муколитические) средства. Противокашлевые средства центрального действия нецелесообразно применять при продуктивном кашле, и они не подходят для рутинного назначения, так как кашлевой рефлекс – защитный механизм удаления избыточного количества секрета из бронхиальных путей, который не должен подавляться без веских на то оснований [12]. Мукоактивные препараты, наоборот, широко используются для лечения патологии органов дыхания, особенно сопровождающейся малопродуктивным кашлем и трудным отхождением мокроты. Учитывая важную роль бронхообструктивного синдрома, в большей или меньшей степени выраженного, в патогенезе большой группы заболеваний респираторного тракта у детей значение бронхолитиков в их лечении трудно переоценить.

Комбинированные лекарственные средства, создаваемые для устранения различных звеньев патогенеза респираторных заболеваний, сопровождающихся малопродуктивным кашлем и бронхообструкцией, заслуживают пристального внимания в связи с возможностью применять несколько активных действующих веществ в фиксированных лекарственных комбинациях с точными дозировками и доказанной клинической эффективностью. Применение таких многокомпонентных препаратов позволяет повышать комплаентность пациентов, обеспечивая максимальную эффективность комплексной фармакотерапии с включением всех ее компонентов в единую твердую дозированную лекарственную форму или в некоторый фиксированный объем препарата с жидкой лекарственной формой [13]. Примером такого комбинированного средства может быть препарат Аскорил. Он выпускается в виде сиропа и таблеток. Наличие лекарственной формы в виде сиропа

делает возможным назначения данного препарата детям раннего возраста. В его состав входят такие активные соединения, как сальбутамол, бромгексин, гвайфенезин.

Сальбутамол является агонистом бета2-адренорецепторов. Их стимуляция приводит к расслаблению гладких мышц бронхов, предупреждая или купируя бронхиальную обструкцию и увеличивая жизненную емкость легких [14]. Сальбутамол, кроме того, уменьшает проницаемость капилляров, что способствует снижению отека тканей. Данный эффект сальбутамола особенно полезен в педиатрической практике ввиду высокой васкуляризации слизистой оболочки бронхов у детей и, соответственно, большей интенсивности отека, вызываемого воспалением. Сальбутамол, кроме того, тормозит выброс медиаторов воспаления из тучных клеток и базофилов, что также предупреждает и купирует воспалительный отек в слизистой оболочке бронхов [15]. Поэтому сальбутамол, являясь бронхолитическим средством, обладает и опосредованным противовоспалительным эффектом. Из-за высокой реактивности бронхов при сравнительно узком их просвете у детей оба механизма действия сальбутамола имеют важное значение в педиатрической практике лечения бронхиолитов и острых бронхитов. При приеме внутрь у сальбутамола отмечается высокая скорость абсорбции. Прием пищи может ее снижать, но не влияет на биодоступность, которая при пероральном приеме составляет 50%. Период полувыведения относительно короткий: 3,8–6 ч. Выводится препарат преимущественно с мочой в виде неактивных метаболитов, частично с желчью. Во избежание нежелательных лекарственных реакций доза сальбутамола у пациентов с нарушением скорости клубочковой фильтрации должна быть скорректирована или препарат должен быть отменен [14].

Еще одним компонентом препарата Аскорил является муколитическое средство бромгексин. Он уменьшает вязкость бронхиального секрета, деполимеризуя в нем кислые мукополисахариды и стимулируя секреторные клетки слизистой оболочки бронхов. Также бромгексин активирует реснички мерцательного эпителия, увеличивает секрецию сурфактанта альвеолоцитами 2-го порядка, что упрощает движение мокроты по поверхности слизистой бронхов, и это в конечном итоге улучшает ее отхождение. Таким образом, бромгексин обеспечивает адекватное выведение мокроты, улучшая ее реологические свойства и эвакуаторную функцию бронхов [16]. Еще одним важным фармакодинамическим эффектом бромгексина является его влияние на концентрацию антибактериальных средств в мокроте. [17]. Данное лекарственное взаимодействие оказывает положительное влияние на лечение заболеваний органов дыхания, ассоциированных с определенными бактериальными агентами. Рассматриваемое муколитическое лекарственное средство имеет высокий профиль безопасности, однако следует помнить о необходимости строго соблюдать рекомендации по режиму дозирования во избежание, с одной стороны, неэффективности, а с другой стороны, кумуляции препарата.

Гвайфенезин, также входящий в состав Аскорила, является и муколитиком, и отхаркивающим препаратом рефлекторного действия. Второй механизм действия реа-

лизуется рефлекторной стимуляцией секреции бронхиальных желез и активацией реснитчатого эпителия бронхов, запускаемой при раздражении рецепторов, расположенных в желудке (гастропульмональный рефлекс). Как и бромгексин, гвайфенезин способен снижать вязкость мокроты путем деполимеризации кислых мукополисахаридов [18]. Гвайфенезин в некоторой степени способен подавлять кашлевой рефлекс, что было продемонстрировано в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, участие в котором приняли пациенты с ОРВИ и здоровые добровольцы. В обеих группах кашель потенцировался с помощью капсаицина на фоне применения гвайфенезина или плацебо. Выяснилось, что гвайфенезин действительно подавляет кашель, но только в группе, включавшей пациентов с диагнозом ОРВИ [19, 12].

Аскорил применяется у взрослых и детей старше 12 лет по 1 таблетке, содержащей 2 мг сальбутамола, 8 мг бромгексина и 100 мг гвайфенезина (или по 10 мг сиропа «Аскорил экспекторант») 3 р/сут. Детям в возрасте от 6 до 12 лет препарат назначают по ½ – 1 таблетке (или по 5–10 мг сиропа «Аскорил экспекторант») 3 раза в день. Детям до 6 лет назначают только сироп по 5 мл 3 раза в день.

Аскорил имеет хороший профиль безопасности как у детей, так и у взрослых [20, 21]. Плазменные концентрации активных действующих веществ препарата при его пероральном приеме являются небольшими, а нежелательные лекарственные реакции, как правило, наблюдаются при назначении в высоких дозах и представлены следующими явлениями: головная боль, головокружение, обострение язвенной болезни желудка/двенадцатиперстной кишки, тошнота, диарея и др. Вне зависимости от лекарственной формы препарат принимается 3 р/сут. Это связано с особенностями фармакокинетики сальбутамола, бромгексина и гвайфенезина. Исходя из фармакодинамических особенностей всех компонентов препарата Аскорил, основными показаниями к его применению являются обструктивный бронхит, бронхиальная астма, трахеобронхит, пневмония, коклюш и др.

В исследовании Prabhu Shankar S и соавт. (2010) было продемонстрировано преимущество фиксированной комбинации трех действующих веществ, входящих в состав Аскорила, перед двухкомпонентной схемой бронхолитического средства с различными муколитиками. В данное исследование были включены 426 пациентов с продуктивным кашлем различной этиологии. Больные были разделены на 3 группы: пациенты I группы получали гвайфенезин + бромгексин + сальбутамол, II группы – гвайфенезин + сальбутамол, III группы – бромгексин + сальбутамол. Лечение в каждой группе продолжалось семь дней. Эффективность терапии была оценена как высокая в первой группе у 44% пациентов, во второй – у 15% и в третьей – у 13%. В первой группе пациенты отмечали более раннее уменьшение частоты и тяжести кашля в сравнении с данными второй и третьей групп. Результаты данного исследования подтвердили преимущество терапии фиксированной комбинацией трех компонентов препарата Аскорил в лечении заболеваний бронхолегочной системы, сопровождающихся кашлем с трудноотделяемой мокротой [22].

В терапии ОРВИ Аскорил обладает более высокой по сравнению с Лазолваном клинической эффективностью, что продемонстрировано результатами исследования, в которое были включены 120 пациентов с малопродуктивным кашлем на фоне ОРВИ. Данные этого исследования также свидетельствовали об отсутствии серьезных нежелательных лекарственных реакций на фоне приема Аскорила [23]. Согласно результатам другого исследования, в котором оценивалась эффективность Аскорила при инфекциях верхних и нижних отделов дыхательных путей у детей, эффективность препарата оценена как высокая в 96% случаев [24]. Крупное многоцентровое неинтервенционное исследование, проведенное с целью определения эффективности Аскорила в амбулаторной практике, показало значимые результаты относительно скорости достижения терапевтического эффекта. В исследовании приняли участие 16312 пациентов (взрослые и дети старше 12 лет) с ОРВИ, острым бронхитом, бронхиальной астмой, ХОБЛ, обострением хронического бронхита или пневмонией. Улучшение состояния в первые сутки приема препарата отмечено более чем у 80% пациентов. Развитие выраженного терапевтического эффекта при применении Аскорила отмечено уже к концу первых суток [25].

Помимо высокого профиля безопасности, Аскорил характеризуется низким потенциалом лекарственных взаимодействий. При использовании Аскорила со сравнительно низкими дозами отдельных его компонентов наблюдается, с одной стороны, потенцирование их дей-

ствия (синергизм) при лечении бронхолегочной патологии у детей, с другой стороны, уменьшаются риски дозозависимых побочных эффектов и влияния на функциональную активность метаболических и транспортных энзимов.

Действия сальбутамола на функциональную активность известных ферментов-переносчиков и энзимов, участвующих в биотрансформации, не описано (<https://www.drugbank.ca/drugs/DB01001>). Сальбутамол может вступать в потенциально опасные («major») лекарственные взаимодействия, но с препаратами редко или практически не применяющимися в педиатрической практике: бета-блокаторами (одновременное назначение бета-миметиков и бета-блокаторов в любом случае недопустимо), финголимодом (иммуносупрессивный препарат для лечения рассеянного склероза), рибозиклибом (используется для лечения рака молочной железы), мифепристоном (применяется для индукции родов при нормальной доношенной беременности, искусственного прерывания родов, экстренной (посткоитальной) контрацепции и лечения миомы матки) (<https://www.drugs.com/drug-interactions/albuterol-index.html>). Лекарственные взаимодействия с бромгексином и с гвайфенезином не описаны (<https://www.drugbank.ca/drugs/DB09019>, <https://www.drugs.com/drug-interactions/guaifenesin.html>). При назначении Аскорила следует учитывать информацию о возможном лекарственном взаимодействии с теофиллином, кодеином и прочими противокашлевыми средствами, ингибиторами моноаминоксидазы, диуретиками и глюкокортикостероидами, данную в инструкции по медицинскому применению.

АСКОРИЛ

3 ТРОЙНОЕ ДЕЙСТВИЕ В БОРЬБЕ С КАШЛЕМ^{1,2}

ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ

- Способствует снижению вязкости мокроты и облегчению ее выведения
- Способствует снижению необходимости в антибактериальной терапии в 2,5 раза у часто болеющих детей³
- Направлен на предотвращение затяжного течения респираторного заболевания^{4,5,6}

¹ В составе комбинированной терапии острых и хронических бронхо-легочных заболеваний, сопровождающихся образованием трудноотделяемого вязкого секрета: бронхиальная астма, трахеобронхит, обструктивный бронхит, пневмония, эмфизема легких, коклюш, пневмококк, туберкулез легких и др.^{1,2}

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата Аскорил (сироп, таблетки).

Регистрационный номер. Сироп - П 015290/01, таблетки - ПСР-003332/00. **Торговое название.** Аскорил Экспекторант. Аскорил. **Международное непатентованное название.** Сальбутамол + гвайфенезин + сальбутамол. **Лекарственная форма.** таблетки, сироп. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к компонентам препарата; беременность, период лактации; тахикардия, миокардит; порок сердца; декомпенсированный сахарный диабет; тиреотоксикоз; глаукома; печеночная или почечная недостаточность; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; желудочно-кровотечение; артериальная гипертензия; для таблеток - детский возраст до 5-х лет. **С осторожностью** назначают пациентам с сахарным диабетом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии. **Побочное действие.** Перечень всех побочных эффектов приведен в инструкции по медицинскому применению. **Особые указания.** Имеются сообщения о тяжелых кожных реакциях, таких как мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона (СДС), токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) и острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП), связанных с применением амброксола. Поскольку амброксол является метаболитом бромгексина, риск возникновения анафилактических и тяжелых кожных реакций может расширяться и для бромгексина. Гвайфенезин окрашивает мочу в розовый цвет. Не рекомендуется принимать одновременно с препаратом щелочные гиты. **Условия хранения.** В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности.** 2 года. Не использовать по истечении срока годности. **Отпуск из аптек.** По рецепту врача.

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной медицинской инструкцией по применению.

1. Лечение кашля при ОРВИ и гриппе. Клежанин И.Л. 1-2012. РМЖ, с. 278-285.
2. Применение комбинированной терапии при лечении острых респираторных заболеваний у детей. Гетте Н.А., Селиверстова Н.А., Уточева М.Г. 1-2011. 3Ф. Педиатрия, с. 38-42.
3. Возможности терапии кашля при ОРВИ в практике отоларинголога. Овчинников А.Ю., Панкина М.А., Коростелев С.А. М. 2-2014. Вестник отоларингологии, с. 86-89.
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Аскорил Экспекторант. <http://gls.commedpharma.ru/>. [Online] 2016.
5. Инструкция по медицинскому применению препарата Аскорил. <http://gls.commedpharma.ru/>. [Online] 2016.
6. Лечение кашля при ОРВИ у часто болеющих детей. Клежанин И.Л. 2-2012. РМЖ Педиатрия, с. 68-71.

Информация предоставлена для специалистов здравоохранения.



Реклама. 06-16-RUS-013-ASC



ООО «Гленмарк (Имгас)», Россия, 115114, Москва, ул. Летниковская, д.2, стр.3, БЦ «Вивальди Плаза», эт. 2.
Тел./Факс 7 (499) 951-0000. www.glenmarkpharma.com / www.glenmark-pharma.ru

Таким образом, Аскорил обладает высокой клинической эффективностью и имеет ряд преимуществ перед другими лекарственными средствами, применяемыми при заболеваниях респираторного тракта у детей. Будучи комбинированным препаратом, он повышает комплаентность, т.е. приверженность к лечению. Сочетание салбутамола, бромгексина и гвайфенезина в сравнительно низких дозах вызывает потенцирующее взаимодействие в отношении разных звеньев патогенеза воспалительных заболеваний респираторного тракта, сопровождающихся

кашлем с трудноотделяемой мокротой. Доказанная эффективность, удобство применения, наличие лекарственной формы в виде сиропа и практически отсутствие серьезных нежелательных реакций и потенциально опасных лекарственных взаимодействий расширяют возможности применения препарата Аскорил в педиатрической практике.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Аношкина Е.В., Гаммель И.В., Кононова С.В. Динамика заболеваемости болезнями органов дыхания детского населения страны. *Медицинский альманах*, 2018, 3(54). /Anoshkina EV, Gammel IV, Kononova SV. Dynamics of respiratory disease morbidity of the child population in the country. *Meditsinskiy Almanakh*, 2018, 3 (54).
- Волков К.С., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., Баранник В.А., Томилова А.Ю., Вишнёва Е.А., Эфендиева К.Е., Мурадова О.И. Кашель у детей: этиология, особенности диагностики и подходы к терапии. *ВСП*, 2014, 2. /Volkov KS, Namazova-Baranova LS, Alekseeva AA, Barannik VA, Tomilova AYU, Vishneva EA, Efendiyeva KE, Muradova OI. Cough in children: etiology, diagnostic features and approaches to therapy. *VSP*, 2014, 2.
- Chang AB. Cough. *Pediatr Clin North Am*, 2009, 56(1): 19-31. ix. doi: 10.1016/j.pcl.2008.10.002.
- Shields MD, Thavagnanam S. The difficult coughing child: prolonged acute cough in children. *Cough*, 2013, 10, 9(1): 11. doi: 10.1186/1745-9974-9-11.
- Seto WH, Conly JM, Pessoa-Silva CL et al. Infection prevention and control measures for acute respiratory infections in healthcare settings: an update. *East Mediterr Health J*, 2013, 19(Suppl. 1): 39-47.
- Купченко А.Н., Понезева Ж.Б. Современные принципы диагностики и лечения ОРВИ. *Архив внутренней медицины*, 2016, 1(27). /Kupchenko AN, Ponezeva ZhB. Modern principles of diagnosis and treatment of ARVI. *Arkhiv Vnutrenney Meditsiny*, 2016, 1 (27).
- Иванова Н.А. Рецидивирующая обструкция бронхов и бронхиальная астма у детей первых пяти лет жизни. *Рос вестн перинатол и педиатр*, 2016, 5. /Ivanov NA. Recurrent bronchial obstruction and bronchial asthma in children during the first five years of life. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr*, 2016, 5.
- Fahy JV, Dickey BF. Airway mucus function and dysfunction. *N Eng J Med*, 2010, 363: 2233-47.
- Симонова О.И., Горинова Ю.В., Алексеева А.А., Томилова А.Ю. Бронхообструктивный синдром у детей: новое решение старой проблемы. *ВСП*, 2015, 2. /Simonova OI, Gorinova YuV, Alekseeva AA, Tomilova AYU. Bronchial obstruction syndrome in children: a new solution to an old problem. *VSP*, 2015, 2.
- Мизерницкий Ю.Л. Дифференциальная диагностика и дифференцированная терапия острой бронхиальной обструкции при ОРВИ у детей раннего возраста. *ПМ*, 2014, 9(85). /Mizernitsky YuL. Differential diagnosis and differentiated therapy of acute bronchial obstruction in acute respiratory viral infections in young children. *PM*, 2014, 9 (85).
- Косенко И. М. Кашель у детей – рациональный подход к лечению // ВСП. 2013. №1. /Kosenko IM. Cough in children: a rational approach to the treatment // *VSP*. 2013. No.1.
- Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004, 18(4): CD001831. doi: 10.1002/14651858.CD001831.pub2.
- Woo V. Empagliflozin/linagliptin single-tablet combination: first-in-class treatment option. *Int J Clin Pract*, 2015 Dec, 69(12): 1427-37. doi: 10.1111/ijcp.12720.
- ГРЛС – Государственный реестр лекарственных средств. Официальный сайт: <https://grls.rosminzdrav.ru/> / GRLS – State Register of Medicinal Products. Official website: <https://grls.rosminzdrav.ru>.
- Клячкина И.Л. Раннее лечение простуды-профилактика постинфекционного кашля. *РМЖ*, 2016, 24(16): 1051-1058. /Klyachkina IL. Early treatment of cold: prevention of post-infectious cough. *RMJ*, 2016, 24 (16): 1051-1058.
- Самсыгина Г.Л. Лечение кашля у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*, 2004, 3. /Samsygina GL. Treatment of cough in children. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*, 2004, 3.
- Bergogne-Berezin E, Pierre J, Dournovo P. Effect of mucolytic agent (Bromhexine) on the passage of erythromycin into the bronchial secretions. *Therapie*, 1979, 34: 705-11.
- Княжеская Н.П., Боков Е.В., Татарский А.Р. Комбинированный препарат Аскорил в терапии кашля и бронхообструкции. *РМЖ*, 2013, 21(7): 368-372. /Knyazheskaya NP, Bokov EV, Tatarsky AR. The combined drug Ascoril in the treatment of cough and bronchial obstruction. *RMJ*, 2013, 21 (7): 368-372.
- Dicpinigaitis PV, Gayle YE. Effect of guaifenesin on cough reflex sensitivity. *Chest*, 2003, 124(6): 2178-81. PMID: 14665498.
- Мещеряков В.В., Синевиц О.Ю., Павлинова Е.Б. и др. Эффективность и безопасность оральной формы салбутамола (на примере препарата Аскорил) в лечении обострений бронхиальной астмы у детей. *Педиатрия*, 2003, 6: 68-70. /Meshcheryakov VV, Sinevich OYu, Pavlinaeva EB, et al. Efficacy and safety of the oral form of salbutamol (as exemplified by Ascoril) in the treatment of bronchial asthma exacerbations in children. *Pediatrics*, 2003, 6: 68-70.
- Федосеев Г.Б., Знакова М.К., Ровкина Е.И. Клинические аспекты применения Аскорила в пульмонологической клинике. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*, 2002, 2: 64-67. /Fedoseev GB, Zinakova MK, Rovkina EI. Clinical aspects of the use of Ascoril in the pulmonary clinic. *Novye Sankt-Peterburgskie Vrachebnye Vedomosti*, 2002, 2: 64-67.
- Prabhu Shankar S, Chandrashekhara S, Bolmall CS, Baliga V. Efficacy, safety and tolerability of salbutamol + guaifenesin + bromhexine (Ascoril) expectorant versus expectorants containing salbutamol and either guaifenesin or bromhexine in productive cough: a randomised controlled comparative study. *J Indian Med Assoc*, 2010 May, 108(5): 313-4, 316-8, 320.
- Овчинников А. Ю. и др. Возможности терапии кашля при ОРВИ в практике оториноларинголога. *Вестник оториноларингологии*, 2014, 2: 86-89. /Ovchinnikov AYU, et al. Possibilities of cough therapy for ARVI in otolaryngology practice. *Vestnik Otorinolaringologii*, 2014, 2: 86-89.
- Jayaram S, Desai A. Efficacy and safety of Ascoril expectorant and other cough formula in the treatment of coughmanagement in paediatric and adult patients – a randomised double-blind comparative trial. *J Indian Med Assoc*, 2000 Feb, 98(2): 68-70.
- Нургожин Т.С., Гуляев А.Е., Еремекбаева Б.А., Жаугашева С.К., Абуова Г.Т., Ан Э.А. Результаты международного многоцентрового неинтервенционного клинического исследования эффективности и безопасности аскорила экспекторанта при лечении кашля, проведенного в Республике Казахстан и в Республике Узбекистан. *Клиническая медицина*, 2013, 6. /Nurgozhin TS, Gulyaev AE, Ermekbaeva BA, Zhaugasheva SK, Abuova GT, An EA. Results of international multicenter non-interventional clinical study of the efficacy and safety of Ascoril expectorant for the treatment of cough conducted in the Republic of Kazakhstan and in the Republic of Uzbekistan. *Klinicheskaya Meditsina*, 2013, 6.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Дроздов Владимир Николаевич – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Сереброва Светлана Юрьевна – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва

Воробьева Ольга Андреевна – ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Стародубцев Алексей Константинович – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Добровольский Олег Викторович – к.м.н., врач-эндоскопист высшей категории, заведующий отделением эндоскопии ФБУ «Центральная клиническая больница гражданской авиации», Москва

В.Ф. УЧАЙКИН¹, О.В. КЛАДОВА¹, Ф.С. ХАРЛАМОВА¹, Н.Л. ВАЛЬТЦ², Ю.В. КОМПАНИЕЦ², Н.Л. ГРИШКЕВИЧ²¹ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва² Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы

МЕЖДУНАРОДНЫЙ И РОССИЙСКИЙ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ГРИППА У ДЕТЕЙ

За последние 17 лет накоплен обширный клинический опыт в разных странах мира по применению осельтамивира при лечении и профилактике гриппа у детей и взрослых, включая больных групп риска. Показаны причины и удельный вес развития резистентности к осельтамивиру. Приведены данные о новом отечественном препарате Номидес (осельтамивир), производимом АО «Фармасинтез» (Россия) в соответствии с международными стандартами GMP (Good Manufacturing Practice – надлежащая производственная практика), рекомендованном к применению у взрослых и детей от года. Наличие детских дозировок осельтамивира 30 и 45 мг.

Ключевые слова: грипп, заболеваемость, дети, осельтамивир, Номидес.

V.F. UCHAIKIN¹, O.V. KLADOVA¹, F.S. KHARLAMOVA¹, N.L. VALTS², Yu.V. KOMPANIETS², N.L. GRISHKEVICH²¹ Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow² Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow Department of Health

INTERNATIONAL AND RUSSIAN EXPERIENCE IN TREATING CHILDREN'S FLU

The article presents an extensive clinical experience about the treatment and prevention of influenza by oseltamivir for children and adults including high-risk group patients through different countries around the world over the past 17 years. The article reveals the causes of resistance to oseltamivir with a relative evolution proportion. The new domestic drug Nomides (oseltamivir), which manufactured by Pharmasintez JSC (Russia) in accordance with the Good Manufacturing Practice (GMP), has been represented in the article by unique dosage forms 30 and 45 mg on the Russian market for childrens older than one years old.

Keywords: flu, morbidity, children, oseltamivir, Nomides.

Эпидемии гриппа в XXI в. протекают с преимущественным поражением детского контингента, значительной заболеваемостью групп риска, увеличением числа тяжелых форм заболевания и летальных исходов. По данным ВОЗ, ежегодно в мире от сезонного гриппа гибнет порядка 650 тыс. человек. Респираторные инфекции занимают 2-е место среди основных причин смертности. Такая устрашающая цифра связана с высоким уровнем заболеваемости гриппом как среди детского населения, так и среди взрослых. Ежегодно заболевших респираторными инфекциями в Российской Федерации насчитывается около 30 млн человек. Так, за 2017 г. зарегистрировано 31 825 739 случаев заболевания респираторными инфекциями, гриппом – 51 143, что составляет до 90% потерь от всех инфекционных заболеваний: это 300 млн руб. в год, 40% длительности больничных листов, дополнительная смертность при развитии эпидемий [1–3].

В настоящее время человечество пережило несколько пандемий, связанных с появлением новых подтипов вируса гриппа А. Пандемии случаются в среднем каждые 30–40 лет, а в настоящее время вирус гриппа А (H3N2) циркулирует уже более 30 лет. Поэтому пандемия может начаться практически в любой момент.

Так, в 1997 г. в Гонконге был выделен вирус птичьего гриппа (H5N1), который инфицировал как кур, так и людей – первый случай передачи вируса человеку (18 человек госпитализированы, из них 6 погибли). В 1999 г. вирус птичьего гриппа (H9N2) инфицировал несколько человек, все выздоровели. В 2003 г. – 3 случая заболевания в Китае (вирус H5N1), 2 больных погибли. В этом же

году вирусы птичьего гриппа (H7N7 и H5N1) обнаружены в Нидерландах у 86 больных, ухаживающих за больной птицей. Заболевание протекало в легкой форме, но один больной погиб. В 2004 г. – наиболее распространенная вспышка по 10 странам мира (вирус H5N1), заболело 124 человека, из них 63 погибли. В октябре 2005 г. в Китае (провинция Ляонин) погибло 9 тыс. кур. Это уже 4-я вспышка болезни. Умерла 12-летняя девочка. За последние 4 года заболеваемость, вызванная новыми подтипами вируса гриппа А (H5N1, H7N7, H9N2), увеличилась в 64,5 раза (в 2003 г. 4 случая, в 2006 г. – 258), при этом летальность возросла в 38,3 раза (в 2003 г. 4 случая, в 2006 г. 153 случая) [4].

В 2009–2010 гг. пандемия гриппа связана с доминированием реассортантного штамма вируса гриппа А/Н1N1/09 pdm 09. Заболеваемость гриппом А/Н1N1/09 pdm 09 и частота тяжелых форм среди заболевших составила 44,2% от общей заболеваемости населения. Госпитализация в связи с тяжестью состояния потребовалась около 40% пациентам. Данный штамм продолжает циркулировать в популяции и в настоящее время. Так, в 2016–2017 гг. на долю А/Н1N1/09 pdm 09 пришлось до 1,6% случаев заболевания, а в 2017–2018 гг. эта цифра увеличилась до 60% [5–7].

Передается грипп воздушно-капельным путем, опаснее всего находиться рядом с больным человеком первые 5–6 дней болезни. Возможен и бытовой путь передачи, например заражение через предметы обихода.

Грипп начинается остро, при этом клинические признаки поражения дыхательных путей запаздывают от

начала заболевания на несколько часов или 1–2 дня. Характеризуется общей интоксикацией организма, лихорадкой, обильным потоотделением, слабостью, светобоязнью, развитием суставной, мышечной, головной боли, боли в горле с появлением сухого, в ряде случаев влажного, кашля с выделением необильной слизистой мокроты. Синдром катарального воспаления представлен гиперемией, цианотичностью, сухостью слизистой оболочки полости носа, мягкого неба и задней стенки глотки, дыхание через нос обычно сохранено, отсутствует выраженный экссудативный компонент воспаления, при этом отмечается яркая гиперемия конъюнктив. Первые признаки заболевания появляются через 15 часов – 3 суток после заражения. Чаще всего инкубационный период длится 1–2 дня. Начало острое, течение циклическое – может развиваться по двум путям: типичному и атипичному.

Клинические проявления заболевания зависят от возраста, состояния иммунной системы, наличия сопутствующей патологии, а также от серотипа циркулирующего вируса. Чаще всего полное выздоровление происходит через 10–14 дней после появления первых симптомов, однако возможно и более длительное течение.

Нередко развивается синдром сегментарного поражения легких – динамично нарастающая (в течение нескольких часов) легочно-сердечная недостаточность с типичной сегментарной тенью в одном из легких (сегментарный отек легких); при благоприятном исходе клинко-рентгенологические изменения проходят в течение 2–3 дней. При гипертоксической форме возможен отек легких, обычно заканчивающийся геморрагической пневмонией.

В течение 2–3 недель после перенесенного гриппа может сохраняться утомляемость, слабость, головная боль, раздражительность, бессонница. После гриппа часто возникает повторное инфицирование в связи с развитием транзиторного иммунодефицитного состояния и токсического воздействия на любой орган и систему человеческого организма. В зависимости от этого выделяют осложнения и последствия гриппа: легочные (пневмонии, эмпиема плевры, абсцесс легкого), сердечно-сосудистые (перикардиты, миокардиты), со стороны ЛОР-органов (синусит, ринит, отит, трахеит), со стороны нервной системы (менингит, энцефалит, менингоэнцефалит, неврит, невралгии, полирадикулоневриты), мышечные (миозиты), синдром Рейе, гломерулонефрит, токсико-аллергический шок и др. Последствием заболевания может быть обострение неврологических и сосудистых заболеваний, которые протекали бессимптомно. Грипп представляет большую опасность для беременных женщин, так как может отразиться впоследствии на жизни и здоровье не только молодой мамы, но и будущего ребенка [8, 9].

Так, по данным доктора Loughlin J. (2003), частота осложнений при гриппе у детей в возрасте 0–4 лет составила 31,3 на 100 случаев заболевания, что в 1,7 раза выше, чем у детей 5–14 лет [10].

Частота госпитализации детей с гриппом в возрасте 6–23 мес. составила 10,4; 2–4 года – 5,7; 5–17 лет – 1,1 на 10 тыс. детей [11].

На основании имеющихся данных министр здравоохранения В.И. Скворцова подписала приказ №1095 и 1098 от 26 декабря 2012 г. «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при гриппе средней и тяжелой степени тяжести», где в раздел перечня лекарственных препаратов включен ингибитор нейраминидазы осельтамивир. История разработки осельтамивира связана с механизмом репликации вируса гриппа.

Тропным органом для вируса гриппа является трахея. Первым рубежом защиты эпителиоцитов от различных антигенов является сиаловая кислота, расположенная на поверхности клетки. Проникнуть внутрь клетки вирусу гриппа помогает его поверхностный белок – гемагглютинин (ГА), который уменьшает вязкость сиаловой кислоты, способствуя проникновению вируса гриппа в клетку с рецепторным эндоцитозом. Затем происходит репликация вирусных геномов с последующей сборкой вирусных частиц из синтезированных копий вирусных белков внутри клеточного ядра. Другой поверхностный белок вируса гриппа – нейраминидаза (НА) обеспечивает выход вновь образованных вирионов из клетки путем разрыва связи с сиаловой кислотой. Аналогично вирус гриппа проникает в другие разделы дыхательных путей за счет расщепления в муцине сиаловых кислот. Реплицированные вирусы гриппа отпочковываются от клетки хозяина. Именно такой способ выхода из клетки способствует очень быстрой репликации вируса, из одной вирусной частицы за 2 ч образуется 10 x 10 частиц.

В настоящее время человечество пережило несколько пандемий, связанных с появлением новых подтипов вируса гриппа А. Пандемии случаются в среднем каждые 30–40 лет, а в настоящее время вирус гриппа А (H3N2) циркулирует уже более 30 лет. Поэтому пандемия может начаться практически в любой момент

Прогрессирующее развитие резистентности к амантадину поставило перед научным сообществом задачу разработки эффективной молекулы [13–17]. Выведенный изначально препарат занамивир, предназначенный для местного применения в виде ингаляции, не оказывает системного воздействия при гриппе, что послужило причиной разработки нового препарата – осельтамивира в 1996 г. в лаборатории компании Gilead Sciences. Осельтамивир – один из противовирусных препаратов с доказанной эффективностью, который используется в протоколах лечения гриппа в США и Европе. Примечательно, что изначально осельтамивир также разрабатывался как препарат от ВИЧ, однако в ходе дальнейших исследований были выявлены другие его свойства. Оказалось, что осельтамивир хорошо действует в отношении вирусов гриппа А и В. Начиная с 1999 г. лицензию на производство препарата выкупила швейцарская компания «Хоффман-Ля Рош», которая передала права на дальнейший маркетинг препарата компании «Фармстандарт»:

осельтамивир под торговым названием Тамифлю. Осельтамивир – это пролекарство (осельтамивира фосфат). Сырьем для его производства является экстракт шикимовой кислоты, выделяемой из оболочки семян, произрастающих в четырех горных провинциях на юго-западе Китая (Guanxi, Sichuan, Yunnan и Guizhou), известных урожайностью и особой чистотой [18].

Лечение пациентов осельтамивиром было начато в 1999–2000 гг. в Европе, США, Канаде, Швейцарии и России. В 2001 г. были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности, безопасности, переносимости осельтамивира при гриппе у детей. В этом исследовании принимали участие 695 детей в возрасте от года до 12 лет. Осельтамивир в дозе 2 мг/кг дети получали два раза в сутки в течение пяти дней. Одно из условий – назначение препарата в первые 48 ч от начала заболевания. Показателями эффективности были время до разрешения заболевания, исчезновение кашля, насморка, нормализация температуры тела. Авторы отметили хорошую переносимость осельтамивира при гриппе, если лечение начиналось в первые 48 ч от начала заболевания [19].

Еще с 1998 г. было показано, что пероральный ингибитор нейраминидазы осельтамивир активен по отношению ко всем вирусам гриппа [20].

По данным литературы, для оценки подавления активности любого типа НА (N1-N9) вируса гриппа А за период 1996–1999 гг. в эксперименте на 900 культурах, собранных со всего мира, было показано, что геометрически средняя концентрация осельтамивира (IC50s) способна подавлять активность любой нейраминидазы [21].

Препаратом осельтамивир, начиная с 2002 г., лечили почти 40 млн пациентов в 80 странах мира: США, Японии, Канаде, Австралии, Швейцарии, странах Европы и Латинской Америки.

Клинические испытания показали, что применение осельтамивира для лечения гриппа приводит к сокращению средней продолжительности заболевания на 37%, а проявление таких симптомов, как головная боль, кашель, озноб, насморк, слабость, сокращается на 30–38%. Длительность симптомов гриппа, таких как кашель, миалгия, головные боли и лихорадка, уменьшается на 40% после приема осельтамивира по сравнению с плацебо [22]. В результате пациенты, получавшие осельтамивир, принимали во время болезни меньше лекарственных средств для лечения симптомов, чем те, кто получал плацебо [22, 23].

По данным последних исследований, применение осельтамивира на 67% снижает частоту вторичных осложнений гриппа, таких как пневмония, бронхит, синусит, средний отит. На 71% снижает смертность от осложнений у пожилых людей, относящихся к группе повышенного риска.

При профилактике гриппа применение осельтамивира в период эпидемической вспышки позволяет сократить число заболевших на 80–90%.

Прием осельтамивира в первые 12 часов после появления симптомов гриппа сокращает продолжительность

заболевания более чем на три дня по сравнению с началом приема препарата через 48 часов после появления симптомов. Препарат можно назначать у вакцинированных против гриппа людей, которые все-таки заболели. У детей прием осельтамивира в первые сутки заболевания сокращает длительность симптомов на 36 часов. При дозе осельтамивира 2 мг/кг кумулятивная концентрация препарата в плазме крови является терапевтически эффективной и безопасной для взрослых и детей в возрасте 1–12 лет [23].

По данным доктора Hayden F.G. (1999), осельтамивир способствует снижению титра вируса гриппа А в носовых пазухах (log10 TCID50/мл) по сравнению с плацебо. Титр вируса в носовых пазухах зависит от уровня провоспалительных цитокинов, интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α). Уменьшается медиана периода выделения вируса на 2–3 дня. К моменту появления симптомов заболевания репликация вируса гриппа уже находится на развернутой стадии, но лечение осельтамивиром позволяет значительно снизить уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО-α по сравнению с плацебо [24].

По данным доктора Treanor J.J. (2000), частота выявленных осложнений у больных гриппом при лечении осельтамивиром снижается на 50% по сравнению с группой, получавшей плацебо. Сходное снижение осложнений наблюдается у пациентов, получавших при осложнениях после гриппа антибиотики [23].

Во время развития пандемии птичьего гриппа в 2005 г. в ряде работ была показана эффективность осельтамивира в отношении штаммов вируса гриппа птиц H7 и H9, а также H5N1. Осельтамивир был признан единственным пероральным ингибитором нейраминидазы и рекомендован ВОЗ для борьбы с пандемией птичьего гриппа [25–27].

На нашей кафедре была проведена работа по оценке эффективности и безопасности использования осельтамивира для лечения гриппа и других ОРВИ.

Проникнуть внутрь клетки вирусу гриппа помогает его поверхностный белок – гемагглютинин, который уменьшает вязкость сиаловой кислоты, способствуя проникновению вируса гриппа в клетку с рецепторным эндоцитозом

В результате проведенного лечения у больных отмечено достоверное укорочение продолжительности клинических симптомов независимо от формы тяжести ОРВИ. Так, продолжительность лихорадки и других проявлений интоксикационного синдрома (недомогание, снижение аппетита, слабость, сонливость, снижение физической активности) сокращалась в 3 и более раза; ринита – в 2,6 раза; на фоне получения осельтамивира продуктивный кашель с эффектом разжижения мокроты появлялся со 2–3 дня, а в группе сравнения – после 4 дня. Максимальный клинический эффект среди больных гриппом и ОРВИ отмечен у 72% детей уже на 2 сутки приема

препарата. В эти же сроки у 67% детей отмечалось изменение плотности мокроты в сторону ее разжижения, в то время как в группе сравнения эти изменения регистрировались только у 43% детей. При экспертной оценке клинической эффективности у больных гриппом и ОРВИ было выявлено, что на 5-й день лечения отличный клинический эффект (полное выздоровление) отмечался у 84% больных, хороший (наличие остаточных явлений заболевания) – у 16%, слабовыраженного эффекта или его отсутствия обнаружено не было, в то время как у детей группы контроля подобные показатели составили 0–32 и 68% соответственно [28, 29].

Одно из последних исследований по оценке эффективности и безопасности осельтамивира было проведено Л.В. Осидак и соавт. в 2016 г. [30].

У получавших осельтамивир не отмечалось каких-либо побочных эффектов, осложняющих течение заболевания, в том числе и у пациентов с проявлениями дерматологического и респираторного аллергозов и другими нарушениями преморбидного фона. Вместе с тем было установлено, что у 38 взрослых пациентов, получивших препарат в первые 24 часа от начала заболевания, наблюдалось статистически значимо доказанное более редкое развитие осложнений, чем у 37 пациентов группы сравнения (8/21,1% против 17/45,9%, $p = 0,007$), что совпадает с данными других исследователей [31].

Так, по данным литературы, применение осельтамивира при гриппе у взрослых больных уменьшает тяжесть заболевания, сокращает период клинических проявлений, уменьшает частоту осложнений, требующих применения антибактериальных средств [22, 23, 32–34].

Таким образом, в результате проведенного сравнительного изучения лечебной эффективности ингибитора нейраминидазы осельтамивир у взрослых и детей с гриппом A(H1N1)pdm09, в том числе и в эпидсезон 2015–2016 гг., был сделан вывод, что данный препарат может успешно использоваться в комплексной терапии взрослых и детей в возрасте с 1 года и старше с гриппом независимо от степени тяжести заболевания и наличия осложнений.

Осельтамивир эффективен не только для лечения гриппа, но и для постконтактной профилактики. Крайне важно рассматривать вновь выявленного пациента как источник риска высокой вероятности (эпидстатистика!) для окружающих, особенно детского возраста. Серьезность последствий гриппа для детей значительно выше, чем для взрослого контингента. Поэтому важно назначать постконтактную профилактику всем членам семьи и окружающим.

Прием осельтамивира после контакта с больным гриппом уменьшает риск заболевания на 55–80%. На основе стандартов специализированной медицинской помощи при гриппе средней и тяжелой степени тяжести, утвержденных приказами Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. №724н и 842н, опыта лечения пациентов в период пандемии и в последующие эпидемические сезоны разработаны схемы лечения и профилактики неосложненных форм гриппа у взрослых больных и беременных. На основании опыта работы ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России по применению

противовирусных препаратов доза осельтамивира при экстренной профилактике (при контакте с больным гриппом) составляет 75 мг 1 р/сут в течение 10 дней. Возможная длительность приема профилактической дозы составляет до 6 недель. С целью проведения постконтактной профилактики гриппа прием осельтамивира целесообразен в течение 7 дней, при профилактике контактировавших в семье – 10 дней, сезонной профилактике – 42 дня. У лиц с нормальной функцией иммунной системы случаев резистентности к препарату не отмечено. В 12-недельном исследовании по сезонной профилактике у лиц с ослабленным иммунитетом случаев возникновения резистентности также не наблюдалось. Для постконтактной профилактики в педиатрии используются следующие дозы осельтамивира: детям, вес которых меньше 15 кг, – 30 мг; от 15–23 кг – 45 мг; от 23–40 кг – 60 мг.

Осельтамивир – это пролекарство (осельтамивира фосфат). Сырьем для его производства является экстракт шикимовой кислоты, выделяемой из оболочки семян, произрастающих в четырех горных провинциях на юго-западе Китая (Guanxi, Sichuan, Yunnan и Guizhou), известных урожайностью и особой чистотой

Разработаны схемы применения осельтамивира в период беременности и в послеродовой период. При лечении гриппа, протекающего в легкой и средне-тяжелой форме, без осложнений доза осельтамивира составляет 75 мг капсула х 2 р/день в течение 5–7 дней. При тяжелой форме – 150 мг х 2 р/день в течение 7–10 дней [35].

■ Метаанализ 5 824 женщин с рожденными детьми, наблюдавшихся в течение 2 лет.

■ Прием осельтамивира не вызвал:

- низкого веса плода (ОР 0,77; ДИ 0,65–0,91),
- низкую оценку по шкале Апгар (ОР 0,87; ДИ 0,67–1,14),
- преждевременные роды (ОР 0,97; ДИ 0,86–1,10),
- мертворождение (ОР 0,81; ДИ 0,51–1,30),
- младенческую заболеваемость (ОР 0,92; ДИ 0,86–1,00).

■ Не выявлено риска внутриутробных уродств плода, даже при приеме осельтамивира в I триместре беременности [36].

Конечно, самой эффективной защитой от заболевания является специфическая профилактика, т. е. вакцинация. Но на сегодняшний день охват вакцинацией всего населения не достигает должествующего уровня. Причины низкого охвата вакцинацией разнообразны: наличие противопоказаний; боязнь побочных эффектов и того, что сама вакцина станет причиной заболевания; неприятие инъекции; неуверенность в пользе вакцинации (в т. ч. из-за вероятности несовпадения с актуальными штаммами вируса гриппа); забывчивость или отсутствие времени на вакцинацию.

Так, вакцинация групп риска, лиц преклонного возраста, пациентов с иммунодефицитом приводит к снижению эффективности вакцины до 30–40% [37, 38].

Кроме того, не всегда наблюдается полное соответствие структуры вакцины циркулирующим штаммам, соответственно, защитный эффект вакцины составляет 70–90% [39]. Но даже при условиях вакцинации стоит помнить об отсроченном формировании иммунитета, что требует назначения осельтамивира минимум на 10 дней после вакцинации по схеме 75 мг 1 р/сут, особенно если вакцинация проходит уже в разгар заболеваемости гриппом. Также не стоит забывать, что некоторым пациентам вакцинация противопоказана по ряду причин: прогрессирующая неврологическая симптоматика, длительный (до 6 месяцев) медицинский отвод после перенесенной нейротрофической инфекции, медицинский отвод после перенесенной любой инфекции (2–4 недели), получение цитостатической терапии, сахарный диабет, состояние после операции, травмы, выраженная аллергическая реакция на предыдущую вакцину, обострение хронических заболеваний (бронхиальная астма, пиелонефрит, миокардит, хронический гепатит и др.). Таким пациентам сезонную профилактику необходимо назначать на 6 недель, а постконтактную – на срок не менее 10 суток, строго соблюдая дозировку препарата и учитывая детский возраст:

- детям с массой тела менее 15 кг необходимо назначать капсулы 30 мг;
- детям с весом от 15 до 23 кг – капсулы 45 мг;
- при весе от 23 до 40 кг – капсулы 60 мг.

Безопасность длительного приема осельтамивира позволяет в случае необходимости продолжать профилактику до 6 месяцев, при этом доза препарата назначается также в зависимости от веса ребенка.

Кроме того, ВОЗ не всегда угадывает эпидштаммы, поэтому, особенно в педиатрии, химиопрофилактика осельтамивиром при контакте с заболевшим гриппом является необходимой. Прием препарата нужно начинать не позднее 2 суток после контакта с больным. Детям в возрасте от 1 года до 8 лет рекомендуется осельтамивир капсулы 30 и 45 мг. Если ребенок не может проглотить капсулу, то содержимое капсулы следует высыпать и развести в теплой воде, но, т. к. препарат имеет горький вкус, необходимо подсластить полученную суспензию в соответствии с вкусовыми и диетическими возможностями в каждом индивидуальном случае, предупреждая возможные аллергические реакции, а также учитывая анамнез ребенка (сахар, мед и др.), затем дать выпить полученную суспензию ребенку. Дети с массой тела более 40 кг или в возрасте 8 лет и старше, которые умеют проглатывать капсулы, также могут получать лечение, принимая по одной капсуле 75 мг 2 р/сут. Взрослым и подросткам в возрасте 12 лет и старше – по 75 мг 2 р/сут внутрь в течение 5 дней.

В случае появления в циркуляции новых штаммов вируса гриппа А, как это случилось в 2005 и 2009 гг., по оценкам ВОЗ, на создание вакцины, эффективной в отношении нового штамма, потребуется не менее 5–6 месяцев. За это время количество заболевших достигнет нескольких миллионов, поэтому в Глобальном плане ВОЗ по подготовке к борьбе с гриппом говорится о необходимости применения противовирусных препаратов на раз-

ных этапах национальных мероприятий. В частности, федеральным органам здравоохранения рекомендуется предоставлять местным органам здравоохранения информацию о способах применения противовирусных препаратов с целью совершенствования профилактики и лечения гриппа, обновлять рекомендации по профилактике и лечению гриппа противовирусными препаратами, поддерживать целевую противовирусную профилактику среди контактных лиц, если это необходимо [40, 41].

Клинические испытания показали, что применение осельтамивира для лечения гриппа приводит к сокращению средней продолжительности заболевания на 37%, а проявление таких симптомов, как головная боль, кашель, озноб, насморк, слабость, сокращается на 30–38%

По рекомендациям ВОЗ эффективно предотвращать и лечить грипп можно ингибиторами нейраминидазы (осельтамивир и занамивир) и амантадинами (амантадин и ремантадин), причем предпочтение отдается первым [42–44].

Таким образом, в профилактике гриппа выделяют: сезонную вакцинопрофилактику; сезонную профилактику ингибитором нейраминидазы осельтамивир; сезонную вакцинопрофилактику + постконтактную профилактику (в первую очередь в семьях заболевших); сезонную профилактику ингибитором нейраминидазы осельтамивир + постконтактную профилактику осельтамивиром, что соответствует рекомендациям по лечению и профилактике гриппа как Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, так и ВОЗ.

В литературе много говорится о наличии устойчивости к осельтамивиру.

В июле 2009 г. ВОЗ получила первое сообщение об устойчивом к осельтамивиру пандемическом вирусе. В целом случаи устойчивости к осельтамивиру географически разбросаны, спорадичны и не связаны друг с другом. Число таких случаев неуклонно растет, что соответствует недавнему повышению активности гриппа во многих частях мира, а также возросшему применению противовирусных препаратов. Однако около одной трети этих случаев произошло среди пациентов с крайне подавленной иммунной системой в связи с гематологическими злокачественными заболеваниями, агрессивной химиотерапией при раковых заболеваниях или лечением после трансплантации органов. Определенно все случаи устойчивости к осельтамивиру необходимо расследовать, однако сегодня нет фактических данных, свидетельствующих о том, что такие случаи представляют угрозу для здоровья населения. Устойчивость к осельтамивиру обусловлена наличием вирусов, содержащих мутацию H275Y (или H274Y), которая заключается в замене одного аминокислотного остатка в молекуле (гистидина) на другой (тирозин). Эта мутация мешает лекарству связываться с белком, что признано разработчиками осельтамивира и не скрывается [45].

Однако, по данным ВОЗ и Центра по контролю за заболеваниями США (CDC), опубликованным осенью 2009 г., результаты тестов на вирусах гриппа A/H1N1 (California/04/2009), полученных от пациентов в Мексике и Соединенных Штатах Америки, показали, что новые вирусы чувствительны к ингибиторам нейраминидазы (осельтамивир и занамивир), но резистентны к другому классу – адамантанам (амантадин, ремантадин) [46, 47].

В декабре 2010 г. ВОЗ сообщила только о 314 образцах гриппа H1N1, распространенных в 2009-м, устойчивых к осельтамивиру. Частота резистентности к осельтамивиру среди клинических изолятов вируса гриппа не превышала 2% и не является клинической проблемой. В большинстве случаев вирус гриппа 2009 H1N1 («свиной грипп») был чувствителен к осельтамивиру. Устойчивые к осельтамивиру штаммы обнаружены у лиц с нормальной функцией иммунной системы и лиц с ослабленным иммунитетом, принимавших осельтамивир. Степень снижения чувствительности к осельтамивиру и частота встречаемости подобных вирусов может отличаться в зависимости от сезона и региона. Устойчивость к осельтамивиру обнаружена у пациентов с пандемическим гриппом H1N1, получавших препарат как для лечения, так и для профилактики. Мутации, приводящие к устойчивости, часто являются специфическими для нейраминидазы N1 и N2. У пациентов, не получавших осельтамивир, также обнаружены возникающие в природных условиях мутации вирусов гриппа А и В, которые обладали сниженной чувствительностью к осельтамивиру [48–50].

Таким образом, по имеющимся данным, осельтамивир является высокоэффективным препаратом для лечения и профилактики гриппа как во всем мире, так и в Российской Федерации. По данным ВОЗ, выраженной устойчивости вирусов гриппа к ингибитору нейраминидазы осельтамивиру не выявлено.

Единственным недостатком осельтамивира является его высокая стоимость – 860–1200 руб. за упаковку, что делает препарат малодоступным для большинства слоев населения.

В связи с этим в 2013 г. АО «Фармасинтез» (Россия) зарегистрировало воспроизведенный препарат Номидес (осельтамивир). Проведено открытое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Номидес капсулы 75 мг (АО «Фармасинтез», Россия) и Тамифлю капсулы 75 мг («Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария), в котором принимали участие 28 здоровых добровольцев. На основании полученных данных было показано, что препараты Номидес и Тамифлю могут быть признаны биоэквивалентными.

Реализация проекта осуществлялась при строгом соблюдении всех необходимых норм и правил под строгим контролем государственных регулирующих органов. В ходе клинического исследования не выявлено ни одного нежелательного явления.

Номидес характеризуется хорошей переносимостью как у детей, так и у взрослых. Доказано, что по характеру

и выраженности оказываемого воздействия препарат Номидес не отличается от препарата сравнения Тамифлю. Ни в одном случае не выявлено достоверного различия действия двух препаратов.

Проведенные исследования свидетельствуют об отсутствии различий по показателям острой токсичности между препаратами Номидес и Тамифлю: различия в значениях ЛД50 сравниваемых препаратов для двух видов лабораторных животных не были достоверными. Отношения их ЛД50 были близки к 1 и попадали в 10%-ный интервал. Клиническая картина интоксикации не выявила заметного различия для сравниваемых препаратов. Таким образом, по показателям острой токсичности оба препарата практически эквивалентны (эквитоксичны).

При проведении клинического испытания препарата Номидес изучался риск появления вирусов гриппа со сниженной чувствительностью или резистентностью. У всех пациентов – носителей ОК-резистентного вируса носительство имело временный характер, не влияло на элиминацию вируса и не вызывало ухудшения клинического состояния.

Нежелательные явления у взрослых и подростков, получавших осельтамивир в качестве терапии и профилактики гриппозной инфекции, возникали с частотой $\geq 1\%$, не превышая 17% (от 100% случаев).

Номидес характеризуется хорошей переносимостью как у детей, так и у взрослых. Доказано, что по характеру и выраженности оказываемого воздействия препарат Номидес не отличается от препарата сравнения Тамифлю. Ни в одном случае не выявлено достоверного различия действия двух препаратов

В период эпидемий педиатрам целесообразно обращать особое внимание на профилактические мероприятия в семье заболевшего ребенка, рассматривая эту проблему с позиции эпидочага. Необходимо ограничивать контакт с заболевшим (отдельное помещение, отдельная посуда, общение в маске), регулярное проветривание и дезинфекция помещения, но главным является назначение всем членам семьи противовирусной терапии – осельтамивира. Прием препарата следует начинать не позднее двух суток от появления симптомов гриппа. Взрослым и подросткам в возрасте 12 лет и старше препарат (Номидес) назначают по 75 мг 2 р/сут в течение пяти дней. Увеличение дозы свыше 150 мг/сут не приводит к усилению эффекта. Детям в возрасте восьми лет и старше или с массой тела более 40 кг также можно назначить осельтамивир в виде капсул 75 мг 2 р/сут. Дозы препарата, назначаемого детям в возрасте от года и старше, зависят от массы тела. Конечно, необходимо учитывать особые условия дозирования препарата для людей с нарушенным состоянием здоровья согласно инструкции к препарату.

Отечественный препарат Номидес (осельтамивир), производимый в соответствии с международными стан-

НОМИДЕС®

ЛОВУШКА ДЛЯ ВИРУСА ГРИППА

- ЭТИОТРОПНОЕ ПРОТИВОВИРУСНОЕ СРЕДСТВО, СНИЖАЮЩЕЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ГРИППА НА

55%

БРОНХИТ



ПНЕВМОНИЯ



- ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ГРИППА У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ²
- ДОЗИРОВКИ ОТ ГОДА И СТАРШЕ²



Информация для специалистов Здравоохранения. Перед применением ознакомьтесь с полной Инструкцией по применению лекарственного препарата Номидес.

Список литературы:

1. Kaiser et al. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. Arch Intern Med 2003; 163(14):1667-1672
2. Инструкция по применению

RU.NOM.18.09.02

АО «ФАРМАСИНТЕЗ» 664007, г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д.23, оф.3 тел. (3952) 538503, www.nomides.ru

Реклама

дартами GMP (Good Manufacturing Practice – надлежащая производственная практика), рекомендован к применению у детей от года и взрослых. Имеет существенное преимущество благодаря разнообразию дозировок: 30, 45 и 75 мг, что позволяет назначать его пациентам разного возраста, начиная с годовалого.

Таким образом, на сегодняшний день доказано, что пероральный ингибитор нейраминидазы осельтамивир (Тамифлю, Номидес) активен по отношению ко всем вирусам гриппа, в т. ч. к штаммам вируса гриппа птиц H7 и H9, а также H5N1, соответствуя нормам по эффективности и безопасности. Клинические испытания показали, что применение осельтамивира для лечения гриппозной инфекции приводит к сокращению средней продолжительности заболевания на 37%. Частота выявленных осложнений у больных гриппом при лечении осельтамивиром снижается на 50% по сравнению с группой, получавшей плацебо. Ингибитор нейраминидазы осельтамивир может успешно использоваться в комплексной терапии взрослых и детей независимо от степени тяжести заболевания и наличия осложнений, а также для профилактики гриппа, которая может быть сезонной, постконтактной, сочетанной (вакцинопрофилактика + постконтактная профилактика), что соответствует рекомендациям по лечению и профилактике гриппа как Министерства

здравоохранения и социального развития Российской Федерации, так и ВОЗ.

Пациенты часто необоснованно возлагают надежды в лечении ОРВИ и гриппа на жаропонижающие средства, однако отмечают, что при снижении температуры проявления заболевания не уменьшаются, а, наоборот, усиливаются и больному становится хуже. Это объяснимо, т. к. традиционные антипиретики парацетамол и ибупрофен оказывают жаропонижающее и противовоспалительное действие, при этом никак не воздействуя на причину заболевания. Осельтамивир оказывает непосредственное действие на размножение вируса гриппа А и В, т. к. ингибирует фермент нейраминидазу, без которой вирус не может покинуть зараженную клетку, в связи с чем катализирующий процесс высвобождения вновь образованных вирусных частиц из инфицированных клеток, их проникновение в клетки эпителия дыхательных путей и дальнейшего распространения вируса в организме прекращается. Чем быстрее человек начинает принимать противовирусный препарат, тем легче протекает заболевание и не развиваются осложнения из-за отсутствия длительного повреждения вирусом гриппа органов и тканей.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Роспотребнадзор / Federal Service for Oversight of Consumer Protection and Welfare Available at: <http://www.rosпотребнадзор.ru>.
2. Госкомстат. / Office for National Statistics Available at: <http://www.gks.ru>.
3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. 268 с. /On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2017: State report. M.: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2018. 268 p.
4. Enserink M. Bird flu infected 1000, Dutch researchers say. *Science*, 2004, 306: 590b.
5. Клинические рекомендации. Грипп у детей. МОО АВИ Санкт-Петербурга и Ленинградской области, МОО «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням», 2017: 43. /Clinical guidelines. Influenza in children. AVI MOO of St. Petersburg and Leningrad region, Eurasian Society for Infectious Diseases MOO, 2017: 43.
6. Копча В.С., Бондаренко А.Н. Грипп: пневмония или отек легких? Особенности патогенеза и лечения. *Здравоохранение (Минск)*, 2011, 2: 44-49. /Kopcha VS, Bondarenko AN. Influenza: pneumonia or pulmonary edema? Features of pathogenesis and treatment. *Zdravookhranenie (Minsk)*, 2011, 2: 44-49.
7. Сергиенко Е.Н., Германенко И.Г., Ясинская Л.И., Валькович Е.М. Поражение нервной системы при гриппе. *Медицинская панорама*, 2012, 1: 10-13. /Sergienko EN, Germanenko IG, Yasinskaya LI, Valkovich EM. Influenza-associated central nervous system dysfunction. *Meditinskaya Panorama*, 2012, 1: 10-13.
8. Германенко И.А., Сергиенко Е.Н., Клецкий С.К., Пучков А.Ф. Патоморфологические проявления гриппозной инфекции у детей. Проблемы патоморфологической диагностики современных инфекций и других заболеваний: сборник научных статей II съезда патологоанатомов Республики Беларусь. 2011: 60-61. /Germanenko IA, Sergienko EN, Kletsky SK, Puchkov AF. Pathomorphological manifestations of influenza infection in children. Issues of pathological diagnosis of modern infections and other diseases: a collection of research articles of the 2nd Congress of Anatomical Pathologists of the Republic of Belarus. 2011: 60-61.
9. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. Инфекционные болезни и вакцинопрофилактика у детей. М.: Учебное издание, 2006, 687 с. /Uchaikin VF, Nisevich NI, Shamsheva OV. Infectious diseases and vaccine prophylaxis in children. M.: Uchebnoe izdanie, 2006, 687 p.
10. Loughlin J, Poullos N, Napalkov P, et al. A study of influenza and influenza-related complications among children in a large US health insurance plan database. *Pharmacoeconomics*, 2003, 21(4): 273-283.
11. O'Brien MA, Uyeki TM, Shay DK, et al. Incidence of outpatient visits and hospitalizations related to influenza in infants and young children. *Pediatrics*, 2004, 113(3 Pt 1): 585-593.
12. Прозоркина Н.В., Рубашкина П.А. Основы микробиологии, вирусологии и иммунологии. 2002. /Prozorikina NV, Rubashkina PA. Fundamentals of microbiology, virology and immunology. 2002.
13. Van Essen GA, Palache AM, Forleo E, Fedson DS. Influenza vaccination in 2000: recommendations and vaccine use in 50 developed and rapidly developing countries. *Vaccine*, 2003, 21: 1780-85.
14. Thomas R, Jefferson T, Demicheli V. Influenza vaccination for healthcare workers who work with the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, 2: CD 005187.
15. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analyzing and presenting results. In: Alderson P, Green S, Higgins J, eds. *Cochrane reviewer's handbook* 4.2.2. Chichester: John Wiley & Sons, 2004.
16. Wells GA, Shea BO, Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxfordweb.htm (accessed Sept 2, 2005).
17. RevMan Analyses. Version 1.0 for Windows. In: Review manager (RevMan) 4.2. Oxford: The Cochrane Collaboration, 2003.
18. Stephenson I et al. Neuraminidase Inhibitor Resistance after Oseltamivir Treatment of Acute Influenza A and B in Children. *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 48: 389-396.
19. Колбин А.С., Иванюк А.Б., Харчев А.В. Осельтамивир в педиатрической практике (мировой опыт применения). *Педиатрическая фармакология*, 2008, 5(6): 16-21. /Kolbin AS, Ivanyuk AB, Kharchev AV. Oseltamivir in paediatric practice (global experience). *Pediatricheeskaya Farmakologiya*, 2008, 5 (6): 16-21.
20. Oxford JS et al. Targeting influenza virus neuraminidase: a new strategy for antiviral therapy. *Drug Dis Today*, 1998, 3(10): 448-456.
21. Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet*, 2004, 364: 759-65.
22. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus ADME, et al. Treatment of acute influenza: efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir. *Lancet*, 2000, 355: 1845-50.
23. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2000, 283: 1016-24.
24. Hayden FG, Treanor JJ, Fritz RS, et al. Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in

- experimental human influenza: randomized, controlled trials for prevention and treatment. *JAMA*, 1999, 282: 1240–6.
25. Yen H-L, Monto As, Webster RG, Govorkova EA. Virulence may determine the necessary duration and dosage of oseltamivir treatment for highly pathogenic A/Vietnam/1203/04 influenza virus in mice. *J Infect Dis*, 2005, 192: 665–672.
 26. World Health Organization. Influenza vaccines. *Wkly Epidemiol Rec*, 2000, 75: 281–8.
 27. World Health Organization. Influenza vaccines. *Wkly Epidemiol Rec*, 2002: 77: 229.
 28. Кладова О.В., Погодина Т.Ф., Учайкин В.Ф. Опыт применения осельтамивира (тамифлю) при гриппе и ОРВИ у детей. *Практика педиатра*, 2007, 2: 6–10. / Kladova OV, Pogodina TF, Uchaikin VF. Experience in using oseltamivir (tamiflu) to treat influenza and ARVI in children. *Praktika Peditra*, 2007, 2: 6–10.
 29. Кладова О.В., Погодина Т.Ф., Замахина Е.В., Учайкин В.Ф. Проблема гриппа сегодня и завтра. *Детские инфекции*, 2007, 1: 17–20. / Kladova OV, Pogodina TF, Zamakhina EV, Uchaikin VF. The problem of flu today and tomorrow. *Detskie Infektsii*, 2007, 1: 17–20.
 30. Осидак Л.В., Зарубаев В.В., Афанасьева О.И., Волощук Л.В., Гончар В.В., Писарева М.М. и соавт. Осельтамивир – средство противовирусной терапии гриппа А (H1N1)pdm09 у детей и взрослых. *Детские инфекции*, 2016: 19–24. / Osidak LV, Zarubaev VV, Afanasyeva OI, Voloshchuk LV, Gonchar VV, Pisareva MM, et al. Oseltamivir: antiviral therapy for influenza A (H1N1) pdm09 in children and adults. *Detskie Infektsii*, 2016: 19–24.
 31. Garg S, Fry AM, Patton M, Fiore AE, Finelli L. Antiviral treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J*, 2012 Feb, 31(2): 43–51.
 32. Calfee DP, Peng AW, Cass LMR et al. Protective efficacy of intravenous zanamivir in experimental human influenza A virus infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2004, 43: 1616–20.
 33. Hayden FG, Osterhaus AD, Treanor JJ et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza A virus infections. GC167 Influenza Study Group. *New England Journal of Medicine*, 1997, 337: 874–80.
 34. Singh S, Barghoorn J, Bagdonas A et al. Clinical benefits with oseltamivir in treating influenza in adult populations. *Clinical Drug Investigation*, 2003, 23: 561–9.
 35. Методические рекомендации по диагностике и лечению гриппа. М., 2016. С. 29. / Guidelines for the diagnosis and treatment of influenza. М., 2016. p. 29
 36. Graner S et al. Neuraminidase inhibitors during pregnancy and risk of adverse neonatal outcomes and congenital malformations: population based European register study. *BMJ*, 2017: 356.
 37. Arden NH, Patriarca PA, Kendal AP. Experiences in the use and efficacy of inactivated influenza vaccine in nursing homes. In: Kendal AP, Patriarca PA, editors. *Options for the Control of Influenza*. New York, Alan R. Liss Inc., 1986: 155–68.
 38. Patriarca PA, Weber JA, Parker RA, et al. Efficacy of influenza vaccine in nursing homes: reduction in illness and complications during an influenza A (H3N2) epidemic. *JAMA*, 1985, 253: 1136–9.
 39. Palache AM. Influenza vaccines. A reappraisal of their use. *Drugs*, 1997, 54: 841–56.
 40. Shun-Shin M, Thompson M, Heneghan C et al. Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 2009, 339: b3172, doi: 10.1136/bmj.b3172.
 41. Burch J, Stock C et al. Prescription of anti-influenza drugs for healthy adults: a systemic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2009. doi: 10.1016/S1473-3099(09)70199-9.
 42. ВОЗ. Антивирусные препараты против пандемического гриппа (H1N1) – 2009: определение и применение. /WHO. Antiviral drugs for pandemic flu (H1N1) – 2009: definitions and use. http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/antivirals/definitions_use/ru/.
 43. Thompson WW, Weintraub E, Dankhar P, Cheng OY, Brammer L, Meltzer MI, et al. Estimates of US influenza-associated deaths made using four different methods. *Influenza Other Respi Viruses*, 2009, 3: 37–49.
 44. Nair H, Abdullah Brooks W, Katz M et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2011, 378: 1917–3.
 45. Глобальное предупреждение и ответные действия (GAR) Болезни, на которые распространяется наша деятельность. Пандемический грипп (H1N1) – 2009. Краткое сообщение. / Global Alert and Response (GAR) Diseases covered by our activities. Pandemic Flu (H1N1) – 2009. Short Message
 46. CDC H1N1 Flu. Questions and Answers: Antiviral Drugs, 2009–2010 Flu Season.
 47. CDC – Seasonal Influenza (Flu) – Weekly Report: Influenza Summary Update. <https://www.cdc.gov/flu/weekly/weeklyarchives2009-2010/weekly52.htm>.
 48. Государственный реестр лекарственных средств: МЗ РФ, 2000. (Интернет-версия обновленной базы данных от 17.01.2002. на сайте www.remedium.ru/) / State Register of Medicinal Products: Ministry of Health of the Russian Federation, 2000. (Internet version of the updated database dated January 17, 2002, on the website www.remedium.ru/).
 49. Winquist AG, Fukuda K, Brines CB et al. Neuraminidase inhibitors for treatment of Influenza A and B infections. *MMWR*, 1999, 48(14): 1–9.
 50. Update on oseltamivir resistance to influenza H1N1 (2009) viruses. World Health Organization (WHO), December 15, 2010.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Учайкин Василий Федорович – акад. РАН, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней у детей ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Кладова Ольга Викторовна – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней у детей ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Харламова Флора Семеновна – д.м.н., профессор, ответственная за методическую работу кафедры, ответственная за ФУВ, ФПК, ответственная за ординаторов кафедры инфекционных болезней у детей ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Вальц Наталья Львовна – заведующая инфекционно-боксированным отделением для детей младшего возраста, Морозовская ДГКБ ДЗМ, Москва

Компаниец Юлия Владимировна – врач 22-го инфекционного отделения, Морозовская ДГКБ ДЗМ, Москва

Гришкевич Нина Леонтьевна – врач 22-го инфекционного отделения, Морозовская ДГКБ ДЗМ, Москва

УЧЕНЫЕ УСТАНОВИЛИ ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ПОСТНАТАЛЬНЫМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИХ СРЕДСТВ И РИСКОМ ИЗБЫТОЧНОГО ВЕСА У ДЕТЕЙ

Исследователи из Канады провели анализ данных микробных профилей образцов кала 757 младенцев, для того чтобы изучить взаимосвязь между использованием женщинами чистящих средств и избыточным весом ребенка в возрасте 3 лет, а также установить, опосредованы ли данные взаимосвязи микробным профилем образцов кала у младенцев в возрасте 3–4 месяцев. Проведенное исследование предоставляет новые данные о воздействии дезинфицирующих средств на микрофлору кишечника младенцев и излишний вес в той же популяции. Ученые установили, что частое постнатальное использование домашних дезинфицирующих средств приводит к увеличению *Lachnospiraceae* в микробиоте кишечника детей и одновременно уменьшению видов *Clostridium* и *Haemophilus*. Данные изменения могут приводить к увеличению массы тела. Однако при использовании экологически чистых продуктов данная взаимосвязь не наблюдается. Авторы исследования пришли к выводу, что экспозиция к дезинфицирующим средствам для домашнего использования связана с высоким индексом массы тела у детей в возрасте 3 лет, что опосредовано микрофлорой кишечника в возрасте 3–4 месяцев. Ученые также отмечают, что необходимы дальнейшие исследования, для того чтобы понять механизмы, посредством которых дезинфицирующие средства изменяют состав микрофлоры кишечника.



В.М. ДЕЛЯГИН, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ОСТРЫХ ИНФЕКЦИЙ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ

Частота острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей у детей первых 3 лет жизни может достигать 3796,29:1000. У детей дошкольного возраста из организованных коллективов ежегодно регистрируется до 6–10 эпизодов ОРИ, у школьников младших классов – 7–12. Частота бактериальных осложнений (отит, синусит, трахеобронхит, пневмония) в разных возрастных группах и социально-экономических условиях составляет 10–60%, что требует назначения антибиотиков. В случае тяжелого течения осложнения, при ранее назначаемых препаратах 1-й линии, неблагоприятном преморбидном фоне показано лечение цефиксимом.

Ключевые слова: дети, болезни системы дыхания, вирусные инфекции, осложнения, амбулаторное лечение, антибиотики.

W.M. DELYAGIN, Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

ANTIBACTERIAL THERAPY OF COMPLICATIONS OF ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS IN CHILDREN

The incidence of acute respiratory infections (ARI) of the upper respiratory tract in children of the first 3 years of life can reach 3796.29: 1,000. Pre-school children from organized groups register up to 6–10 episodes of ARI annually, and 7–12 in primary school children. The frequency of bacterial complications (otitis, sinusitis, tracheobronchitis, pneumonia) in different age groups and socio-economic conditions is 10–60%, which requires the appointment of antibiotics. In the case of a severe course of complications, with previously prescribed drugs of the 1st line, an unfavorable premorbid background the treatment with cefixime is preferable.

Keywords: children, respiratory system diseases, viral infections, complications, outpatient treatment, antibiotics.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Острые инфекции верхних дыхательных путей, острые респираторные инфекции (ОРИ) – преимущественно вирусные остропротекающие, чаще самозавершающиеся, инфекции, характеризующиеся воспалением слизистой носа, гортани, глотки и трахеи (назофарингит, ларинготрахеит, трахеобронхит).

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ

Как только ребенок покидает семейный круг и начинает интенсивно контактировать с окружающим миром, резко возрастает число случаев ОРИ. Дети определенного возраста, в определенных условиях, в некоторых коллективах просто обязаны болеть т.н. «простудными», «вирусными» заболеваниями. Во многих языках этот период по основному симптому характеризуется грубо, но точно: сопляк = rotznase (нем.) = snotty (англ.) = moccioso, marmocchio (итал.) = morveux (фр.) = mocosu, mocosuelo (исп.) = snørrunge (норв.) = smarkucz, zasmakane dziecko (польск.) = usmrkănek (чешск.) = блавац (србхв.) = semmirekellember (венг.) = sümüklü (тур.) [1]. Это естественный процесс создания адаптивного иммунитета, физиологический ответ на инфекцию. Чем младше ребенок, тем чаще он болеет. И чем младше ребенок, тем чаще родители обращаются за медицинской помощью, и случай фиксируется в медицинской отчетности. Распространенность ОРИ у детей до 1 года по результатам опроса родителей (1636,7:1 000) практически полностью соответствует отчет-

ным данным органов здравоохранения (1535,9:1 000)¹. Но уже в возрасте 3 лет заболеваемость детей ОРИ в 2,6 раза выше, чем это зафиксировано в статистических отчетах (3796,29:1 000 vs 1458,89:1 000). По ответам родителей и нашему мнению, это расхождение объясняется их возросшим умением ухаживать за ребенком, выделять сложные состояния, требующие обращения за квалифицированной помощью, и способностью 3-летнего ребенка легче переносить инфекционное заболевание [2]. Если фиксировать все, даже минимальные, эпизоды «простудных заболеваний», то в больших городах у детей дошкольного возраста из организованных коллективов ежегодно регистрируется до 6–10 эпизодов ОРИ, у школьников младших классов – 7–12, у подростков – 2–4 [3]. Таким образом, с учетом распространенности ОРИ педиатр должен определиться, является ли это состояние действительно самозавершающимся, требующим только симптоматической терапии, или возможны осложнения, что влечет за собой антимикробное лечение.

ЭТИОЛОГИЯ

Самая частая причина – вирусы, хотя возможна и бактериальная инфекция. ОРИ могут вызвать более 200 вирусов. Этот список не завершен. Самыми частыми возбудителями являются риновирусы (30–50%), коронавиру-

¹ Сборник среднероссийских основных показателей деятельности лечебно-профилактических учреждений Департамента здравоохранения г. Москвы за 2007–2008 гг. Москва, 2009 г. Ближайшие показатели приводятся в Сборнике за 2014 г.

сы (10–15%), вирусы гриппа (10–15%), парагриппа (5%), респираторно-синцитиальные (5%), аденовирусы (<5%), энтеровирусы (<5%). Реже всего зафиксированы микоплазмы и хламидии. В 20–30% случаев не выявить возбудитель не удается [2, 4, 5].

ФАКТОРЫ РИСКА

Ранний и младший возраст, недоношенность, маловесность, иммуносупрессия, тесный контакт в коллективе (детский сад, школа), курение в окружении ребенка. Кроме этого сопутствующие аллергические реакции неизбежно протекают с нарушением барьерных свойств слизистых оболочек, повышая риск заражения. Также хронические заболевания, пороки легких и сердца; влажный холод, сезон дождей; хронические отрицательные стрессы; физические перегрузки относят к факторам риска. В то время как умеренные физические нагрузки снижают вероятность заболеваний [5, 6].

Возможность бактериальных осложнений во многом зависит от особенностей обследованного коллектива, социально-экономических условий жизни, гигиенических навыков населения. Чем ниже культурный и социально-экономический статус семьи и общества, тем выше вероятность осложнений ОРИ [7]. Дети из таких условий требуют от врача неотложного решения о целесообразности назначения антибиотиков. Бактеремия возможна у 1% заболевших гриппом и у 6,5% – риносинцитиальной инфекцией [8]. Этиологическими агентами чаще являются *Str. pneumoniae*, *S. aureus*, реже – *H. influenzae*, *M. catarrhalis*.

Осложнение может развиваться остро, в период течения ОРИ. Признаками бактериального осложнения является ухудшение состояния, нарастание вялости, отказ от еды и питья, упорная лихорадка, плохо реагирующая на жаропонижающие, цефалгии, миалгии, боли в ухе, горле, грудной клетке. Возможно развитие осложнения на фоне восстановления ребенка. При этом после периода улучшения состояния вновь повышается температура, появляется вялость, заложенность носа, кашель.

В дебюте заболевания иногда сложно отделить вирусную ОРИ от бактериальной. Тем больше ответственности в решении вопроса о назначении и выборе антибиотика.

Острый средний отит в доантибиотическую эру как причина смерти детей грудного возраста стоял на втором месте после гнойного менингита. Практически каждый ребенок до 7 лет переносит по меньшей мере один эпизод острого среднего отита. 37–60% всех случаев ОРИ у детей в возрасте от 6 мес. до 3 лет осложняются острым средним отитом, особенно при длительном насморке. Чем старше ребенок, тем реже ОРИ осложняются отитом [8, 9].

Принципиальные положения патогенеза отита при ОРИ полностью соответствуют таковым при синуситах и трахеобронхитах. Вирус поражает эпителий верхних отделов дыхательного тракта. Воспалительный ответ заключается в лавинообразном синтезе цито-и хемокинов, воспалительных медиаторов в носоглотке и евстахиевой трубе. Воспаление повышает вероятность связывания патогенной флоры (*Haem. influenzae*, *Str. pneumoniae*) со слизистой. Бактерии активируются, их вирулентность

возрастает. Падает мукоцилиарный клиренс в носоглотке и на слизистой антрума, ячеистых структур сосцевидного отростка. Развивается обструкция евстахиевой трубы, возникает отрицательное давление в среднем ухе. В результате в него проникают бактерии и вирусы, что приводит к воспалению. Манифестирует клиническая симптоматика острого среднего отита. Мастоидит в современных условиях встречается нечасто.

Отит развивается остро. Появляется лихорадка, общее беспокойство, головные боли, возможны понос, рвота, снижение слуха, нарушение равновесия. Стреляющие боли в ухе не позволяют ребенку глотать, нарушают сон. Ребенок может жаловаться на чувство распирания в ухе, постоянно хватается за ушко. Современный участковый педиатр оснащен отоскопом, что позволяет объективно выявить признаки острого среднего отита (гиперемия барабанной перепонки, признаки выпота, перфорация). В ряде случаев отит вызывается вирусами, клинически различить вирусный и бактериальный отит крайне сложно [10]. Исходя из этого, решение о необходимости назначения антибиотика надо принимать, ориентируясь на состояние больного (рис. 1).

Острый синусит, требующий назначения антибиотиков, регистрируется у 0,5–10% детей с ОРИ [13, 14]. Признаками синусита являются длительная заложенность носа (10–14 дней), лихорадка, признаки интоксикации, чувство распирания в области придаточных пазух носа, гипо- или аносмия, боль в околоушной области, иррадиация боли в зубы, головные боли и/или в области лица, его умеренный отек. Возможно гнойное отделяемое из носа или по задней стенке глотки, галитоз [15]. Синусит – чаще всего клинический диагноз. Рентгеновские исследования показаны при клинически неясном случае, подозрении на осложнения синусита. Рентгенологически синусит выглядит как разной степени замутненность изображения придаточной пазухи, утолщение слизистой пазухи (4 мм и более) с или без признаков границы «жидкость/воздух» (рис. 2) [16].

Признаки гнойного синусита – показание для антибиотикотерапии [17].

На фоне гриппа частота пневмонии (наиболее вероятный возбудитель – *Str. pneumoniae*) может достигать 12% от заболевших детей. Обычно пневмония появляется на 2–5 день после начала ОРИ. Признаками пневмонии являются одышка, гипоксия, втяжение уступчивых мест грудной клетки, притупление перкуторного звука, локальные хрипы, рентгеновская картина и лабораторные находки (повышение СОЭ, нейтрофилез).

Наряду с этим, ОРИ может активировать хронические заболевания, что также может быть показанием для назначения антибиотиков.

Антибактериальное лечение осложнений ОРИ проводится в комплексе с симптоматической терапией [18]. Антимикробный препарат назначается только при документированной или предполагаемой бактериальной инфекции. Выбор оптимального режима антибактериальной терапии осуществляют с учетом фармакокинетики и фармакодинамики антибиотика (адекватный антибиотик, адекватная доза, адекватная длительность терапии).

Рисунок 1. Алгоритм действия врача при решении о назначении антибиотиков при остром среднем отите (по N. Sanx et al. [11] с изменениями)

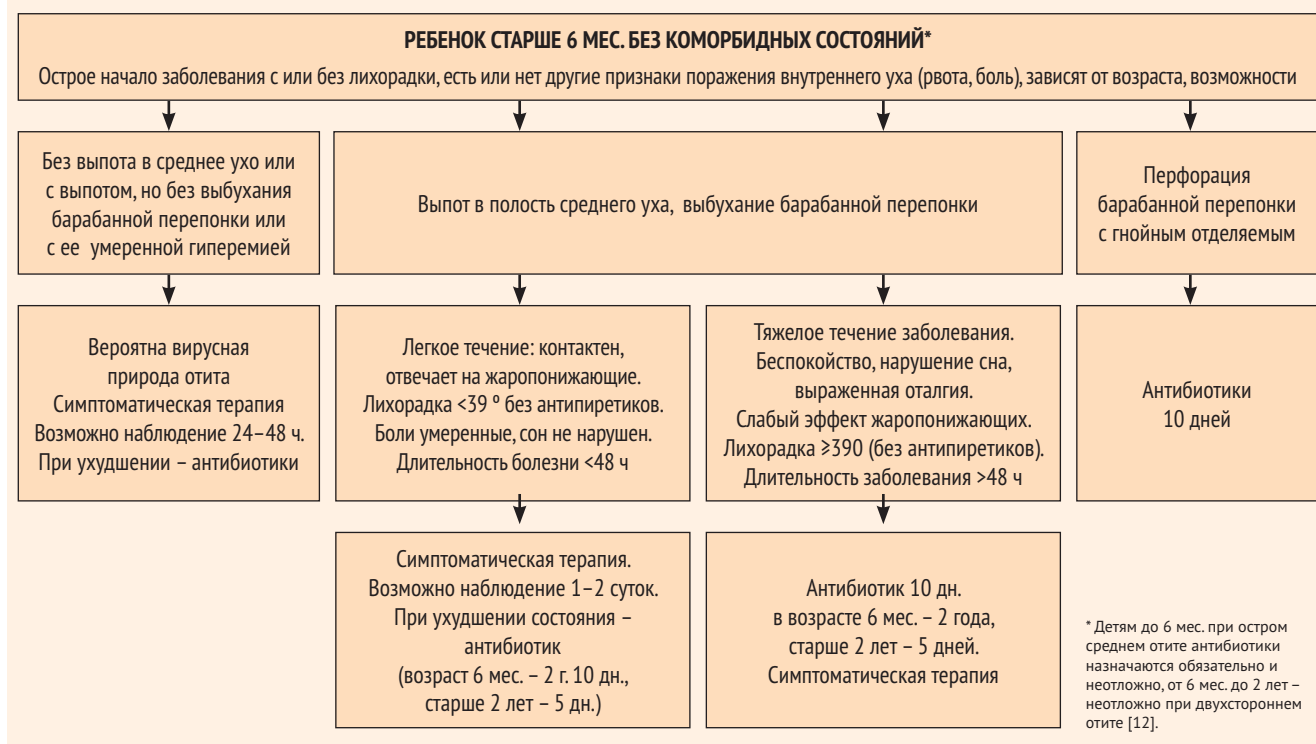


Рисунок 2. Рентгенограмма при синусите. Утолщена слизистая правой гайморовой пазухи (стрелка), носа. Значительное снижение прозрачности левой гайморовой пазухи (звездочка)



Необходимо знать региональную ситуацию с антибиотикорезистентностью наиболее актуальных возбудителей и учитывать наличие у пациента риска инфицирования устойчивыми возбудителями. Эффективность антимикробной терапии оценивают в интервале 48–72 часа после начала лечения, и, безусловно, в качестве руководства следует использовать практические рекомендации экспертов, основанные на доказательной медицине [12].

При остром среднем отите, синусите в качестве препарата 1-й линии рекомендуется амоксициллин. У ранее леченных им детей следует применять его защищенную форму: амоксициллин/клавулановая кислота. Однако наблюдается рост устойчивости флоры к препаратам 1-й линии, особенно у часто и длительно болеющих детей, у детей из детских садов и других закрытых коллективов. Например, в этих группах устойчивость пневмококка к пенициллину достигает 50–60% от всех выделенных штаммов [19]. Поэтому при неэффективности препаратов первой линии у часто болеющих детей с повторными курсами антибиотикотерапии, посещающих детский сад, раннего и младшего возраста, рецидивировании отитов или синуситов, тяжелом течении, при иммунодефицитных состояниях, гиперчувствительности к амоксициллину, получавших амоксициллин в ближайшие 30 дней, предпочтительнее оказываются препараты цефалоспоринов [11, 20]. Частота устойчивости флоры к представителям цефалоспоринов III поколения в разных регионах России составляет 0,6–1,2% [21, 22], что значительно ниже, чем к препаратам 1-й линии. Как показывает практика, хорошо зарекомендовал себя полусинтетический цефалоспорин III поколения для

приема внутрь цефиксим. Препарат уже длительно применяется за рубежом и в нашей стране при острых средних отитах, бактериальных синуситах [23–25].

Цефиксим действует бактерицидно, угнетая синтез клеточной мембраны возбудителя. Устойчив к действию β-лактамаз, продуцируемых большинством грамположительных и грамотрицательных бактерий. Активен по отношению ко многим грамположительным (*Str. pneumoniae*, *Str. pyogenes*) и грамотрицательным (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Pr. mirabilis*, *Kl. pneumoniae*) микроорганизмам. Назначение цефиксима оказывает антимикробное действие практически на все возможные возбудители острого среднего отита и острого синусита. Возможность перорального применения при наличии таких лекарственных форм, как таблетки и суспензия, позволяет точно дозировать антибиотик пациенту любого возраста и делает препарат предпочтительным в амбулаторной педиатрической практике [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Работа педиатра поликлиники существенно отличается от работы педиатра в стационаре. Педиатр стационара

оставляет своего пациента на дежурного врача, профессионала. Врач поликлиники оставляет больного ребенка на «неподготовленный персонал». Он не может быть рядом с пациентом все 24 часа в сутки. Поэтому задача педиатра амбулатории состоит в том, чтобы объяснить родственникам ребенка, что и когда может представлять опасность для ребенка, чем будет проявляться ухудшение его состояния, когда обратиться за неотложной помощью. Критически важно определить показания для назначения антибиотиков. При неосложненном течении ОРИ антибиотики никак не сказываются на длительности ее течения, антибиотикотерапия показана при гнойных осложнениях [26]. Бактериальные (гнойные) осложнения достаточно часто сопровождают течение ОРИ и являются показанием для назначения антибактериальных препаратов. В амбулаторной практике у детей раннего и младшего возраста, пациентов с неблагоприятным преморбидным фоном лечение гнойных осложнений ОРИ целесообразно проводить с применением цефиксима [27].



Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Делягин В.М., Мальцев В.И., Румянцев А.Г. Лекции по клинической диагностике внутренних болезней. Киев: Морион, 2007. 663 с. / Delyagin VM, Maltsev VI, Rumyantsev AG. Lectures on the clinical diagnosis of internal diseases. Kiev, Morion, 2007. 663 p.
- Мельникова М.А. Острые респираторные инфекции с синдромом бронхообструкции у детей первых 3 лет жизни и показатели его рецидивирования. Автореферат к.м.н., М., 2010. 28 с. / Melnikova MA. Acute respiratory infections with bronchial obstruction syndrome in children of the first 3 years of life and indicators of its recurrence. Author's thesis of PhD in medicine, Moscow, 2010. 28 p.
- Grief S. Upper respiratory infections. *Prim Care*, 2013, 40(3): 757–770.
- Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *Lancet Infect Dis*, 2005, 5(11): 718–725.
- Heikinen T, Järvinen A. The common cold. *Lancet*, 2003, 361(9351): 51–59.
- Yanker A, Gie P, Zar H. The association between environmental tobacco smoke exposure and respiratory disease: a review. *Expert Rev Resp Med*, 2017, 11(8): 661–673.
- Simoës E, Cheria Th, Chow J, Shahid-Sallas S, et al. Acute respiratory infections in children. In: Hamison D, Breman Th, Moasham A, Alleyne G et al. (Eds.) Disease Control Priorities in Developing Countries. 2nd Ed. New York, NY: Oxford University Press, 2006.
- Wald E, Applegate K, Bordley C, Darrow D et al. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. *Pediatrics*, 2013, 132(1): e262–280.
- Chonmaitree T, Revail K, Grady J, Clos A et al. Viral upper respiratory tract infection and otitis media complication in young children. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(6): 815–823.
- Nokso-Koivisto J, Marom T, Chonmaitree T et al. Importance of viruses in acute otitis media. *Curr Opin Pediatr*, 2015, 27(1): 110–115.
- Saux N, Robinson J. Management of acute otitis media in children six months of age and older. *Pediatr Child Health*, 2016, 21(1): 39–44.
- Яковлев С.В., Рафальский В.В., Сидоренко С.В., Спичак Т.В. (ред.). Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Российские практические рекомендации. М.: Престо, 2014. 121 с. / Yakovlev SV, Rafalsky VV, Sidorenko SV, Spichak TV. (Ed.) Strategy and tactics of rational use of antimicrobial agents in outpatient practice. Russian practical guidelines. M.: Presto, 2014. 121 p.
- Magit A. Pediatric rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am*, 2014, 47(5): 733–746.
- Smith M. Evidence for the diagnosis and treatment of acute uncomplicated sinusitis in children: a systematic review. *Pediatrics*, 2013, 132(1): e284–296.
- Rose A, Zanation A, Ebert Ch. Chronic rhinosinusitis in children. *Pediatr Clin North Am*, 2013, 60(4): 979–991.
- Brook I. Acute and chronic bacterial sinusitis. *Infect Dis Clin North Am*, 2007, 21(2): 427–448.
- Lindel A, Kelsberg G, Safranek S. Antibiotics for viral upper respiratory tract infection in children. *Am Fam Physician*, 2011, 83(6): 747–752.
- Делягин В.М., Быстрова Н.Ю. Антибактериальные и мукоактивные препараты (краткое руководство для педиатра). М., «АЛТУС», 1999. 70 с. / Delyagin VM, Byistrova NYu. Antibacterial and mucoactive drugs (a brief guide for pediatrician). Moscow, ALTUS. 1999. 70 p.
- Таточенко В.К. Антибиотики в арсенале участкового педиатра для лечения болезней органов дыхания. *Лечащий врач*, 2009, 6: 5–9. / Tatochenko VK. Antibiotics in the arsenal of the district paediatrician for the treatment of respiratory diseases. *Lechashchy Vrach*, 2009, 6: 5–9.
- Pediatric Treatment Recommendations. Centers for disease control and prevention. 2017. <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/community/for-hcp/outpatient-hcp/pediatric-treatment-rec.html>.
- Савинова Т.А., Сидоренко С.В., Буданов С.В., Грудина С.А. Динамика распространения резистентности к бета-лактамам антибиотикам среди *Streptococcus pneumoniae* и ее клиническая значимость. *Антибиотики и химиотерапия*, 2010, 55: 12–20. / Savinova TA, Sidorenko SV, Budanov SV, Grudina SA. The dynamics of the spread of beta-lactam antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* and its clinical significance. *Antibiotiki i Khimioterapiya*, 2010, 55: 12–20.
- Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И., Иванчик Н.В. «ПеГАС»: Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. (Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС). *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.*, 2010, 12(4): 329–341. / Kozlov RS, Sivaya OV, Krechikova OI, Ivanchik NV, PeGAS: Dynamics of *Streptococcus pneumoniae* resistance to antibiotics in Russia over the period of 1999–2009. (Results of multicenter prospective PeGAS study). *Klin. Microbiol. Antimicrobial. Khimioter*, 2010, 12 (4): 329–341.
- Blustone C. Review of cefixime in the treatment of otitis media in infants and children. *Pediatr Infect Dis J*, 1993, 12(1): 75–82.
- Leibovitz E. Acute otitis media in pediatric medicine: current issue in epidemiology, diagnosis and management. *Pediatr Drugs*, 2003, 5(Suppl. 1): 1–12.
- Cefixime tablets, Cefixime for oral suspension. Product monograph. products.sanofi.ca/en/suprax.pdf.
- Arroll B, Kenealy T. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, 3: CD000247.
- <http://grls.rosmindzdrav.ru/grls.aspx?s=Панцеф>.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Делягин Василий Михайлович – доктор медицинских наук, заведующий отделом клинической физиологии, профессор кафедры педиатрии и организации здравоохранения ФГБУ НИИЦ ДГОИ.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ЗАПОР У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА:

ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ, КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ

В статье дано современное определение запора и рабочая классификация, используемая в педиатрии; представлены частота дефекаций и качественная характеристика стула в зависимости от возраста и вида вскармливания. Особое внимание уделено причинам развития функционального запора у детей раннего возраста, критериям диагностики в соответствии с Римским консенсусом IV пересмотра (2016) и тактике ведения малышей, страдающих запором. Часть информации посвящена применению осмотических слабительных средств. Показан основной механизм действия полиэтиленгликоля и его преимущества в купировании запора у младенцев старше 6-месячного возраста.

Ключевые слова: констипация, дефекация, младенец, дети раннего возраста, слабительное средство, полиэтиленгликоль.

N.M. BOGDANOVA, St. Petersburg State Paediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia

FUNCTIONAL CONSTIPATION IN YOUNG CHILDREN: CAUSES, DIAGNOSTIC CRITERIA AND THERAPEUTIC STRATEGIES

The article gives a modern definition of constipation and working classification used in Pediatrics; frequency of defecation and qualitative characteristics of stool depending on age and type of feeding are presented. Particular attention is paid to the reasons for the development of functional constipation in young children, diagnostic criteria in accordance with the Rome consensus IV revision (2016) and tactics of management of children with constipation. Part of the information is devoted to the use of osmotic laxatives. The main mechanism of action of polyethylene glycol and its advantages in stopping constipation in infants older than 6 months are shown.

Keywords: constipation, constipation. defecation, infant, infants, laxative, polyethylene glycol.

ВВЕДЕНИЕ И АКТУАЛЬНОСТЬ

Запор или, констипация (от латинского constipatio или obstipatio, в дословном переводе – скопление), сохраняет свою актуальность в любом возрасте, оказывая негативное влияние на качество жизни пациента, приводя к социальной дезадаптации, снижению самооценки, самоизоляции и развития конфликтов в семье [1].

С современных позиций запор рассматривают как нарушение функции кишечника, выражающееся в урежении ритма акта дефекации, по сравнению с индивидуальной физиологической возрастной нормой, затруднении и систематически недостаточном его опорожнении, а также изменении формы и характера стула, что в большей степени, чем частота дефекации, соответствуют времени кишечного транзита [2, 3].

Описывая частоту актов дефекаций и консистенцию стула, следует помнить, что для младенцев не существует четкого временного интервала и качественных характеристик. Эти параметры напрямую зависят от возраста и вида вскармливания. В идеальном варианте у здорового ребенка первых месяцев жизни, получающего грудное молоко, количество эпизодов опорожнения кишечника совпадает с частотой кормлений, и кал имеет гомогенную, кашицеобразную консистенцию. На фоне введения продуктов прикорма кратность дефекаций уменьшается до 1–2 раз в сутки, а консистенция стула уплотняется. У детей на искусственном вскармливании, в отличие от

«грудничков», физиологична однократная дефекация в течение суток, но в определенное время [4].

Считается, что в первые три года жизни частота стула должна быть не менее 6 раз в неделю, в последующем – не менее 3 раз в неделю [5, 6].

В рекомендациях AAP (American Academy of Pediatrics) написано, что возрастной суточной нормой следует считать кратность опорожнения кишечника: для детей первых 7 дней жизни более 4 раз, от 4 месяцев до 4 лет – 2 раза, старше 4 лет – 1 раз. Отмечено, что у 96% детей частота стула колеблется от 3 раз в сутки до 3 раз в неделю независимо от возраста [7].

Возможна ситуация, когда у ребенка частота дефекаций укладывается в пределы возрастных физиологических значений, но стул при этом плотный, фрагментированный, в скудном количестве. Если такие эпизоды носят стабильный характер и продолжаются две недели и более, то их следует расценивать как замедление кишечного транзита с качественными и количественными изменениями характера фекалий, то есть как запор [8].

Частота встречаемости детей с констипацией в разных странах мира колеблется от 0,7 до 34% [9]. Результаты исследования, проведенного в пяти федеральных округах РФ, продемонстрировали, что практически каждый второй ребенок (52%) первых четырех лет жизни страдает запором, с одинаковой частотой как у мальчиков, так и у девочек [10]. В работах зарубежных авторов средний возраст ребенка, когда наступает дебют заболевания, –

2,3 года, тогда как в 40% случаев начальные симптомы появляются на первом году жизни, а длительность их течения до момента первого визита к врачу составляет $1,8 \pm 1,8$ года [11, 12].

Данные метаанализа по изучению запоров, учитывающие требования доказательной медицины и опубликованные в системе Medline с 1996 по 2010 г., свидетельствуют о том, что на эпидемиологические показатели запора значительное влияние оказывают такие факторы, как характер питания, генетический полиморфизм, отягощенная наследственность, экологические, социально-экономические условия, культурно-образовательный уровень и степень развития системы здравоохранения [13–19]. Однако достоверную распространенность и возраст манифестации данной проблемы в детской популяции оценить практически невозможно, т.к. родители не всегда обращаются за медицинской помощью. Иногда это связано с тем, что ребенок начинает посещать детское дошкольное учреждение (ДДУ), что не даёт возможности достоверно фиксировать частоту опорожнений.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАПОРОВ У ДЕТЕЙ

В отечественных рекомендациях по диагностике и тактике ведения детей с функциональными запорами (2014) утверждена классификация, предложенная рабочей группой гастроэнтерологов под руководством проф. А.И. Хавкина [20]. Данная классификация дифференцирует запоры:

1. *По течению*: острые (от 2 нед. до 3 мес.) и хронические (более 3 мес.).
2. *По механизму развития*: кологенные, проктогенные и смешанные. Последние преимущественно встречаются у детей раннего возраста.

Кологенные запоры связаны с преобразованием тонуса кишечной стенки (гипо-, атония, гипертонус) и соотношением фаз моторной активности, а также градиента внутрикишечного давления.

В генезе *проктогенных* запоров лежит дисфункция мышц тазового дна, вызванная спазмом леваторов и недостаточным опущением тазовой диафрагмы или вялого расслабления пуборектальной мышцы, а также изменением объема прямой кишки и повышением тонуса анального сфинктера.

Указанные перемены моторной функции кишки – результат дисбаланса тормозящих и стимулирующих нейрогуморальных влияний.

3. *По стадии течения (или степени компенсации)*:

■ *компенсированные* – отсутствие стула 2–3 дня с сохранением позыва на дефекацию, отсутствием боли и вздутия живота, запоры корректируются диетой;

■ *субкомпенсированные* – отсутствие стула 3–7 дней, дефекация после приема слабительных препаратов, могут присутствовать боли и вздутие живота;

■ *декомпенсированные* – отсутствие стула более 7 дней и позывов на дефекацию, больного беспокоят боли в животе и вздутие живота, каловая интоксикация, запоры устраняются только после сифонной клизмы.

4. *По этиологическим и патогенетическим признакам*: алиментарные, неврогенные, инфекционные, воспалительные, психогенные, гиподинамические, механические, токсические, эндокринные, медикаментозные вследствие аномалии развития толстой кишки и нарушений водно-электролитного обмена.

Данные признаки представлены для общей популяции детей. В настоящее время хорошо изучено, что причины, приводящие к констипации, существенно отличаются в зависимости от возраста [20]. Например, затруднение (отсутствие) дефекации в первые дни – недели жизни младенца чаще служит маркером острой органической патологии или анатомических аномалий (болезнь Гиршпрунга, муковисцидоз и др.), а в дошкольном и школьном возрасте – различных неврогенных и психогенных ситуаций. Поэтому, зная возраст ребенка, его анамнез и характер жалоб, можно с большей степенью вероятности предположить причину данного недуга, что позволит правильно и своевременно составить план диагностических и лечебных мероприятий по его устранению.

ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ЗАПОРА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

У младенцев и детей первых лет жизни в 95% случаев отмечается функциональный генез в развитии запора [21]. Выделяют три основные группы факторов такой высокой распространенности: определяющие, предрасполагающие и реализующие.

Определяющие факторы включают: возрастные анатомо-физиологические и морфо-функциональные особенности детского организма; формирование оси мозг – кишка – микробиота и высокую распространенность недифференцированных дисплазий соединительной ткани (87%) и дискинезий билиарного тракта (100%) [22, 23].

В рекомендациях American Academy of Pediatrics написано, что возрастной суточной нормой следует считать кратность опорожнения кишечника: для детей первых 7 дней жизни более 4 раз, от 4 месяцев до 4 лет – 2 раза, старше 4 лет – 1 раз. Отмечено, что у 96% детей частота стула колеблется от 3 раз в сутки до 3 раз в неделю независимо от возраста

К предрасполагающим факторам относят: наследственную предрасположенность, патологическое течение ante- и интранатального периодов.

Реализующими факторами у младенцев служат алиментарные, а именно:

1. Неправильный режим питания кормящей матери, если малыш на грудном вскармливании
2. Недостаточный питьевой режим ребенка при искусственном вскармливании и при введении продуктов прикорма независимо от вскармливания

4. Ранний перевод младенца с грудного молока на адаптированные молочные смеси
5. Быстрый перевод с одной адаптированной молочной смеси на другую (менее чем за 3 дня)
6. Введение в рацион ребенка неадаптированных продуктов на основе коровьего (козьего) молока без учета возраста
7. Нерациональная диета ребенка (ребенок в течение длительного времени получает пищу с большим содержанием белков, жиров, которые плохо усваиваются)
8. Низкое потребление пищевых волокон
9. Недокорм
10. Длительное и беспорядочное применение клизм, механических средств для стимуляции акта дефекации, а также прием слабительных препаратов
11. Повышенная стеснительность, чувство ложного стыда, подавление позывов на дефекацию
12. Стрессовые ситуации: неблагополучные семейные отношения родителей [24]; начало посещения ДДУ; неправильный и несвоевременный процесс обучения ребенка гигиеническим навыкам (приучения к горшку) [25].

Учитывая высокую распространенность функциональных гастроинтестинальных нарушений, свойственных новорожденным и младенцам первых лет жизни, международная педиатрическая гастроэнтерологическая группа экспертов выделила их в отдельную категорию (категория G), определила нозологические формы и диагностические критерии (Римские критерии III, 2006 г.), которые были несколько пересмотрены Римским консенсусом IV (2016 г.) [26, 27].

G. Функциональные гастроинтестинальные расстройства у новорожденных и младенцев (toddler – ребенок, начинающий ходить), связанные с затруднением дефекации [27].

G6. Младенческая дисхезия (дисхезия) – обусловлена отсутствием координированных сокращений мышц передней брюшной стенки и расслаблением пуборектальной мышцы. *Диагностические критерии:*

- возраст младенца менее 9 месяцев;
- более 10 мин. напряжения и беспокойства перед дефекацией мягким стулом;
- отсутствие каких-либо других проблем.

G7. Функциональный запор. *Диагностические критерии:*

- наличие двух и более из перечисленных симптомов в течение 1 мес.;
- менее двух испражнений за неделю;
- эпизоды избыточного накопления кала в кишечнике;
- эпизоды болезненных и затрудненных дефекаций;
- эпизоды стула большого диаметра;
- наличие больших по диаметру фекальных масс в прямой кишке у ребенка, обученного туалетным навыкам.

Несмотря на то что у младенцев доминирует функциональный характер запора, чтобы не допустить ошибки при постановке диагноза, необходимо тщательно собирать анамнез, проводить физикальный осмотр, а также активно выявлять симптомы тревоги, которые могут указать на наличие органической патологии

Дополнительные критерии для детей, обученных туалетным навыкам:

- хотя бы один эпизод в неделю недержания стула;
- эпизоды стула большого диаметра, которые могут вызывать закупорку туалетного стока.

Несмотря на то что у младенцев доминирует функциональный характер запора, чтобы не допустить ошибки при постановке диагноза, необходимо не только следовать вышеназванным критериям, но и тщательно собирать анамнез, проводить физикальный осмотр, а также активно выявлять *симптомы тревоги*, которые могут указать на наличие органической патологии [28, 29]:

- запоры, стартующие у детей на 1 мес. жизни;
- отхождение мекония позже 48 ч с момента рождения;
- лентовидный стул;
- кровь в стуле как при отсутствии анальных трещин, так и при их наличии;
- симптомы раздражения брюшины;
- парез кишечника;
- лихорадка;
- рвота желчью и др.

Причины органических запоров представлены в *таблице*.

Таблица. Причины органических запоров. Обзор данных, имеющихся в литературе [28]

Нервно-мышечные заболевания	Анатомические дефекты	Системные заболевания	Лекарства	Другие
Врожденный мегаколон Дисплазия нервной ткани кишечника Поражения спинного мозга Нейрофиброматоз Центральный паралич Ботулизм	Врожденные или приобретенные ректосигмоидные сужения Эктопический анус Врожденная непроходимость кишки Гастрошизис	Кистозный фиброз Заболевания соединительной ткани Сахарный диабет Несахарный диабет Тиреотоксикоз Гипокалиемиа Гипотиреоз Синдром Дауна Новообразования таза Синдром множественной эндокринной неоплазии	Препараты железа Диуретики Кодеин Наркотики Антидепрессанты Антациды Алюминийсодержащие отравления свинцом Гипервитаминоз Д	Целиакия Аллергия к БКМ

Отсутствие подозрений на органическую природу заболевания исключает использование дополнительных методов обследования [30], которые применяют в тех случаях, когда, наряду с затруднением дефекации, наблюдаются другие клинические симптомы (болевого синдром, отставание в темпах физического развития, интермиттирующая диарея, вздутие живота) и недостаток положительного эффекта на начатое лечение [22].

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ МЛАДЕНЦЕВ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ЗАПОРАМИ

Основная цель лечения запора – обеспечение регулярной безболезненной дефекации стулом мягкой консистенции и предотвращение повторного накопления плотных каловых масс.

Способы достижения поставленной цели зависят от возраста ребенка, причины и стадии запора. Курация младенцев и детей первых трех лет жизни с функциональным запором обязательно включает:

1. Проведение *разъяснительной беседы с родителями*, которым объясняют, что

■ чаще всего причиной затруднения дефекации у детей первых месяцев жизни является невозможность координированного сокращения мышцы брюшного пресса и тазового дна из-за особенностей строения и нейроэндокринной регуляции моторной функции прямой кишки, а у детей старше года еще и «боязни горшка»;

■ лечение данного недуга может быть длительным и потребует терпения, доверия и партнерских взаимоотношений;

■ в некоторых ситуациях (сложные внутрисемейные отношения) может понадобиться помощь психолога или психотерапевта;

■ случаи каломазания и энкопреза, возникшие у ребенка после года, обусловлены переполнением и перерастяжением прямой кишки каловыми массами и потерей чувствительности ректальных рецепторов на дефекацию.

2. *Обучение родителей* навыкам контроля за дефекацией у их малыша, то есть соблюдению режима дефекации: у детей младше года (после введения в рацион продуктов прикорма) желательно ежедневное опорожнение кишечника; детей старше года высаживать на горшок строго в одно и то же время (даже при отсутствии у него позыва на дефекацию). Физиологичной считается дефекация в утренние часы после завтрака.

3. *Формирование туалетных навыков*, а именно приучение к горшку, должно происходить в доступной для ребенка форме (лучше игровой) при его заинтересованности, в возрасте 18–24 мес., без давления со стороны родителей. Ребенка нельзя подгонять и ругать во время дефекации [31]. Этот процесс исключает развитие негативных эмоций у малыша.

Следует очень внимательно относиться к выбору индивидуального горшка, который должен быть удобным, теплым и вызывать интерес.

4. *Правильно организованный режим дня и оптимальная физическая активность малыша* должны быть индивидуализированы с учетом возраста и возможностей. Рекомендовано проведение систематического общеукрепляющего массажа и физических упражнений, включая утреннюю гимнастику.

5. *Рекомендации по питанию* требуют длительного, регулярного и обязательного выполнения для того, чтобы обеспечить нормальную моторную функцию кишечника и оптимизацию видового состава микробиоты.

Для малышей первых 4–6 месяцев, когда проблема только начинает формироваться, коррекция рациона является основной в терапии запора.

Независимо от вида вскармливания малыша, целесообразно совместно с родителями проанализировать режим и технику кормлений, суточный и разовый объем пищи и жидкости, которую получает ребенок, соответствие продуктов питания возрасту и фактической его массе тела, правильность выбора и приготовления смеси.

При вскармливании малыша грудью основные рекомендации направлены на коррекцию рациона матери, которой рекомендуют ограничить употребление сладкого, мягкой сдобы, рафинированных каш, заменив их на рассыпчатые из цельного зерна; усилить питьевой режим до 2,0–2,5 л/сут (при выборе напитков отдавать предпочтение бутилированной или минеральной негазированной воде, некрепкому чаю, компотам из свежих фруктов и/или ягод, морсу); обязательно включать кисломолочные и пробиотические продукты (при отсутствии у ребенка пищевой аллергии на белок коровьего и/или козьего молока); использовать свежие овощи и фрукты, поскольку они способны усилить перистальтику кишечника малыша, тем самым сократив время транзита пищевого комка. Мясо и птицу лучше отваривать или запекать куском.

Формирование туалетных навыков, а именно приучение к горшку, должно происходить в доступной для ребенка форме (лучше игровой) при его заинтересованности, в возрасте 18–24 мес., без давления со стороны родителей. Ребенка нельзя подгонять и ругать во время дефекации. Этот процесс исключает развитие негативных эмоций у малыша

При искусственном или смешанном вскармливании предпочтение следует отдавать продуктам, максимально приближенным к действию грудного молока не только по количественному, но и по качественному составу. Чаще всего это смеси класса «комфорт», с обязательной сапплементацией пре- или пробиотиками.

Введение продуктов прикорма в рацион питания детей с запором осуществляется как и у абсолютно здоровых, в интервале от 4 до 6 месяца жизни [24]. При этом желательно чтобы выбранный первый продукт прикорма оказывал стимулирующее действие на перистальтику кишечника, то есть содержал пищевые волокна и (или) органические кислоты (овощное пюре или овощной сок,

затем фруктовый сок с мякотью, фруктовое пюре). Возможно использование зерновых продуктов прикорма промышленного производства, таких как гречневая, овсяная каши, в состав которых входят пре- или пробиотики. Введение мясного пюре должно быть осуществлено в возрасте 6-6,5 мес. (профилактика железодефицитной анемии), небольшим объемом и лучше в составе овощного пюре. Избыточное потребление белка способствует процессам гниения в кишечнике, защелачиванию среды и замедлению перистальтики.

Введение продуктов прикорма в рацион питания детей с запором осуществляется как и у абсолютно здоровых, в интервале от 4 до 6 месяца жизни. При этом желательно чтобы выбранный первый продукт прикорма оказывал стимулирующее действие на перистальтику кишечника, то есть содержал пищевые волокна и (или) органические кислоты

6. Медикаментозная терапия

При наличии субкомпенсированного характера течения запора к вышеперечисленным рекомендациям подключают *медикаментозную терапию*, которая предусматривает выбор наиболее эффективного и безопасного препарата из группы слабительных. У малышей используют осмотические слабительные. Учитывая возрастные ограничения, с высоким уровнем доказательности, эффективности и безопасности (уровень А) у детей первого года жизни разрешены только два препарата: лактулоза – с рождения и полиэтиленгликоль (ПЭГ) – с 6-месячного возраста [32, 33].

Лактулоза выпускается в виде сиропа. Доза препарата подбирается индивидуально, до получения желаемого эффекта. Кратность приема может составлять 2–3 раза в день, в течение 1–2 мес., оттитрованной дозы. Более действенным считается прием всей суточной дозы однократно, во время утреннего кормления. Отменяют препарат постепенно под контролем частоты дефекации и консистенции стула. У детей раннего возраста оптимальной считается доза лактулозы 1,5 г/кг массы тела в сутки, что практически в 5 раз выше дозировки взрослого человека (0,3 г/кг) ввиду метаболизма данного препарата в организме ребенка [34]. В состав сиропа входит молочный сахар (лактоза), который, с одной стороны, как и лактулоза выполняет пребиотическую функцию, с другой – может вызвать усиленное газообразование и способствовать развитию синдрома абдоминальной боли.

Полиэтиленгликоль (ПЭГ) – осмотическое слабительное средство, которое в дозе 0,8–1,0 г/кг/сут обладает меньшим количеством побочных реакций и имеет более высокую результативность по сравнению с лактулозой [35, 36]. Преимущества ПЭГ доказаны в международном Кохрейновском метаанализе, включающем 10 рандомизированных, контролируемых исследований, проведенных в период с 1997 по 2007 г.

Механизм действия ПЭГ заключается в том, что с помощью водородных связей он удерживает молекулы воды в просвете кишечника, приводя к увеличению объема фекальных масс, их гидратации, задержке и накоплению воды. Продвигаясь по толстому кишечнику, ПЭГ естественным путем стимулирует барорецепторы кишки, улучшая тем самым перистальтику и нормализуя время транзита кишечного химуса. В итоге это приводит к физиологической дефекации стулом мягкой консистенции. Данный эффект развивается спустя 24–48 ч после первого приема препарата [37]. В норме, в среднем, химус проходит по желудочно-кишечному тракту в течение 30–48 ч.

Клиническими исследованиями установлено, что ПЭГ не адсорбируется в тонкой кишке, инертен к гидролизу бактериальными и желудочно-кишечными ферментами, а следовательно, не оказывает системного действия на организм, нивелирует появление кишечных газов, синдрома абдоминальной боли и раздражения перианальной области, так как устранена возможность закисления среды в просвете кишки и образования кислого стула [35].

Фармакологическим комитетом Минздрава РФ рекомендован в качестве лечебного средства при функциональном запоре у детей раннего возраста начиная с 6-месячного возраста полиэтиленгликоль, выпускающийся в форме пакетиков (по 4,0 г), растворяя препарат в воде, используют ежедневно утром натощак, обильно запивая водой.

При наличии субкомпенсированного характера течения запора подключают медикаментозную терапию, которая предусматривает выбор наиболее эффективного и безопасного препарата из группы слабительных. У малышей используют осмотические слабительные

Преимуществом ПЭГ, по сравнению с другими слабительными, является то, что препарат обладает способностью «обучения кишечника», то есть нормализовать перистальтику кишечника, которая сохраняется и после окончания курсового лечения. Для достижения эффекта «обучения кишечника» минимальный курс приема ПЭГ составляет не менее 4 недель [38–40].

Таким образом, очень важно не оставлять без внимания ни один эпизод не только задержки дефекации, но и изменения (уплотнения) консистенции стула у ребенка. При первых признаках констипации необходимо сразу принимать соответствующие профилактические и лечебные меры.

При наличии показаний назначают препараты, корректирующие секреторные расстройства (желудочные, панкреатические, тонкокишечные, желчеотделения) и кишечный микробиоценоз (про-, пре-, симбиотики).



Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Комарова Е.В. Хронический запор у детей (медицинские и социальные аспекты). Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2007. 24 с. /Komarova EV. Chronic constipation in children (medical and social aspects). Extended abstract of PhD (Med.) Dissertation. Moscow, 2007. 24 p.
2. Van den Berg MM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of childhood constipation: a systematic review. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(10): 2401-9.
3. Borowitz SM, Cox DJ, Kovatchev B, Ritterband LM, Sheen J, Sutphen J. Treatment of childhood constipation by primary care physicians: efficacy and predictors of outcome. *Pediatrics*, 2005, 115(4): 873-7.
4. Сорвачева Т.Н., Конь И.Я. Глава «Основные принципы диетотерапии функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у детей первого года жизни» в кн. Детское питание. Руководство для врачей. Под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Коня. Издание третье, переработанное и дополненное. Медицинское информационное агентство. М., 2013: 423-429. /Sorvacheva TN, Kon IYa. Chapter «The basic principles of diet therapy for functional gastrointestinal tract disorders in infants» in the book "Baby food". A guide for practitioners. Under the editorship of Tutellana VA, Kon IYa. Third edition, revised and enlarged. Medical Information Agency. M., 2013: 423-429.
5. Metaj M, Laroia N, Lawrence RA, Ryan RM. Comparison of breast- and formula-fed normal newborns in time to first stool and urine. *J Perinatol*, 2003, 23: 624-28.
6. Madsen JL. Effects of gender, age, and body mass in dextran gastro intestinal transit times. *Dig Dis Sci*, 1992, 37: 1548-53.
7. Devanarayana NM, Adhikari C, Pannala W, et al. Prevalence of functional gastrointestinal diseases in a cohort of Sri Lankan adolescents: comparison between Rome II and Rome III criteria. *J Trop Pediatr*, 2011, 57: 34.
8. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Evaluation and treatment of constipation in children: summary of updated recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2006, 43: 405-407.
9. Эрде С.И., Мацукатова Б.О. Распространенность и особенности запоров у детей в России: результаты популяционного исследования. *Вопросы современной педиатрии*, 2010, 9(4): 50-6. /Erdes SI, Matsukatova BO. The prevalence and characteristics of constipation in children in Russia: results of population-based study. *Voprosy Sovremennoy Pediatrii*, 2010, 9 (4): 50-6.
10. Эрде С.И., Мацукатова Б.О., Ревякина С.А. Запоры у детей (результаты нового российского популяционного исследования). *РМЖ. Педиатрия*, 2011, 19(3): 159-164. /Erdes SI, Matsukatova BO, Revyakina SA. Constipation in children (results of new Russian population-based study). *RMJ. Pediatrics*, 2011, 19 (3): 159-164.
11. Malowitz S, Green M, Karpinski A, Rosenberg A, Hyman PE. Age of Onset of Functional Constipation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2016 Apr, 62(4): 600-2.
12. Benninga M, Biillier H, Taminiau J. Chronic constipation in children, the effect of biofeedback training with a one year followup. *Arch Dis Child*, 1993, 68: 126-129.
13. Mugie SM, Benninga MA, Di LC. Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2011, 25(1): 3-18.
14. Chung JM, Lee SD, Kang DI, et al. An epidemiologic study of voiding and bowel habits in Korean children: a nationwide multicenter study. *Urology*, 2006, 67(1): 215-19.
15. Ludvigsson JF. Epidemiological study of constipation and other gastrointestinal symptoms in 8000 children. *Acta Paediatr*, 2006, 95: 573-80.
16. Lee WT, Ip KS, Chan JS, et al. Increased prevalence of constipation in pre-school children is attributable to under consumption of plant foods: a community-based study. *J Paediatr Child Health*, 2008, 44: 170-75.
17. Ip KS, Lee WT, Chan JS, Young BW. A community-based study of the prevalence of constipation in young children and the role of dietary fibre. *Hong Kong Med J*, 2005, 11: 431-36.
18. Inan M, Aydinler CY, Tokuc B, et al. Factors associated with childhood constipation. *J Paediatr Child Health*, 2007, 43: 700-6.
19. Cheng C, Chan A O, Hui W M, et al. Coping strategies, illness perception, anxiety and depression of patients with idiopathic constipation: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 18: 319-26.
20. Хавкин А.И., Файзуллина Р.А., Бельмер С.В. и др. Диагностика и тактика ведения детей с функциональными запорами. Рекомендации общества детских гастроэнтерологов. *Вопросы практической педиатрии*, 2014, 9(5): 62-76. /Khavkin AI, Fayzullina RA, Belmer SV, et al. Diagnosis and approaches to the management of children with functional constipation. Recommendations of the Society for Paediatric Gastroenterology. *Voprosy Prakticheskoy Pediatrii*, 2014, 9 (5): 62-76.
21. Leung A, Chan P, Cho H. Constipation in children. *Am Fam Phys*, 1996, 54: 611-618.
22. Хавкин А.И., Бельмер С.В., Горелов А.В., Звягин А.А., Корниенко Е.А., Нижневич А.А., и др. Диагностика и лечение функционального запора у детей (Проект Консенсуса Общества детских гастроэнтерологов). *Вопросы детской диетологии*, 2013, 11(6): 51-8. /Khavkin AI, Belmer SV, Gorelov AV, Zvyagin AA, Kornienko EA, Nizhevich AA, et al. Diagnosis and treatment of functional constipation in children (Draft Consensus of the Society for Paediatric Gastroenterology). *Voprosy Detskoi Dietologii*, 2013, 11 (6): 51-8.
23. Урсова Н.И. Актуальные и нерешенные проблемы функциональных запоров у детей раннего возраста. *Вопросы современной педиатрии*, 2010, 9(3): 63-69. /Ursova NI. Actual and unsolved problems of functional constipation in young children. *Voprosy Sovremennoy Pediatrii*, 2010, 9 (3): 63-69.
24. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. Союз педиатров России. М., 2010: 39-42. /National programme for optimization of nutrition for children under one year in the Russian Federation. Union of Pediatricians of Russia. M., 2010: 39-42.
25. Yousef NN, Di Lorenzo C. Childhood constipation: evaluation and treatment. *J Clin Gastroenterol*, 2001, 33: 199-205.
26. Hyman PE, Milla PJ, Benning MA et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Am J Gastroenterol*, 2006, 130(5): 1519-1526.
27. Benninga S, Nurko MA, Faure C, Hyman PE, James Roberts IS, Schechter NL. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology*, 2016, 150(6): 1443-1455.
28. Xinias I, Mavroudi A. Constipation in Childhood. An update on evaluation and management. *Hippokratia*, 2015 Jan-Mar, 19(1): 11-19.
29. Riad Rahhal, Aliye U. Functional constipation. Walker W, Durie P, Hamilton J, Walker-smith J, Watkins J (eds). Pediatric gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis and management. 5th edition, Decker, Hamilton-Ontario. 2008: 675-682.
30. Vandenplas Y, Gutierrez-Castrellon P, Velasco-Benitez C, Palacios J, Jaen D, Ribeiro H, et al. Practical algorithms for managing common gastrointestinal symptoms in infants. *Nutrition*, 2013, 29(1): 184-94.
31. Clifford C, Gorodzinsky F. Canadian Paediatric Society, Community Paediatrics Committee. Toilet learning: Anticipatory guidance with a child-oriented approach. *Paediatr Child Health*, 2000, 5(6): 333-5.
32. Vandenplas Y, Alarcon P, Alliet P, et al. Algorithms for managing infant constipation, colic, regurgitation and cow's milk allergy in formula-fed infants. *Acta Paediatr*, 2015, 104(5): 449-57.
33. Salvatore S, Barberi S, Borrelli O, Castellazzi A, Di Mauro D, Di Mauro G, et al. Pharmacological interventions on early functional gastrointestinal disorders. *Ital J Pediatr*, 2016 Jul 16, 42(1): 68.
34. Petuely F. Bifidusflora bei Flaschenkindern durch bifidogene Substanzen (Bifidusfactor). *Z Kinderheilkd*, 1957, 79: 174-177.
35. Tabbers MM, Di Lorenzo C, Berger MY, et al. Evaluation and Treatment of Functional Constipation in Infants and Children: Evidence-Based Recommendations From ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014, 58(2): 258-274.
36. Candy DC, Edwards D, Geraint M. Treatment of faecal impaction with polyethylene glycol plus electrolytes (PGE + E) followed by a double-blind comparison of PEG + E versus lactulose as maintenance therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2006, 43: 65-70.
37. Schiller LR, Emmett M, Santa Ana CA, Fordtran JS. Osmotic effects of polyethylene glycol. *Gastroenterology*, 1988, 94: 933-41.
38. Бабаян М.Л. Коррекция функциональных запоров у детей. *Детская гастроэнтерология*, 2011, 4(8). /Babayan ML. Correction of functional constipation in children. *Detskaya Gastroenterologiya*, 2011, 4 (8).
39. Шемеровский К.А. Проблема запора: хронофизиологический подход. *Врач*, 2011, 10. /Shemerovskiy KA. The problem of constipation: chronophysiological approach. *Vrach*, 2011, 10.
40. Еремеева А.В. Опыт применения осмотического слабительного (полиэтиленгликоля 4000) в лечении хронического запора у детей. *Вопросы современной педиатрии: научно-практический журнал Союза педиатров России*, 2013, 12(4): 172-175. /Eremeeva AV. Experience in using osmotic laxative (polyethylene glycol 4000) in the treatment of chronic constipation in children. *Voprosy Sovremennoy Pediatrii: Nauchno-Prakticheskiy Zhurnal Soyuza Pediatrov Rossii*, 2013, 12 (4): 172-175.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Богданова Наталья Михайловна – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург

ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ У ДЕТЕЙ:

С ЧЕМ СВЯЗАН ЕЕ РОСТ?

Во всех странах мира отмечен рост аллергической патологии. В последние годы ученые говорят о том, что до 30–40% взрослого населения страдают различными формами аллергии (гастроинтестинальной, кожной, респираторной в изолированном или комбинированном вариантах). Несмотря на более глубокое понимание патогенеза atopических заболеваний и достижения фармакологии, тенденции к снижению числа детей с этой патологией не отмечается. Экспертами разных специальностей (педиатрами, аллергологами, дерматологами, иммунологами, гастроэнтерологами) активно обсуждается роль микробиоты кишечника среди механизмов развития пищевой аллергии. В статье рассматриваются вопросы патогенеза пищевой аллергии и atopического дерматита у детей, обсуждаются возможности применения пробиотиков в комплексной терапии с учетом результатов клинических мировых исследований.

Ключевые слова: дети, пищевая аллергия, atopический дерматит, гастроинтестинальные проявления, микробиота кишечника, пробиотики, патогенез развития пищевой аллергии.

I.N. ZAKHAROVA, I.V. BEREZHNYAYA

Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

FOOD ALLERGIES IN CHILDREN: WHY HAS THERE BEEN AN INCREASE IN THE PREVALENCE RATES?

The prevalence of allergic diseases and asthma are increasing worldwide. Scientists say up to 30–40% of the adult population have various forms of allergy (gastrointestinal, skin, respiratory, isolated or combined) in recent years. There is no tendency for the number of children with this pathology to reduce despite a deeper understanding of the pathogenesis of atopical diseases and the achievements of pharmacology. Experts in various health areas (paediatricians, allergists, dermatologists, immunologists, gastroenterologists) actively discuss the role of the intestinal microbiota in the mechanisms of the development of food allergies. The article discusses the pathogenesis of food allergies and atopical dermatitis in children, discusses the possibility of using probiotics in complex therapy, taking into account the results of global clinical studies.

Keywords: children, food allergies, atopical dermatitis, gastrointestinal manifestations, intestinal microbiota, probiotics, pathogenesis of food allergies.

Частота аллергических заболеваний растет с каждым годом во всех странах мира. В последние годы ученые говорят о том, что до 30–40% взрослого населения страдают какими-то формами аллергии (гастроинтестинальной, кожной, респираторной в изолированной или комбинированной формах) [1]. На сегодняшний день рост аллергической патологии рассматривается как глобальная эпидемия. Наиболее ярко пищевая аллергия у младенцев первых месяцев жизни проявляется в виде гастроинтестинальных нарушений и atopического дерматита (АД). За последние 17 лет частота АД выросла более чем в 2 раза (у взрослых – 1–3%, в детской популяции – около 20%) [2]. АД в Европе страдает каждый 5–8-й ребенок, в Канаде таких пациентов 8,2–10,4%, в США – более 17%, в Китае (Тайвань) – 6,7%, а в Японии – более 24% [3–5]. По данным Института иммунологии МЗ РФ, к 2004 г. АД в структуре всех аллергических заболеваний составлял до 50–75% [6, 7].

Наиболее яркая клиническая картина АД отмечается у детей первых 5 лет жизни, из них у 45% дебют заболевания приходится на первые 6 мес., а у 60% – на первый год жизни. По данным исследователей из США, АД развивается у 65% детей до 18 мес., но менее чем у 50% регрессия заболевания происходит к 7 годам, а у около 30% из них развивается бронхиальная астма [10].

В патогенезе АД имеет значение комплексное воздействие на младенца различных факторов: наследственных (генетических), особенностей становления иммунного ответа в раннем возрасте, нарушений барьерной функции тканей, триггерных воздействий окружающей среды. Одной из существенных причин развития АД является нарушение целостности эпидермального барьера, представленного ороговевшими клетками, водно-липидным покрытием и микробиомом кожи и слизистых (табл. 1) [11].

Развитие АД обусловлено генетически обусловленными иммунными механизмами, что показано в многочисленных научных исследованиях. Если один из родителей страдает любым аллергическим заболеванием, то риск развития atopии у ребенка возрастает в 2 раза, если оба – то в 5 раз [19]. К основным триггерным факторам развития АД относятся: патологическое течение беременности и родов, плановое кесарево сечение, использование антибиотиков в перинатальном периоде, отказ от грудного вскармливания, раннее введение цельного молочного белка. Исследования последних лет показывают, что АД является хроническим аллергическим воспалением кожи. Использование глюкокортикостероидов, ингибиторов кальциневрина, различных эмоленов для наружной терапии АД, несмотря на временное улучшение состояния кожи, не дает долговременного эффекта. В

комплекс терапии АД включают антигистаминные препараты только с целью купирования кожного зуда.

В последние годы внимание экспертов обращено на состояние слизистых желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пациентов с АД, которые первыми соприкасаются с пищевыми аллергенами и реагируют развитием аллергического воспаления [20]. Если раньше к пищевым аллергенам относили цитрусовые, какао, продукты красного цвета, мед, то сейчас стало ясно, что эти продукты в большей мере могут иметь значение для детей старше 3-х лет. В развитии пищевой аллергии у младенцев главную роль играет белок коровьего молока (БКМ). Распространенность пищевой аллергии к БКМ составляет 2–3%, к белку куриного яйца – 1,5–2%, к арахису – 0,1–1% [21–23]. Первые гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии у младенцев неспецифичны и требуют от врача особого внимания. Нередко обильные срыгивания, младенческие колики, запор по типу «запорного поноса» расцениваются только как проявления функциональных нарушений со стороны ЖКТ у младенцев, тогда как на самом деле они являются первыми гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии. Дифференциальный диагноз этих нарушений у младенцев представлен в таблице 2.

Пищевая аллергия у младенцев и детей раннего возраста значительно чаще проявляется поражением ЖКТ в виде гастрита, энтерита, энтероколита, проктита, проктоколита, вплоть до эозинофильного эзофагита и эозинофильного гастроэнтерита, которые не сопровождаются высоким уровнем IgE, что затрудняет диагностику.

Значительно реже пищевая аллергия сопровождается эпизодами бронхообструкции и/или симптомами аллергического ринита. Представление о пищевой аллергии как о комплексе общих воспалительных аллергических реакций с поражением слизистых разных органов и (у части больных) кожи позволило специалистам сделать два вывода. Первый: назначение элиминационной диеты детям позволяет улучшить течение АД и других проявлений атопии. Это очень важно, т. к. раннее исключение главного аллергена – БКМ позволяет уменьшить степень сенсибилизации к другим пищевым аллергенам в дальнейшем [20, 24]. Научными исследованиями показано, что пищевая сенсибилизация, особенно в группе детей с генетической предрасположенностью к атопии, утяжеляет течение АД [20].

Развитие АД обусловлено генетически обусловленными иммунными механизмами, что показано в многочисленных научных исследованиях. Если один из родителей страдает любым аллергическим заболеванием, то риск развития атопии у ребенка возрастает в 2 раза, если оба – то в 5 раз

Второе: активное изучение микробиома человека с начала XXI в. показало, как примитивны были наши представления о стерильности биологических сред организма человека. В настоящее время установлено, что чем более

Таблица 1. Значимые факторы кожного барьера в развитии атопического дерматита у детей

Нарушение целостности кожного барьера		
Факторы	Действие	Примечание
Недостаточность барьерной функции кожи	Белок филаггрин обеспечивает целостность эпидермального барьера – продукты его деструкции поддерживают pH кожи [12]	Профилаггрин (белок – предшественник филаггрина) кодируется геном FLG, расположенным на хромосоме 1q21. Воспаление – нарушение эпидермального барьера, на фоне которого в кератиноцитах активируются белки NLR3, нуклеотид-связанные олигомеризацион-домены, которые способствуют высвобождению IL-1 β и IL-18 (цитокины фазы обострения АД) [13, 14]
Изменение функции эндопептидаз (сериновых протеаз)	Повышение активности эндопептидаз значимо увеличивается, что приводит к активному разрушению целостности рогового слоя эпидермиса	У пациентов с АД активность сериновых протеаз эпидермиса значительно выше, чем у здоровых. Это приводит к биодеградации десмоглеина-1 в корнеодесмосомах и развитию Т-клеточного воспаления [15]
Нарушение биосинтеза липидов в коже (чаще генетически обусловленное)	Недостаточный синтез липидов приводит к дефициту керамидов и полиненасыщенных жирных кислот (значимо для ω 6), что способствует высокой проницаемости	Нарушение гидролипидного слоя кожи увеличивает сухость и проницаемость кожи для различных токсинов и антигенов за счет потери воды [16]
Изменение местного иммунного ответа кожи	Генетически детерминированная особенность клеточных структур кожи: увеличение количества клеток, устойчивых к апоптозу. В здоровой коже клетки Лангерганса и эозинофилы живут не более 30 дней	Накопление устойчивых к апоптозу клеток Лангерганса и эозинофилов увеличивает их циркуляцию в крови до 3 мес., что приводит к нарушению митотической активности и усилению пролиферации [17]
Микробиом кожи является защитным механизмом	У пациентов с АД выявлено меньшее микробное разнообразие, особенно на измененных участках кожи, что нарушает ответ Т-лимфоцитов – формирует Th2-клеточный ответ	Разнообразие микробиома кожи не только модулирует местные иммунные реакции, но и запускает каскад адаптивного иммунного ответа. У пациентов с АД микробиом кожи характеризуется сниженным разнообразием бактерий, минимальным количеством актиноидет и протеобактерий и повышенной колонизацией стафилококков (<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus haemolyticus</i> и др.) с образованием резистентной биопленки [18]

разнообразна микробиота различных экологических ниш, тем лучше у человека здоровье! С использованием новых методик, например, секвенирования рибосомной РНК 16S, стало понятно, что микробиом кожи и слизистых отличается разнообразием и изменчивостью [25]. Микробиота здоровой кожи представлена 4 основными типами: *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* и *Bacteroidetes* и тремя основными родами: *Corynebacteria*, *Propionibacteria* и *Staphylococci*, при этом в складках с более влажной кожей спектр бактерий шире, на участках с сухой кожей разнообразие менее выражено, доминирует грамположительная флора [26, 27]. Исследованиями показано, что при АД в большом количестве определяются *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Propionibacterium* и *Malassezia* [28, 29].

У пациентов с АД иммунный ответ смещен в сторону Th2 и активации IL4 (центральное звено острой аллергической реакции), с ингибированием продукции ИФН- γ и подавлением дифференцировки лимфоцитов в сторону Th1. В цитокиновом каскаде активно участвуют IL4 и IL13, изменяя ответ В-лимфоцитов на избыточный синтез иммуноглобулина Е. Гиперпродукция IgE угнетает активность Th1-клеток, активируя Th2 клеточный механизм. На фоне воспаления происходит изменение микробиоты кожи с уменьшением ее разнообразия, что усугубляется использованием антисептиков [30]. Однако до настоящего момента открытым остается вопрос: первичны эти изменения микробиоты кожи или вторичны, развиваются при обострении АД, т. е. являются следствием нарушения кожного барьера [31]. В многочисленных исследованиях показано, что использование эмоленов и УФ-излучения уменьшает воспалительный процесс и восстанавливает микробное разнообразие кожи [32, 33].

В настоящее время активно изучаются микробиом не только кожи, но и слизистых, в частности кишечника, и его влияние на развитие атопии. В многочисленных исследованиях доказана положительная корреляция между нарушением формирования кишечной микробиоты при рождении и развитием атопии (бронхиальной астмы и АД) в дальнейшем [34, 35]. Данные исследования S.K. Bantz et al. (2014) показывают функциональные взаимодействия между кишечником, легкими и кожей, что играет важную роль в понимании патогенеза аллергии и определяет поиск новых возможностей ее профилактики [36].

Становление микробиома младенца начинается внутриутробно, затем он получает значимый микробный «удар» во время рождения, что стимулирует иммунную систему [37, 38]. Факторами, нарушающими микробную колонизацию кишечника, способствующими развитию атопии, являются способ родоразрешения, характер вскармливания младенца и гигиенические условия проживания ребенка. Прохождение ребенка через родовые пути матери во время вагинальных родов способствует обильной колонизации микроорганизмами кожи и слизистых гениталий и кишечника матери [39]. Например, у детей, рожденных путем планового кесарева сечения, колонизация ЖКТ *Bifidobacteria* и *Lactobacilli* происходит позже, более часто возникают проявления респираторной аллергии в последующем, чем у младенцев, рожденных естественным путем [40]. Раннее начало грудного вскармливания позволяет сохранить и стабилизировать микробиом кишечника за счет бифидо- и лактобактерий грудного молока, олигосахаридов и sIgA [41, 42]. Дети, находящиеся на искусственном вскармливании, имеют более высокий риск развития атопии в связи с нарушением

Таблица 2. Дифференциальные особенности функциональных нарушений ЖКТ у младенцев и проявлений пищевой аллергии

Признак	Функциональные нарушения ЖКТ	Пищевая аллергия
Срыгивания, регургитация	Небольшой объем срыгиваний сразу после еды, не проявляются в другое время	Объем – от небольшого до значительного, сразу и через 20–40 мин после еды. Поздние срыгивания часто очень обильные, вызывают беспокойство младенца. Могут возникать во сне
Колики	Вечерние, реже – в течение дня. Часто без видимой причины, в одно и то же время. Не связаны с приемом пищи. Возникают внезапно и так же внезапно заканчиваются. Эффективен прием симетикона, рефлекторные методы: массаж живота, согревание живота и стоп. Могут возникать в связи с изменением погоды и после купания	Имеют четкую корреляцию с едой, особенно при переводе младенца на искусственное вскармливание молочной формулой. Эффект от симптоматического лечения незначительный или отсутствует
Изменение характера стула	Запор: проявляется при нарушении координации ЦНС и ЖКТ у детей с родовой травмой (острая и/или хроническая гипоксия), нарушении режима вскармливания, введении продуктов, несоответствующих возрасту, дефиците витамина D, недостаточном объеме кормлений. Диарея: чаще проявляется как транзиторная дисахаридная недостаточность в возрасте от 3 нед. до 2,5 мес. У детей на грудном вскармливании при: беспорядочном прикладывании к груди, кормлении только передним молоком, избытке сладких и/или экстрактивных продуктов в рационе мамы, приеме алкоголя мамой. Возможно при введении в рацион младенца продуктов, несоответствующих возрасту	Запор: чаще проявляется как «запорный понос», кал содержит большое количество слизи, кровь (от прожилок до большого количества) которая часто перемешана со слизью. Дефекация может быть болезненной и сопровождаться перианальным дерматитом. Возможно чередование «запорного поноса» с плотными каловыми массами. Присутствие слизи и крови может выявляться и в жидком, и в плотном кале. Диарея: может проявляться как дисахаридная недостаточность вследствие аллергического воспаления тонкой кишки. Стул может быть пенистым, учащенным, большого объема. Часто с примесью слизи и крови, особенно при аллергическом поражении всех отделов кишечника
Общее самочувствие	Не страдает. Ребенок развивается по возрасту. Достаточная прибавка массы и роста, нет нарушения сна	Возможны проявления интоксикации, нарушения сна. Задержка прибавки массы или потеря массы при высокой активности процесса. Дефицит микроэлементов и витаминов

ем формирования микробиоты кишечника и ранним введением БКМ в организма, что значимо для детей с генетической предрасположенностью к атопии, особенно рожденных путем планового кесарева сечения [43]. У детей с АД выявлен сниженный уровень лактобацилл и бифидобактерий в кишечнике по сравнению с группой здоровых детей. Доминирующими бифидобактериями у здоровых младенцев являются *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum* и *Bifidobacterium breve*, среди лактобацилл – *Lactobacillus acidophilus* [44]. Эпидемиологические данные показали, что у детей с АД микробиом кишечника отличается повышенным содержанием *Clostridia* (*Clostridium difficile*), *Staphylococcus aureus* и сниженным уровнем *Bifidobacteria* [45].

Анализ проведенных исследований позволил предположить, что ранний прием пробиотиков может явиться способом профилактики АД и пищевой аллергии у детей из групп риска. Впервые термин «пробиотик» предложен еще в 1989 г. R. Fuller, а с 2006 г. комитетом ВОЗ по изучению пробиотиков было определено, что это живые микроорганизмы, которые при введении в организм хозяина в адекватном количестве оказывают положительное влияние на состояние его здоровья [46]. На сегодняшний день с учетом многочисленных клинических исследований, проведенных в разных странах мира, доказано, что каждый пробиотический штамм обладает своими особыми свойствами при воздействии на организм человека. В мире производится около 100 разных пробиотических препаратов, содержащих пробиотики в виде моно-, полиштаммов или симбиотиков, содержащих пре- и пробиотик. Только в России продается более 30 различных препаратов [47]. Для практического врача важным является вопрос выбора конкретного пробиотического препарата в каждом конкретном случае.

В 2013 г. N. Foolad и A. Armstrong опубликовали данные об эффективности и безопасности использования пробиотиков. В общей сложности в 13 клинических плацебо-контролируемых исследованиях приняли участие 3023 ребенка с атопическими заболеваниями. Наиболее изучаемыми штаммами были *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis strain HN019*, *L. rhamnosus strain HN001*, *Lactobacillus acidophilus* в виде монопрепаратов или в сочетании с пребиотиками.

Одно из интересных исследований проведено М. Kalliomäki et al. (2010). В исследование вошли беременные женщины с отягощенным атопическим анамнезом, которые принимали пробиотик, содержащий *Lactobacillus rhamnosus* GG или плацебо в течение 1 мес. перед родами. После родов пробиотик, содержащий *Lactobacillus rhamnosus* GG, или вводился напрямую младенцу, или его принимала кормящая мать [48]. Результаты исследования оказались очень обнадеживающими: в группе пробиотической поддержки частота атопии у детей оказалась в два раза ниже, чем в группе плацебо. При этом данные результаты оказались значимыми и через 4 года, и через 7 лет наблюдения. Применение *Lactobacillus rhamnosus* GG снижало активность воспаления в кишечной стенке и

повышало выработку sIgA, но не оказывало значимого действия на избыточный синтез IgE [49, 50]. В другом независимом исследовании было показано, что длительная саплементация пробиотиком беременных и новорожденных детей приводила к снижению риска развития атопии у детей в два раза. В исследовании использовались отдельно штаммы *Lactobacillus rhamnosus* HN001 (6×10^9 КОЕ/сут), *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (штамм HN019) (9×10^9 КОЕ/г) или плацебо, которые ежедневно вводили матерям в течение 6 мес. с 35-й нед. беременности и их детям с рождения до 2-летнего возраста. Авторами показано, что применение *Lactobacillus rhamnosus* HN001 в два раза снижало частоту развития АД у детей к 2 годам, течение дерматита было значительно легче. При применении моноштамма *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (штамм HN019) были показаны менее значимые результаты, чем на фоне приема *Lactobacillus rhamnosus* HN001, но лучшие, чем в группе плацебо [51]. Полученные данные позволяют предположить, что применение пробиотика, имеющего в своем составе лактобациллы и бифидобактерии, может обладать значимым профилактическим эффектом у детей с высоким риском развития АД.

Сочетание двух штаммов бифидобактерий использовали японские эксперты с целью первичной профилактики атопии. В исследовании приняли участие 130 беременных женщин, которые за 30 дней до родов получали пробиотик, содержащий *Bifidobacterium breve* M-16 V и *Bifidobacterium longum* BB536. Препарат назначался и детям в первые 6 мес. Контрольную группу составили 36 пар матерей и их младенцев, которые не получали пробиотик. Результаты оценивались через 4, 10 и 18 мес. Показано, что риск развития атопии был ниже примерно на 30% в группе детей, получавшей пробиотики [52]. В другом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании использован пробиотик, содержащий *L. rhamnosus* GG и *B. lactis* BB-12, который применяли по методике пар «мать – ребенок» при наличии высокого риска развития атопии. Авторы утверждают, что мультиштаммовый пробиотик оказывал положительное влияние на организм младенцев и снижал частоту развития АД на 68% в течение первых 2 лет жизни [53].

Важно отметить, что для профилактики дебюта атопии имеет значение и сам факт приема конкретного пробиотического штамма, и его продолжительность. В двух независимых клинических рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях показано, что прием *L. rhamnosus* GG только с 36-й нед. беременности до родов, без продолжения курса профилактики на фоне грудного вскармливания, не приводит к снижению заболеваемости АД детей в течение первого года жизни [54, 55].

Таким образом, проведенные научные исследования помогают практическому врачу оценить риски развития «атопического марша» у младенца и попытаться профилактировать его развитие.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР В ВОПРОСАХ И ОТВЕТАХ

На приеме младенец, 21 день жизни. Жалобы на периоды беспокойства, сухость кожи в области щек с умеренной гиперемией. Мама отметила, что в течение первых 2 нед. стул у малыша был после каждого кормления, а в последнюю неделю – 2–4 раза в сутки, появилась слизь в кале.

Вопросы маме:

1. Как протекала беременность?
2. Какие препараты принимала мама во время беременности?
3. Способ родоразрешения?
4. Время первого прикладывания к груди?
5. Семейный аллергоанамнез?

Ответы	Риски развития атопии	Примечание
1. Беременность без осложнений	Нет	
2. Инфекционных заболеваний во время беременности не отмечено. Антибактериальные препараты не принимала	Нет	
3. Роды вторые, путем планового кесарева сечения на 38-й нед. гестации	Да	Первые роды – экстренное кесарево сечение за 2 года до настоящих. Спинальная анестезия. Закричал сразу
4. Время прикладывания к груди – через 3 ч	Да	На родовом столе к груди не приложен. Причина неизвестна
5. У отца ребенка – поллиноз в тяжелой форме. У бабушки по линии отца – бронхиальная астма (гормонозависимая). Со стороны матери – неотягощен. У старшего ребенка 2-х лет – атопический дерматит	Да	Так как атопические заболевания выявляются в семейном анамнезе только по отцовской линии, риск развития атопии у младенца – около 50%

Ответы на три вопроса из первых пяти показывают, что ребенок находится в группе риска развития атопических заболеваний. Ребенок из семьи с отягощенным семейным анамнезом по развитию атопических заболеваний имеет риск 50%. Плановое кесарево сечение и позднее прикладывание к груди дополнительно изменяют микробное равновесие у младенца.

Вопросы маме:

6. Вес и рост младенца при рождении?
7. Какое вскармливание к моменту обращения к врачу?
8. Есть ли функциональные нарушения ЖКТ: срыгивания, колики, запор?
9. Характер стула у младенца?

Ответы	Риски развития атопии	Примечание
6. Вес – 3200 г, длина – 51 см. Состояние по шкале Апгар – 8/9 баллов.	Нет	
7. Грудное вскармливание. Однако в роддоме получал молочную формулу в виде докорма 3 дня	Возможно	
8. Колики в вечернее время, не нарастают. Стул стал реже в течение последней недели – с 8–10 раз в сутки до 2–4 раз.	Нет	
9. Характер стула: кашицеобразный, желтого цвета. Последние несколько дней – примесь слизи в кале в незначительном количестве.	Да	Примесь слизи в кале и изменение частоты стула могут быть первыми проявлениями аллергии к БКМ. В рационе мамы – до 2 л молока, 300 г творога, сладости

Младенец рожден с нормальными весо-ростовыми показателями и высокой оценкой по шкале Апгар, что говорит о его достаточных резервных возможностях в адаптационный период. Однако с учетом отягощенного семейного анамнеза по атопическим заболеваниям, введения молочной формулы в роддоме и большого количества молочного белка в рационе мамы может увеличиваться риск развития атопии. Появление «запорного поноса» и слизи в кале – с большой вероятностью первые гастроинтестинальные проявления аллергии.

Вопросы маме:

10. Прибавка массы и роста за 3 недели жизни соответствует возрастной норме?
11. С чем мама связывает сухость и гиперемию кожи щек?
12. Какие средства ухода за кожей малыша используют родители?

Ответы	Риски развития аллергии	Примечание
10. Малыш прибавил в массе 710 г за 3 недели, в росте – 1,5 см.	Нет	Соответствует возрастной норме
11. Сухость и гиперемия кожи щек появляются после прогулки и сна.	Возможно	На остальных частях тела кожные покровы не изменены. Возможно контактные проявления сухости и гиперемии кожи щек
12. Мама использует увлажняющие эмульсии, рекомендованные для младенцев. Купает без добавления гигиенических средств	Возможно	Известно, что родители работают, и уход за младенцем часто осуществляет бабушка. Использует перманганат калия и череду для купания, обрабатывает кожу щек средствами, содержащими цинк

Ребенок находится на грудном вскармливании. Недостаточности лактации не отмечено, как и «красных флагов». Проявления сухости кожи щек не нарастают за последние 2 нед., также не отмечено изменений кожи в местах, типичных для АД. Однако использование антисептических подсушивающих кожу средств может усугубить отрицательное влияние на кожу и привести к сенсибилизации за счет регулярного смыва нормальной флоры и нарушения водно-липидного баланса кожи.

Рекомендации:

1. Продолжить грудное вскармливание, соблюдая режим кормлений.
 2. В диете мамы значительно ограничить объем молочных продуктов до 350–400 г в сутки, с исключением цельного коровьего и козьего молока: например, 150 г творога 5% жирности, 20 г сыра, стакан кефира или йогурта.
 3. Отменить использование подсушивающих антисептических средств у младенца. Рекомендовать использование эмоленов, соответствующих возрасту, с нейтральным pH.
 4. Ввести пробиотики. Выбор сделан в пользу пробиотика, содержащего штаммы лактобацилл (*L. rhamnosus* GG) и бифидобактерий, имеющих серьезную доказательную базу клинических исследований с целью профилактики развития атопии у детей. Пробиотик Аципол® Малыш, капли 4,5 мл содержит лактобациллы (штамм *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103) и бифидобактерии (штамм *Bifidobacterium longum* СЕСТ 7894). Длительность применения – 2 нед. В зависимости от клинической ситуации врач может назначить более длительный режим приема.
 5. Кроме этого, маме рекомендовано принимать синбиотик Аципол® Актив флаконы с оптимальным содержанием лактобацилл *L. rhamnosus* GG 5x10⁹ и бифидобактерий *Bifidobacterium longum* 5x10⁹, цинка и инулина, рекомендованный в период кормления, а также при беременности [56].
- Витамин D в профилактической дозе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sur G, Sur ML, Sur D, Coroian A, Floca E. Immunological Reactions in Atopic Dermatitis and Possible Improvement of Probiotics. *Pharm Anal Acta*, 2015, 6: 9. doi: 10.4172/2153-2435.1000420.
2. Прошутинская Д.В., Чикин В.В., Знаменская Л.Ф. и др. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных атопическим дерматитом. 2015. [Электронный ресурс]. Режим доступа: [http://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/bolezni-kozhi-i-pridatkovkozhii/atopicheskiy_dermatit](http://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/bolezni-kozhi-i-pridatkovkozhii/atopicheskiy_dermatit./Proshutinskaya DV, Chikin VV, Znamenskaya LF. Federal clinical guidelines for the management of patients with atopic dermatitis. 2015. [Electronic resource]. Access mode: http://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/bolezni-kozhi-i-pridatkovkozhii/atopicheskiy_dermatit)
3. Cipriani F, Dondi A, Ricci G. Recent advances in epidemiology and prevention of atopic eczema. *Pediatr Allergy Immunol*, 2014, 25(7): 630–638.
4. Hwang CY, Chen YJ, Lin MW et al. Prevalence of atopic dermatitis, allergic rhinitis and asthma in Taiwan: a national study 2000 to 2007. *Acta DermVenereol*, 2010, 90(6): 589–594.
5. Shaw TE, Currie GP, Koudelka CW et al. Eczema prevalence in the United States: data from the 2003 National Survey of Children's Health. *J Invest Dermatol*, 2011, 131(1): 67–73.
6. Ильина Н.И., Федоскова Т.Г. Роль аллергических заболеваний в общеклинической практике. *РМЖ*, 2004, 14: 876–879. /Ilyina NI, Fedoskova TG. The role of allergic diseases in clinical practice. *RMJ*, 2004, 14: 876–879.
7. Богова А.В., Ильина Н.И., Лусс Л.В. Тенденции в изучении эпидемиологии аллергических заболеваний в России за последние 10 лет. *Рос. аллергол. журн.*, 2008, 4: 3–15. /Bogova AV, Ilyina NI, Luss LV. Trends in the study of the epidemiology of allergic diseases in Russia over the past 10 years. *Ross. Allergol Zh*, 2008, 4: 3–15.
8. Альбанова В.И., Пампура А.Н. Атопический дерматит: учебное пособие. М., 2014. /Albanova VI, Pampura AN. Atopic dermatitis: study guide. М., 2014.
9. Смирнова Г.И. Атопический дерматит у детей: новое в патогенезе, диагностике и лечении. *Лечащий врач*, 2017, 4. /Smirnova GI. Atopic dermatitis in children: new in the pathogenesis, diagnosis and treatment. *Lechashchy Vrach*, 2017, 4
10. Spergel JM. Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2010 Aug, 30(3): 269–280. doi: 10.1016/j.iac.2010.06.003.
11. Wolf R, Wolf D. Abnormal epidermal barrier in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Clin Dermatol*, 2012, 30(3): 329–334.
12. Варламов Е.Е., Пампура А.Н. Значение филагрина в развитии атопического дерматита. *Российский аллергологический журнал*, 2011, 5: 26–30. /Varlamov EE, Pampura AN. The role of filaggrin in the development of atopic dermatitis. *Rossiyskiy Allergologicheskiy Zhurnal*, 2011, 5: 26–30
13. Liang Y, Chang C, Lu Q. The Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis-Filaggrin and Other Polymorphisms. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2016, 51(3): 315–328.
14. Van Smeden J, Bouwstra JA. Stratum Corneum Lipids: Their Role for the Skin Barrier Function in Healthy Subjects and Atopic Dermatitis Patients. *Curr Probl Dermatol*, 2016, 49: 8–26. doi: 10.1159/000441540.
15. Di ZH, Ma L, Qi RQ, Sun XD, Huo W, Zhang L et al. T Helper Cytokines Differentially Modulate Expression of Filaggrin and its Processing Proteases in Human Keratinocytes. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129(3): 295–303.

16. Kendall AC, Nicolaou A. Bioactive lipid mediators in skin inflammation and immunity. *Prog Lipid Res*, 2013, 52(1): 141–164.
17. Kubo A, Nagao K, Amagai M. Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases. *J Clin Invest*, 2012, 122(2): 440–447.
18. Allen H et al. The presence and impact of Biofilm-Producing Staphylococci in Atopic Dermatitis *JAMA*, 2014, 310(3): 260–265.
19. Kuo CL, Chen TL, Liao CC, Yeh CC, Chou CL, Lee WR et al. Birth month and risk of atopic dermatitis: a nationwide population-based study. *Allergy*, 2016, 71(11): 1626–1631.
20. Пампура А.Н., Варламов Е.Е., Конюкова Н.Г. Пищевая аллергия у детей раннего возраста. *Педиатрия*, 2016, 95(3): 152–157. /Pampura AN, Varlamov EE, Konyukova NG. Food allergies in young children. *Pediatrya*, 2016, 95 (3): 152–157
21. Lifschitz C, Szaewska H. Cow's milk allergy: evidence-based diagnosis and management for the practitioner. *Eur J Pediatr*, 2015, 174(2): 141–150.
22. Urisu A, Kondo Y, Tsude I. Hen's Egg Allergy. *Chem Immunol Allergy*, 2015, 101: 124–130.
23. Тренева М.С., Мунблит Д.Б., Иванников Н.Ю., Лиханова Л.А., Пампура А.Н. Распространенность atopического дерматита и реакций на пищевые продукты у московских детей в возрасте 2 лет. *Педиатрия*, 2014, 93(3): 11–14. /Treneva MS, Munblit DB, Ivannikov NYu, Likhonova LA, Pampura AN. Prevalence of atopic dermatitis and food reactions in Moscow children aged 2 years. *Pediatrya*, 2014, 93 (3): 11–14
24. Kattan JD, Cocco RR, Jarvinen KM. Milk and soy allergy. *Pediatr Clin North Am*, 2011, 58(2): 407–426.
25. Consortium HMIRS, Nelson KE, Weinstock GM, Highlander SK, Worley KC, Creasy HH, Wortman JR, Rusch DB, Mitreva M, Sodergren E, Chinwalla AT, Feldgarden M, Gevers D, Haas BJ, Madupu R, Ward DV, Birren BW, Gibbs RA, Methe B, Petrosino JF, Strausberg RL, Sutton GG, White OR, Wilson RK, Durkin S, Giglio MG, Gujja S, Howarth C, Kodira CD, Kyrpides N, et al. A catalog of reference genomes from the human microbiome. *Science*, 2010, 328: 994–999.
26. Bilal JA, Ahmad MI, Robaee AA, Alzolibani AA, Shobaili HA, Al-Khowailed MS. Pattern of bacterial colonization of atopic dermatitis in Saudi children. *J Clin Diagn Res*, 2013, 7(9): 1968–1970.
27. Zeeuwen PL, Kleerebezem M, Timmerman HM, Schalkwijk J. Microbiome and skin diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2013, 13(5): 514–520.
28. Kong HH, Oh J, Deming C et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res.*, 2012, 22: 850–9.
29. Gioti A, Nystedt B, Li W et al. Genomic insights into the atopic eczema-associated skin commensal yeast *Malassezia sympodialis*. *mBio*, 2013, 4: e00572–00512.
30. Patrick L, Zeeuwen M, Boekhorst J, van den Bogaard EH, de Koning HD, van de Kerkhof PM, Saulnier DM, van Swam II, van Hijum SA, Kleerebezem M, Schalkwijk J, Timmerman HM. Microbiome dynamics of human epidermis following skin barrier disruption. *Genome Biol*, 2012, 13: 101.
31. Cogen AL, Nizet V, Gallo RL. Skin microbiota: a source of disease or defence? *Br J Dermatol*, 2008, 158: 442–455.
32. Silva SH, Guedes AC, Gontijo B, Ramos AM, Carmo LS, Farias LM, Nicoli JR. Influence of narrow-band UVB phototherapy on cutaneous microbiota of children with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2006, 20(9): 1114–1120.
33. Dotterud LK, Wilsaard T, Vorland LH, Falk ES. The effect of UVB radiation on skin microbiota in patients with atopic dermatitis and healthy controls. *Int J Circumpolar Health*, 2008, 67(2–3): 254–260.
34. Marrs T, Flohr C. The Role of Skin and Gut Microbiota in the Development of Atopic Eczema. *British Journal of Dermatology*, 2016, 2: 13–18. <https://doi.org/10.1111/bjd.14907>.
35. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, Björkstén B, Engstrand L and Jenmalm MC. Low Gut Microbiota Diversity in Early Infancy Precedes Asthma at School Age. *Clinical & Experimental Allergy*, 2014, 44: 842–850. <https://doi.org/10.1111/cea.12253>.
36. Bantz SK, Zhu Z and Zheng T. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *Journal of Clinical and Cellular Immunology*, 2014, 5: 202.
37. Marrs T, Flohr C. The role of skin and gut microbiota in the development of atopic eczema. *Br J Dermatol*, 2016, 175(2): 13–18.
38. Brown EM, Arrieta MC, Finlay BB. A fresh look at the hygiene hypothesis: how intestinal microbial exposure drives immune effector responses in atopic disease. *Semin Immunol*, 2013, 25(5): 378–387.
39. Björkstén B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, 108: 516–520.
40. Renz-Polster H, David MR, Buist AS, Vollmer WM, O'Connor EA, Frazier EA, Wall MA. Caesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood. *Clin Exp Allergy*, 2005, 35: 1466–1472.
41. Захарова И.Н., Бережная И.В., Мачнева Е.Б., Кучина А.Е., Облогина И.С. Грудное молоко – первый шаг к программированию здоровья в течение последующей жизни. *Вестник Росздрава*, 2018, 1: 28–34. /Zakharova, IN, Berezhnaya IV, Machneva EB, Kuchina AE, Oblogina IS. Breast milk: the first step to health programming during later life. *Vestnik Roszdravnadzora*, 2018, 1: 28–34.
42. Newburg DS. Oligosaccharides in human milk and bacterial colonization. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2000, 30(2): 8–17.
43. Cabana MD, McKean M, Wong AR, Chao C, Caughey AB. Examining the hygiene hypothesis: the Trial of infant probiotic supplementation. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2007, 21(3): 23–28.
44. Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, Isolauri E. Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 119(4): 1019–1021.
45. Gareau MG, Sherman PM, Walker WA. Probiotics and the gut microbiota in intestinal health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010, 7(9): 503–514.
46. FAO/WHO. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. 2006, 88: 1–36.
47. Лактин В.М., Афанасьев С.С., Алешкин В.А., Несвижский Ю.В., Поспелова В.В., Лактин М.В. и соавт. Стратегические аспекты конструирования пробиотиков будущего. *Вестник РАМН*, 2008, 2: 33–44. /Lakhtin VM, Afanasyev SS, Aleshkin VA, Nesvizhsky YuV, Pospelova VV, Lakhtin MV, et al. Strategic aspects of the development of probiotics of the future. *Vestnik RAMN*, 2008, 2: 33–44.
48. Kalliomäki M, Anttonen JM, Herz U, Rijkers GT, Wells JM, Mercenier A. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: prevention and management of allergic diseases by probiotics. *J Nutr*, 2010, 140(3): 713–721.
49. Wickens K, Stanley TV, Mitchell EA, Barthow C, Fitzharris P, Purdie G et al. Early supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* HN001 reduces eczema prevalence to 6 years: does it also reduce atopic sensitization? *Clin Exp Allergy*, 2013, 43(9): 1048–1157.
50. Elazab N, Mendy A, Gasana J, Vieira ER, Quizon A, Forno E. Probiotic administration in early life, atopy, and asthma: a meta-analysis of clinical trials. *Pediatrics*, 2013, 132(3): 666–676.
51. Wickens K, Black PN, Stanley TV, Mitchell E, Fitzharris P, Tannock GW, Purdie G, Crane J. A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 122(4): 788–794.
52. Ouwehand AC. Antiallergic Effects of Probiotics. *J Nutr*, 2007, 137: 794–797.
53. Rautava S, Kainonen E, Salminen S, Isolauri E. Maternal probiotic supplementation during pregnancy and breast-feeding reduces the risk of eczema in the infant. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 130(6): 1355–1360.
54. Kopp MV, Hennemuth I, Heinzmann A, Urbanek R. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Probiotics for Primary Prevention: No Clinical Effects of *Lactobacillus GG* Supplementation. *Pediatrics*, 2008, 121(4): 850–856.
55. Boyle RJ, Ismail IH, Kivivuori S, Licciardi PV, Robins-Browne RM, Mah LJ, Axelrad C, Moore S, Donath S, Carlin JB, Lahtinen SJ, Tang ML. *Lactobacillus GG* treatment during pregnancy for the prevention of eczema: a randomized controlled trial. *Allergy*, 2011, 66: 509–516.
56. The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP) General Practice: Health of the Nation 2017 <https://www.racgp.org.au/your-practice/guidelines/handi/interventions/children/probiotics-in-pregnancy-for-infant-atopic-eczema/>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Захарова Ирина Николаевна – д.м.н., профессор, заслуженный врач России, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, член исполкома Союза педиатров России, полный член ЕААС, ESPGHAN, Москва, Россия

Бережная Ирина Владимировна – к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИБИОТИКОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ:

ВЛИЯНИЕ НА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНУЮ МИКРОФЛОРУ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Сбалансированный желудочно-кишечный микробиом имеет решающее значение для развития иммунной системы. Применение антибиотикотерапии у младенцев часто приводит к кишечному дисбиозу. В данной статье приведены факты, убеждающие в том, что применение антибиотиков у детей грудного и раннего возраста отражается на состоянии их здоровья в дальнейшем. Назначение антибиотикотерапии в детском возрасте должно быть хорошо продумано, т. к. доказано их негативное влияние на желудочно-кишечный тракт – способность вызывать диарею, кроме того, прием антибиотиков имеет отдаленные последствия: избыточный вес, синдром раздраженного кишечника (СРК), аллергические заболевания. Заключение: следует взвешивать необходимость и последствия приема антибиотиков в грудном и раннем детском возрасте.

Ключевые слова: антибиотик, иммунная система, микробиом.

YVAN VANDENPLAS, Brussels University Hospital, Free University of Brussels (Vrije), Belgium

THE USE OF ANTIBIOTICS IN NEWBORNS: EFFECTS ON GASTROINTESTINAL MICROBIOME AND LONG-TERM RESULTS

A balanced gastrointestinal microbiome is crucial for the development of the immune system. The use of antibiotic therapy in infants often leads to intestinal dysbiosis. This article presents a convincing argument that the use of antibiotics in infants and young children affects their health in the future. The purpose of antibiotic therapy in childhood should be well thought out, because its negative effect on the gastrointestinal tract - the ability to cause diarrhoea, has been proven, and, in addition, antibiotics have long-term effects: overweight, irritable bowel syndrome (IBS), allergic diseases.

Conclusion: clinicians should weigh the need and consequences of using antibiotics in infancy and early childhood.

Keywords: antibiotic, immune system, microbiome.

ВВЕДЕНИЕ

По оценкам ученых, разнообразие микрофлоры кишечника человека столь же велико, как и разнообразие клеток человеческого тела, а возможно, и в 10–100 раз больше [1]. Микробная колонизация кишечника человека начинается еще в утробе матери, т. к. наличие бактерий выявлено в пуповине, плаценте, амниотической жидкости, а также в меконии [2]. После родов происходит колонизация желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) быстро диверсифицирующейся микрофлорой, и именно в первые годы жизни происходит формирование стабильного кишечного микробиома, который сохраняется в течение жизни. Микробная колонизация детского ЖКТ начинается сразу же после рождения и определяется многими факторами, такими как материнская микрофлора, характер вскармливания, прием лекарственных препаратов, таких, например, как антибиотики и ингибиторы протонной помпы [1]. Ранняя колонизация имеет решающее значение для развития приобретенного иммунитета, иными словами, она является основным фактором, влияющим на состояние здоровья в будущем. Было достоверно установлено, что антибиотики не только убивают бактериальные патогены, они в значительной мере нарушают равновесие желудочно-кишечной микрофлоры и являются причиной дисбактериоза. За 10 лет использование антибиотиков увеличилось во всем мире

на 36% [3]. Настоящий обзор посвящен отдаленным последствиям желудочно-кишечного дисбактериоза. Существует прямая связь между составом микрофлоры и такими факторами, как возраст, питание, стресс, а также рядом заболеваний, например аллергией, диабетом, СРК, избыточным весом и воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). Поскольку антибиотики, используемые для лечения патогенных бактериальных инфекций, нарушают разнообразие и количество микробных организмов в кишечнике, в большей части недавно опубликованных статей говорится о потенциальных преимуществах пробиотического лечения.

ДИАРЕЯ, ВЫЗВАННАЯ ПРИЕМОМ АНТИБИОТИКОВ

Наиболее частым и хорошо изученным последствием кишечного дисбактериоза, возникающего в результате приема антибиотиков, является антибиотик-ассоциированная диарея (ААД). Она является непосредственным и краткосрочным неблагоприятным эффектом лечения антибиотиками, возникает примерно в 20% случаев и зависит от класса антибиотиков, наличия факторов риска у пациентов (общего состояния организма и др.). ААД определяют как изменение частоты стула, при этом имеют место по крайней мере три эпизода жидкого стула в день в течение 2 дней подряд, во время лечения (раннее начало)

или в период от 2 до 6 нед. после начала лечения антибиотиками (позднее начало), и при этом отсутствуют другие причины (одновременная вирусная или бактериальная инфекция, использование слабительных препаратов и др.) [4]. Класс антибиотиков (широкий спектр), длительность введения и возраст пациента являются факторами риска развития ААД. Прием некоторых пробиотических штаммов, таких как *Lactobacillus rhamnosus* и *Saccharomyces boulardii* СМСМ-745, снижает частоту и тяжесть ААД [5].

АНТИБИОТИКИ В РАННИЙ ПЕРИОД ЖИЗНИ

Применение антибиотиков во время родовой деятельности, как при кесаревом сечении, так и при влагалищном родоразрешении, способствует дисбиозу микрофлоры кишечника ребенка [6]. Прием антибиотиков матерью во время родов является основным регулятором исходного перорального микробиома новорожденного ребенка [7]. Профилактический прием антибиотиков во время родов имеет существенное влияние на популяцию фекальных микробов у детей, особенно у грудных младенцев [8]. Интранатальный прием антибиотиков приводит к значительному сокращению штаммов *Bifidobacterium spp.* [9]. Снижение количества полезных микроорганизмов, а также увеличение количества потенциально патогенных бактерий позволяют прогнозировать, что такие младенцы будут более подвержены заболеваниям ЖКТ или вообще расстройствам здоровья при взрослении. Дисбактериоз, приобретенный в перинатальный период или в младенчестве, будет иметь значимые отдаленные последствия. Прием антибиотиков матерью во время беременности и кормления грудью приводит к существенным изменениям в составе микрофлоры у матерей и младенца [10]. Прием антибиотиков беременной матерью связывают с более высоким индексом массы тела (BMI) у детей в возрасте 2 лет [11]. У детей, перенесших большое число инфекций дыхательных путей в первый год жизни, регистрируются аномальные траектории развития микробов в первый месяц жизни и позднее [12]. Независимыми факторами этих аномальных траекторий развития дыхательной микрофлоры являются способ родоразрешения, характер вскармливания младенцев, дистопия и недавнее употребление антибиотиков [12]. Перинатальный прием антибиотиков часто необходим для спасения жизни и, следовательно, является медицинской потребностью. Следует уделять особое внимание балансу желудочно-кишечной микроэкосистемы новорожденных, родившихся в таких условиях.

АНТИБИОТИКИ И ВЕС

Субтерапевтические дозы антибиотиков использовались в качестве стимуляторов роста в животноводстве с 1950-х гг. [13]. При применении антибиотиков широкого спектра достигался наиболее выраженный эффект. Увеличивающийся объем данных, полученных эмпирическим путем, свидетельствует о том, что антибиотики так же влияют и на человека. В 1955 г. рандомизированное контролируемое исследование с участием новобранцев на

флоте показало, что 7-недельный курс антибиотиков привел к значительно большему увеличению веса в группе приема антибиотика по сравнению с группой плацебо [13].

Прием антибиотика в возрасте до 6 мес. или неоднократное их применение в младенчестве связано с увеличением ИМТ у здоровых детей [14]. Было доказано, что неоднократный прием антибиотиков в начале жизни, особенно β-лактамов препаратов, связан с увеличением веса [15]. Это нежелательное действие антибиотиков может играть роль в развитии глобальной эпидемии детского ожирения и подчеркивает важность их разумного использования в младенческом возрасте, а также акцентирует внимание на необходимости выбора в пользу антибиотиков узкого спектра [14]. Прием трех или более курсов антибиотиков до достижения детьми возраста 2 лет связан с повышенным риском ожирения в раннем возрасте [16]. В когортном исследовании 6,4% детей в возрасте 4 лет страдали от ожирения, при этом повышенный риск ожирения в 4 года был связан с приемом антибиотиков [16]. Наблюдается тенденция увеличения риска ожирения с увеличением количества курсов антибиотиков [16]. Дети, получающие антибиотики в первый год жизни, с большей вероятностью будут иметь избыточный вес в возрасте 12 лет, чем те, кто не принимал эти препараты (32,4% против 18,2%, $p = 0,002$) [17]. Многократное воздействие антибиотиков широкого спектра в возрасте от 0 до 23 мес. провоцирует детское ожирение в младшем возрасте [15]. 69% детей получали в среднем 2,3 курса антибиотиков в возрасте до 24 мес. [18]. В крупных международных перекрестных исследованиях показано, что прием антибиотиков в течение первых 12 мес. жизни был связан с небольшим увеличением ИМТ у мальчиков в возрасте 5–8 лет, но не у девочек [19]. Кишечная микрофлора младенцев может свидетельствовать о прогнозе последующего ИМТ и служить ранним показателем риска ожирения. Бифидобактерии и стрептококки, которые являются показателями созревания микрофлоры у новорожденных, вероятно, являются возможными факторами метаболического программирования младенцев, и их влияние на ИМТ, как представляется, зависит от использования антибиотиков [20]. Если взаимосвязь антибиотиков с ожирением будет установлена в последующих исследованиях, это еще больше подчеркнет необходимость ограничения их использования [15].

Микробная колонизация детского ЖКТ начинается сразу же после рождения и определяется многими факторами, такими как материнская микрофлора, характер вскармливания, прием лекарственных препаратов, таких, например, как антибиотики и ингибиторы протонной помпы

Поскольку распространенные детские инфекции являются наиболее частыми диагнозами, вызывающими назначение антибиотиков широкого спектра, сужение выбора антибиотиков потенциально является модифицируемым фактором риска детского ожирения [18]. Прием

антибиотиков в раннем возрасте, совокупное количество курсов антибиотикотерапии, широкий спектр действия – дополнительные факторы риска ожирения в старшем возрасте. Антибиотики узкого спектра действия в меньшей степени связаны с риском увеличения веса [18]. Однако исследования дают противоречивые результаты. В одном из них было показано, что прием антибиотиков в течение первых 6 мес. жизни в сравнении с отсутствием приема не дает статистически значимой разницы в наборе веса в возрасте до 7 лет [21].

Бифидобактерии и стрептококки, которые являются показателями созревания микрофлоры у новорожденных, вероятно, являются возможными факторами метаболического программирования младенцев, и их влияние на ИМТ, как представляется, зависит от использования антибиотиков

Несмотря на то, что данные литературы являются противоречивыми и, таким образом, доказательства недостаточны, есть много информации о том, что применение антибиотиков широкого спектра в младенчестве может быть связано с более высоким ИМТ в будущем.

АНТИБИОТИКИ: ИММУНИТЕТ И АЛЛЕРГИЯ

Симбиотическое взаимодействие организма хозяина и микробов имеет решающее значение для метаболизма и иммунитета хозяина. Ранняя колонизация патогенной микрофлорой может влиять на возникновение метаболических и иммунных заболеваний [1].

Было установлено, что применение антибиотиков матерью до и во время беременности связано с повышенным риском аллергии на коровье молоко у потомства [22]. В продольном анализе данных 30 060 детей была выявлена четкая взаимосвязь между 3 или большим числом курсов антибиотиков в раннем возрасте и аллергией на коровье молоко и немолочные пищевые продукты и прочими видами аллергии [22]. Выраженность этой связи зависела от возраста приема и класса антибиотиков [22]. Риск аллергии на коровье молоко возрастал с увеличением числа курсов антибиотиков, проведенных в период от рождения до постановки диагноза аллергии (тест на тренд, $p < 0,001$) [23].

АНТИБИОТИКИ И ДЫХАТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА

Прием антибиотиков детьми в раннем возрасте является фактором риска развития аллергического ринита. Он также связан с повышенным риском одышки и астмы у детей в возрасте от 3 до 6 лет, независимо от частоты инфекций нижних дыхательных путей в течение первого года жизни [24–28]. Прочность взаимосвязи зависит от класса антибиотиков, коррелируя с их воздействием на желудочно-кишечном микроуровне [24]. Был отмечен эффект «доза – реакция»: при проведении пяти или

более курсов антибиотиков риск развития астмы значительно возрастал ($p < 0,001$). Не было выявлено связи между употреблением антибиотиков и астмой с поздним началом [26]. Неблагоприятное влияние антибиотиков наблюдалось у детей без семейного анамнеза астмы (p (взаимодействия) = 0,03) [25]. В ретроспективных исследованиях дана более высокая оценка риска астмы, чем в проспективных исследованиях. Респираторные инфекции и прием антибиотика во время беременности являются независимыми факторами риска астмы с поздним началом (астма через 2 года или позднее).

АНТИБИОТИКИ И СРК

Статистически значимая взаимосвязь между инфекциями в ранний период жизни и СРК у взрослых не была выявлена [29]. Эти данные подтверждает сообщение о том, что лечение антибиотиками не является основным фактором риска развития периодических болей в животе у детей в возрасте 12 лет [30]. Тем не менее прием антибиотиков в течение неонатального периода, согласно сообщениям, связан с детскими коликами [31].

АНТИБИОТИКИ И ВЗК

Воздействие антибиотиков ассоциируется с ВЗК на протяжении всего детства, и эта связь уменьшается с увеличением возраста ребенка. Прием антибиотиков до 1 года имел самый высокий риск, который снижался в 5 и 15 лет, хотя даже в возрасте 15 лет антибиотики по-прежнему создавали значительный риск развития ВЗК [32]. Каждый курс антибиотиков повышал риск развития ВЗК на 6% (4–8%) [32]. Прием антибиотиков в детском возрасте распространен, а потому требуется тщательное изучение их потенциала с точки зрения риска развития ВЗК [33]. С приемом антибиотиков часто связана болезнь Крона, при этом нет существенного влияния на развитие язвенного колита [34]. Однако назначение курса антибиотиков также может быть и следствием нераспознанного ВЗК. Когда причина кишечных симптомов у ребенка не установлена, антибиотики могут быть прописаны детям с еще не подтвержденным ВЗК [33].

АНТИБИОТИКИ И ДИАБЕТ

В исследованиях прием одного антибиотика в соответствии с предписаниями врача не создавал более высокого риска диабета, в то время как прием от двух до пяти курсов антибиотиков был связан с увеличением риска развития диабета при приеме пенициллина, цефалоспоринов, макролидов и хинолонов [35, 36]. Риск увеличивался с ростом количества курсов антибиотиков. Не было выявлено взаимосвязи между приемом противовирусных и антигрибковых препаратов и риском развития сахарного диабета (СД) [35]. Прием антибиотиков, вероятно, увеличивает риск развития СД 2-го типа, но не СД 1-го типа [36, 37]. Будущие исследования должны быть

Таблица. Прием антибиотиков в ранний период жизни и их неблагоприятное воздействие на здоровье детей

Источник	Тема	Соотношение шансов	95% ДИ
Metsälä [41]	Аллергия на белок коровьего молока (прием матерью АБ до беременности)	1,26	1,20–1,33
	Аллергия на белок коровьего молока (прием матерью АБ до беременности)	1,21	1,14–1,28
Scott [16]	Ожирение в 4 года	1,21	1,07–1,38
	Ожирение в 4 года (< 3 курсов АБ)	1,07	0,91–1,30
	Ожирение в 4 года (3–5 курсов АБ)	1,41	1,20–1,65
	Ожирение в 4 года (> 6 курсов АБ)	1,47	1,19–1,82
Azad [17]	Риск ожирения у мальчиков	5,35	1,94–14,72
	Риск ожирения у девочек	1,13	0,46–2,81
	Риск ожирения у мальчиков (9 лет)	2,19	1,06–4,54
	Риск ожирения у девочек (9 лет)	1,20	0,53–2,70
	Риск ожирения у мальчиков (12 лет)	2,85	6,51
	Риск ожирения у девочек (12 лет)	1,59	0,68–3,68
Bailey [18]	Ожирение (≥ 4 курсов АБ)	1,11	1,02–1,21
	Ожирение (АБ широкого спектра действия)	1,16	1,06–1,29
	Ожирение (АБ в возрасте 0–5 мес.)	1,11	1,03–1,19
	Ожирение (АБ в возрасте 6–11 мес.)	1,09	1,04–1,14
Hirsch [22]	Аллергия на молоко	1,78	1,28–2,48
	Аллергия на немолочные продукты	1,65	1,27–2,14
	Другие аллергии	3,07	2,72–3,46
Risnes [25]	Астма (> 6 лет)	1,52	1,07, 2,16
	Астма (> 3 лет)	1,66	0,99, 2,79
	Астма (не инфекции нижних дыхательных путей < 1 года)	1,66	1,12, 3,46
	Астма (отрицательный семейный анамнез)	1,89	1,00, 3,58
	Положительный тест на аллергию	1,59	1,10, 2,28
Ong [26]	Кратковременное стерторозное дыхание	2,0	1,9–2,2
	Астма	1,6	1,5–1,7
	Астма (> 5 курсов АБ)	1,9	1,5–2,6
Alm [39]	Аллергический ринит	1,75	1,03, 2,97
Metsälä [40]	Астма (прием антибиотиков матерью)	1,31	1,21–1,42
	Астма (прием антибиотиков младенцем)	1,60	1,48–1,73
Pedersen [41]	Отит среднего уха (АБ во время беременности)	1,30	1,04–1,63
	Отит среднего уха (количество курсов АБ)	1,20	-1,40
	Вентиляционные трубки (АБ в III триместре)	1,60	1,08–2,36
Kronman [32]	ВЗК (АБ < 1 года)	5,51	1,66–18,28
	ВЗК (АБ < 5 лет)	2,62	1,61–4,25
	ВЗК (АБ < 15 лет)	1,57	1,35–1,84
	ВЗК (1 или 2 курса АБ)	3,33	1,69–6,58
	ВЗК (> 2 курсов АБ)	4,77	2,13–10,68
Hviid [33]	ВЗК	1,84	1,08 по 3,15
	Болезнь Крона	3,41	1,45–8,02
	ВЗК (> 7 курсов АБ)	7,32	2,14–24,99
[34]	Болезнь Крона	1,74	1,35–2,23
	Язвенный колит	1,08	0,91–1,27
	Болезнь Крона (у детей)	2,75	1,72–4,38
	Болезнь Крона (метронидазол)	5,01	1,65–15,25
	Болезнь Крона (фторхинолоны)	1,79	1,03–3,12
Boursi [35]	Диабет (> 1 курса АБ, пенициллин)	1,08	1,05–1,11
	Диабет (> 1 курса АБ, хинолоны)	1,15	с-1,30
	Диабет (> 5 курсов АБ, хинолоны)	1,37	1,19–1,58

АБ – антибиотик; ВЗК – воспалительные заболевания кишечника; n° – кол-во; POS – положительный; INF – респираторная инфекция

направлены на изучение последствий воздействия целого ряда антибиотиков широкого спектра на организм детей в течение второго года жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Будущие исследования должны быть сосредоточены на возможностях быстрого восстановления микрофлоры кишечника после дисбактериоза, вызванного антибиотиками широкого спектра действия.

Наиболее распространенными детскими бактериальными инфекциями являются респираторные, желудочно-кишечные и мочеполовые инфекции. Антибиотики часто неизбежны, а иногда они спасают жизни. Нерациональное применение антибиотиков в медицине, животноводстве и сельском хозяйстве привело к очень высокому уровню бактериальной резистентности [37]. Кроме того, антибиотики вызывают кишечный дисбактериоз, который, в свою очередь, связан с повышенным риском диареи, СРК, ВЗК, аллергии, избыточного веса. Разумное использование антибиотиков имеет первостепенное значение не только для снижения распространения резистентных к антибиотикам микроорганизмов, но и для сведения к минимуму пагубных отдаленных метаболических последствий их раннего применения. Риск отсроченных побочных эффектов антибиотиков широкого спектра следует оценивать до того, как эти препараты будут назначены маленьким детям. Прием пробиотиков, например штаммов *Saccharomyces boulardii* и *Lactobacillus rhamnosus*, уменьшает риск развития таких побочных эффектов, как ААД. Однако возможность снижения с помощью пробиотиков риска развития отдаленных неблагоприятных последствий кишечного дисбактериоза, связанных с повторным приемом антибиотиков, не была подтверждена исследованиями, и в будущем необходимо изучить этот вопрос.



Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Slykerman RF, Thompson J, Waldie KE, Murphy R, Wall C, Mitchell EA. Antibiotics in the first year of life and subsequent neurocognitive outcomes. *Acta Paediatr*, 2017, 106: 87-94.
2. Collado MC, Cernada M, Bauerl C, Vento M, Perez-Martinez G. Microbial ecology and host-microbiota interactions during early life stages. *Gut Microbes*, 2012, 3: 352-365.
3. Yasmin F, Tun HM, Konya TB, Guttman DS, Chari RS, Field CJ, Becker AB, Mandhane PJ, Turvey SE, Subbarao P, Sears MR; CHILd Study Investigators, Scott JA, Dinu I, Kozyrskyj AL. Cesarean section, formula feeding, and infant antibiotic exposure: separate and combined impacts on gut microbial changes in later infancy. *Front Pediatr*, 2017, 5: 200.
4. Goldenberg JZ, Lytvyn L, Steurich J, Parkin P, Mahant S, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 12: CD004827.
5. Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Orel R, Shamir R, Vandenplas Y, van Goudoever JB, Weizman Z; ESPGHAN Working Group for Probiotics & Prebiotics. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2016, 62: 495-506.
6. Azad MB, Konya T, Persaud RR, Guttman DS, Chari RS, Field CJ, Sears MR, Mandhane PJ, Turvey SE, Subbarao P, Becker AB, Scott JA, Kozyrskyj AL; CHILd Study Investigators. Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: a prospective cohort study. *BIOG*, 2016, 123: 983-993.
7. Gomez-Arango LF, Barrett HL, McIntyre HD, Callaway LK, Morrison M, Dekker Nitert M. Antibiotic treatment at delivery shapes the initial oral microbiome in neonates. *Sci Rep*, 2017, 7: 43481.
8. Mazzola G, Murphy K, Ross RP, Di Gioia D, Biavati B, Corvaglia LT, Faldella G, Stanton C. Early gut microbiota perturbations following intrapartum antibiotic prophylaxis to prevent Group B Streptococcal disease. *PLoS One*, 2016, 11: e0157527.
9. Aloisio I, Quagliariniello A, De Fanti S, Luiselli D, De Filippo C, Albanese D, Corvaglia LT, Faldella G, Di Gioia D. Evaluation of the effects of intrapartum antibiotic prophylaxis on newborn intestinal microbiota using a sequencing approach targeted to multi hypervariable 16S rDNA regions. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2016, 100: 5537-5546.
10. Gonzalez-Perez G, Hicks AL, Tekieli TM, Radens CM, Williams BL, Lamoué-Smith ES. Maternal antibiotic treatment impacts development of the neonatal intestinal microbiome and antiviral immunity. *J Immunol*, 2016, 196: 3768-3779.
11. Cassidy-Bushrow AE, Burmeister C, Havstad S, Levin AM, Lynch SV, Ownby DR, Rundle AG, Woodcroft KJ, Zoratti EM, Johnson CC, Wegienka G. Prenatal antimicrobial use and early-childhood body mass index. *Int J Obes (Lond)*, 2017. Epub ahead of print.
12. Bosch AATM, Pijters WAAS, van Houten MA, Chu MLN, Biesbroek G, Kool J, Pernet P, de Groot PC, Eijkemans MJC, Keijser BIF, Sanders EAM, Bogaert D. Maturation of the Infant Respiratory Microbiota, Environmental Drivers, and Health Consequences. A Prospective Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 196: 1582-1590.
13. Forrest CB, Block JP, Bailey LC. Antibiotics, infections, and childhood obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5: 2-3.
14. Saari A, Virta LJ, Sankilampi U, Dunkel L, Saxen H. Antibiotic exposure in infancy and risk of being overweight in the first 24 months of life. *Pediatrics*, 2015, 135: 617-626.
15. Mbakwa CA, Scheres L, Penders J, Mommers M, Thijs C, Arts IC. Early life antibiotic exposure and weight development in children. *J Pediatr*, 2016, 176: 105-113.e2.
16. Scott F, Horton DB, Mamtani R, Haynes K, Goldberg DS, Lee DY, Lewis JD. Administration of antibiotics to children before age 2 years increases risk for childhood obesity. *Gastroenterology*, 2016, 151: 120-129.e5.
17. Azad MB, Bridgman SL, Becker AB, Kozyrskyj AL. Infant antibiotic exposure and the development of childhood overweight and central adiposity. *Int J Obes (Lond)*, 2014, 38: 1290-1298.
18. Bailey LC, Forrest CB, Zhang P, Richards TM, Livshits A, DeRusso PA. Association of antibiotics in infancy with early childhood obesity. *JAMA Pediatr*, 2014, 168: 1063-1069.
19. Murphy R, Stewart AW, Braithwaite I, Beasley R, Hancox RJ, Mitchell EA; ISAAC Phase Three Study Group. Antibiotic treatment during infancy and increased body mass index in boys: an international cross-sectional study. *Int J Obes (Lond)*, 2014, 38: 1115-1119.
20. Korpela K, Zijlmans MA, Kuitunen M, Kukkonen K, Savilahti E, Salonen A, de Weert C, de Vos WM. Childhood BMI in relation to microbiota in infancy and lifetime antibiotic use. *Microbiome*, 2017, 3(5): 26.
21. Gerber JS, Bryan M, Ross RK, Daymont C, Parks EP, Localio AR, Grundmeier RW, Stallings VA, Zautis TE. Antibiotic exposure during the first 6 months of life and weight gain during childhood. *JAMA*, 2016, 315: 1258-1265.
22. Hirsch AG, Pollak J, Glass TA, Poulsen MN, Bailey-Davis L, Mowery J, Schwartz BS. Early-life antibiotic use and subsequent diagnosis of food allergy and allergic diseases. *Clin Exp Allergy*, 2017, 47: 236-244.
23. Metsälä J, Lundqvist A, Virta LJ, Kaila M, Gissler M, Virtanen SM. Mother's and offspring's use of antibiotics and infant allergy to cow's milk. *Epidemiology*, 2013, 24: 303-309.
24. Metsälä J, Lundqvist A, Virta LJ, Kaila M, Gissler M, Virtanen SM. Prenatal and post-natal exposure to antibiotics and risk of asthma in childhood. *Clin Exp Allergy*, 2015, 45: 137-145.
25. Risnes KR, Belanger K, Murk W, Bracken MB. Antibiotic exposure by 6 months and asthma and allergy at 6 years: Findings in a cohort of 1,401 US children. *Am J Epidemiol*, 2011, 173: 310-318.
26. Ong MS, Umetsu DT, Mandl KD. Consequences of antibiotics and infections in infancy: bugs, drugs, and wheezing. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2014, 112: 441-445.e1.
27. Pitter G, Ludvigsson JF, Romor P, Zanier L, Zanotti R, Simonato L, Canova C. Antibiotic exposure in the first year of life and later treated asthma, a population based birth cohort study of 143,000 children. *Eur J Epidemiol*, 2016, 31: 85-94.
28. Murk W, Risnes KR, Bracken MB. Prenatal or early-life exposure to antibiotics and risk of childhood asthma: a systematic review. *Pediatrics*, 2011, 127: 1125-38.
29. Krajčcek EJ, Almazan AE, Larson JJ, Atkinson EJ, Talley NJ, Saito YA. Early infections and the risk of irritable bowel syndrome: A Case-Control Study. *J Clin Gastroenterol*, 2017. [Epub ahead of print].
30. Uusijärvi A, Bergström A, Simrén M, Ludvigsson JF, Kull I, Wickman M, Alm J, Olén O. Use of antibiotics in infancy and childhood and risk of recurrent abdominal pain—a Swedish birth cohort study. *Neurogastroenterol Motil*, 2014, 26: 841-850.
31. Oosterloo BC, van Elburg RM, Rutten NB, Bunkers CM, Crijns CE, Meijssen CB, Oudshoorn JH, Rijkers GT, van der Ent CK, Vlieghe AM. Wheezing and infantile colic are associated with neonatal antibiotic treatment. *Pediatr Allergy Immunol*, 2018 (in press).
32. Kronman MP, Zautis TE, Haynes K, Feng R, Coffin SE. Antibiotic exposure and IBD development among children: a population-based cohort study. *Pediatrics*, 2012, 130: e794-803.
33. Hviid A, Svanström H, Frisch M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut*, 2011, 60: 49-54.
34. Ungaro R, Bernstein CN, Gecay R, Hviid A, Kolho KL, Kronman MP, Shaw S, Van Kruiningen H, Colombel JF, Atreja A. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109: 1728-1738.
35. Boursi B, Mamtani R, Haynes K, Yang YX. The effect of past antibiotic exposure on diabetes risk. *Eur J Endocrinol*, 2015, 172: 639-648.
36. Mikkelsen KH, Knop FK, Frost M, Hallas J, Pottegård A. Use of antibiotics and risk of type 2 diabetes: a population-based case-control study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100: 3633-3640.
37. Mikkelsen KH, Knop FK, Vilsbøll T, Frost M, Hallas J, Pottegård A. Use of antibiotics in childhood and risk of Type 1 diabetes: a population-based case-control study. *Diabet Med*, 2017, 34: 272-277.
38. Ilić K, Jakovljević E, Skodrić-Trifunović V. Socio-economic factors and irrational antibiotic use as reasons for antibiotic resistance of bacteria causing common childhood infections in primary healthcare. *Eur J Pediatr*, 2012, 171: 767-777.
39. Alm B, Erdes L, Möllborg P, Pettersson R, Norvenius SG, Aberg N, Wennergren G. Neonatal antibiotic treatment is a risk factor for early wheezing. *Pediatrics*, 2008, 121: 697-702.
40. Metsälä J, Lundqvist A, Virta LJ, Kaila M, Gissler M, Virtanen SM. Prenatal and post-natal exposure to antibiotics and risk of asthma in childhood. *Clin Exp Allergy*, 2015, 45: 137-145.
41. Pedersen TM, Stokholm J, Thorsen J, Mora-Jensen AC, Bisgaard H. Antibiotics in pregnancy increase children's risk of otitis media and ventilation tubes. *J Pediatr*, 2017, 183: 153-158.e1.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Иван Ванденплас – профессор «КидЗ Хелт Кастрл», Университетская клиника Брюсселя, Брюссельский свободный университет (Vrije), Брюссель, Бельгия

И.Н. ЗАХАРОВА¹, И.М. ОСМАНОВ², Е.Б. МАЧНЕВА³, Э.Б. МУМЛАДЗЕ¹, А.Н. КАСЬЯНОВА¹, М.Р. АЙСАНОВА¹¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва² Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы³ Российская детская клиническая больница, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

ОТ БАКТЕРИУРИИ ДО МИКРОБИОМА МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ:

ЭВОЛЮЦИЯ ВЗГЛЯДОВ УЧЕНЫХ И КЛИНИЦИСТОВ

Сохранение целостности мочевых путей человека при взаимодействии с микроорганизмами зависит от баланса многих составляющих: полноценности неспецифических защитных факторов слизистых мочевых путей, факторов вирулентности микроорганизмов, выраженности врожденного ответа тканей мочевых путей на присутствие микроорганизмов, взаимного воздействия микро- и макроорганизма друг на друга, направленного в сторону формирования нормального микробиома, а не воспаления. Большинство этих факторов генетически детерминированы как со стороны микроорганизмов, так и со стороны человека. В статье представлены современные данные российских и зарубежных литературных источников, посвященных описанию факторов, поддерживающих гомеостаз мочевых путей при взаимодействии с микроорганизмами. Подчеркнуто значение этих данных в практике врача-клинициста, в том числе педиатра и детского нефролога, семейного врача.

Ключевые слова: инфекция мочевых путей, бактериурия, уропатогены, микробиом мочи, геном, цитокины, интерлейкины, острова патогенности, факторы вирулентности, *Escherichia coli*, Toll-подобные рецепторы.

I.N. ZAKHAROVA¹, I.M. OSMANOV², E.B. MACHNEVA³, E.B. MUMLADZE¹, A.N. KASYANOVA¹, M.P. AISANOVA¹¹ Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education of the Ministry of Health of the Russian Federation.² Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital of the Moscow Health Department³ Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU) of the Ministry of Health of Russia

FROM BACTERIURIA TO THE URINARY TRACT MICROBIOME: THE EVOLUTION OF THE VIEWS OF RESEARCHERS AND CLINICIANS
The preservation of the human urinary tract integrity in interaction with microorganisms depends on the balance of many components: the viability of nonspecific protective factors of the urinary tract mucosa, the virulence factors of microorganisms, the intensity of the innate immune response of the urinary tract tissue to the presence of microorganisms, the mutual impact of the micro- and macro-organism upon each other that is directed towards creation of a normal microbiome, and not inflammation. Most of these factors are genetically determined both by microorganisms and humans. The article presents modern data of Russian and foreign literature devoted to the description of factors supporting the homeostasis of the urinary tract in interacting with microorganisms. The authors emphasise a key role of these data in the practice of clinicians, including paediatricians and paediatric nephrologists, family doctors.

Keywords: urinary tract infection, bacteriuria, uropathogens, urine microbiome, genome, cytokines, interleukins, pathogenicity islands, virulence factors, *Escherichia coli*, Toll-like receptors.

Инфекция мочевых путей (ИМП) является одним из наиболее распространенных острых заболеваний как у взрослых, так и детей. Частота ее развития лишь немногим ниже инфекций верхних дыхательных путей и кишечника [1, 2]. В связи с высокой распространенностью данной патологии в настоящее время разработан ряд как национальных, так и международных клинических рекомендаций по диагностике и лечению детей. В нашей стране в 2015 году изданы «Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с инфекцией мочевых путей» [1, 3].

Основой представлений о причинах и механизмах развития ИМП является понятие «бактериурия». Например, в российских рекомендациях даны следующие определения: «Инфекция мочевыводящих путей – рост бактерий в мочевом тракте» и «Бактериурия – присутствие бактерий в моче [более 10⁵ колоний-образующих единиц (КОЕ) в 1 мл мочи], выделенной из мочевого пузыря». Помимо этих определений, имеет место также

понятие «асимптоматическая (бессимптомная) бактериурия», обнаруживаемая при диспансерном или целенаправленном обследовании у ребенка без каких-либо жалоб и клинических симптомов со стороны органов мочевой системы [3].

В предшествующих публикациях мы рассматривали исторические аспекты изменения взглядов клиницистов и ученых на бессимптомную бактериурию с момента первого формирования этого понятия до разработки рекомендаций по скринингу и лечению. Эволюция представлений об этом феномене продолжается [4].

Нечеткость дефиниций, а также недостаточные знания о механизмах развития ИМП нередко заставляют клиницистов отождествлять понятия «инфекция мочевых путей» и «бактериурия», что приводит к излишне агрессивной терапевтической тактике и нерациональному использованию антибактериальных препаратов [3].

В статье «Urinary Tract Infection» – Requiem for a Heavyweight» («Инфекции мочевых путей – реквием для

тяжеловеса») американский ученый Т.Е. Finucane (2017) отмечает, что ИМП представляет собой двусмысленный, экспансивный, необоснованно часто используемый диагноз, который может привести к неоправданной антибиотикотерапии. Автор подвергает критике используемые клиницистами понятия, указывая на то, что термин «значимая бактериурия», который является ключевым в большинстве определений ИМП, абсолютно не подходит для определения лиц, которым на самом деле необходимо назначение антибактериальной терапии. Более того, понятие «мочевые симптомы» в ряде случаев также неинформативно, так как не определен ни один универсальный и четкий критерий ИМП. Поэтому клиницисты и опираются на приблизительные значения бактериурии и наличие симптомов со стороны органов мочевой системы при диагностике ИМП и назначении лечения. Повсеместно является стандартной антибактериальная терапия острого неосложненного цистита и бессимптомной бактериурии, однако клинические исследования и практический опыт показывают отсутствие преимуществ от этого лечения для пациента [5].

Частое отождествление понятия «ИМП» и «бактериурия» диктует необходимость внедрения новых терминов. Чувствительные диагностические тесты на современном этапе показывают, что мочевые пути здорового человека на всем своем протяжении содержат сложное микробное сообщество. Лишь благодаря современным методам секвенирования генома удалось выявить существование этого микробного сообщества, которое не определялось с помощью стандартного культурального метода с использованием агара. Ученые пришли к выводу, что, по сути, все люди в норме имеют бактериурию, а учитывая тот факт,

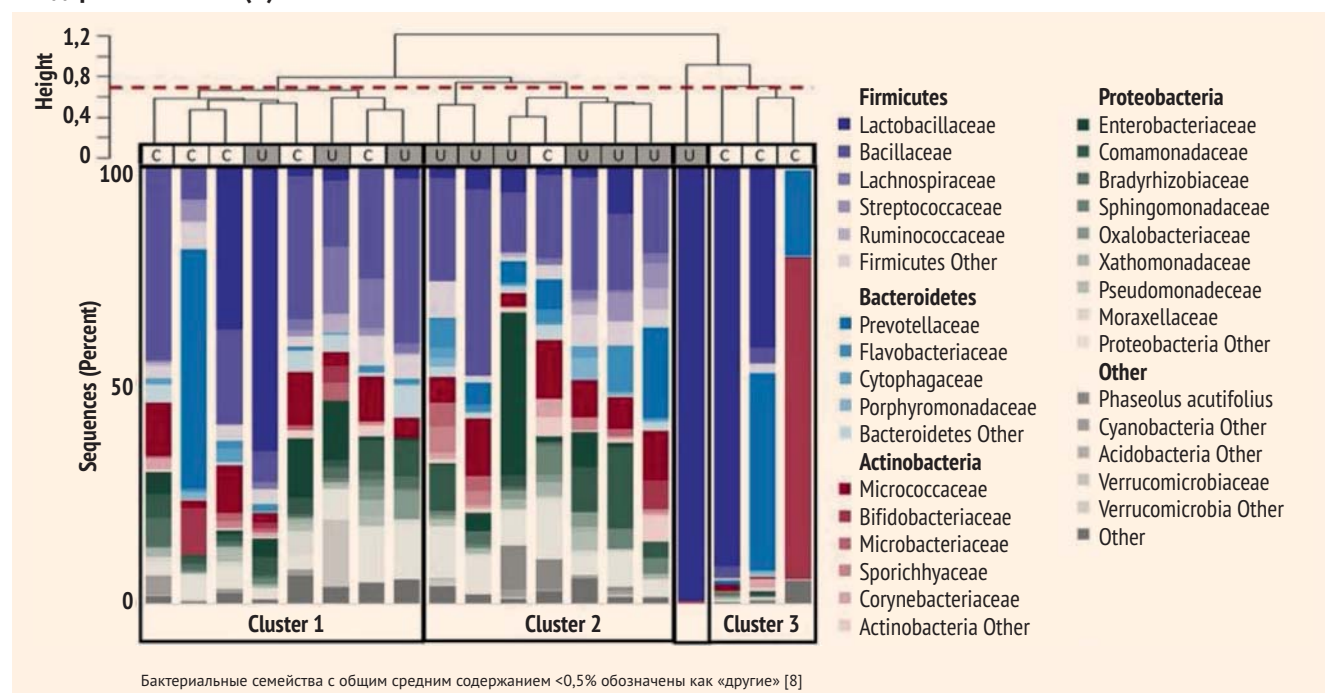
что в мочевых путях обнаружены не только бактерии, но и другие микроорганизмы (вирусы, грибки), более оправданно в настоящее время применять не термин «бактериурия», а понятие «микробиом мочевых путей». Более того, учитывая высокую значимость микробиома, некоторые ученые даже предлагают использовать термин «дисбиоз мочевых путей» вместо «инфекция мочевых путей» [5].

В настоящее время ведутся очень активно исследования микробиома мочевых путей, поскольку они должны помочь в понимании глубоких механизмов взаимодействия микро- и макроорганизма и, как следствие, в разработке новых, более точных диагностических критериев и эффективных методов терапии ИМП. Несмотря на то что большое количество исследований посвящено изучению микробиома мочевого пузыря [6, 7], а верхние мочевые пути в данном направлении пока не изучены в связи с очевидными техническими сложностями, практически не вызывает сомнения тот факт, что микроорганизмы присутствуют в мочевых путях на всем их протяжении.

Клинические исследования, проведенные с применением метода секвенирования генома, показывают значительное разнообразие родов микроорганизмов в моче как здоровых людей, так и пациентов с различной патологией мочевых путей (рис. 1).

Для клинициста, безусловно, самым драматичным моментом является принятие решения о назначении лечения при ИМП, поскольку самые тяжелые инфекции – пиелонефрит и уросепсис (при отсутствии адекватной антибактериальной терапии) могут привести к тяжелому поражению почечной паренхимы и даже к летальному исходу [1]. В то же время нерациональное назначение антибактериальных препаратов при бессимптомной бак-

Рисунок 1. Разновидности бактерий, обнаруженных в образцах мочи здоровых женщин (С) и женщин, страдающих недержанием мочи (U)



териурии не только нарушает персональный микробиом пациента, но и вносит дополнительный вклад в увеличение антибиотикорезистентности микроорганизмов [5]. Однозначное и простое решение данной дилеммы на сегодняшний день по-прежнему не найдено, поскольку еще остается ряд важных вопросов:

■ Как и откуда проникают уропатогенные штаммы в мочевой тракт – присутствуют ли в нем изначально, при определенных условиях лишь проявляя свои патогенные свойства, либо проникают восходящим, лимфогенным, гематогенным или контактным путем?

■ Почему одни и те же виды микроорганизмов в одних случаях могут присутствовать длительное время в мочевых путях человека, не вызывая никаких симптомов, а в других – вызывать развитие выраженного воспалительного процесса?

■ Что является триггерным фактором развития симптомов ИМП – изменение вирулентности микроорганизма, снижение защитных свойств слизистой оболочки мочевых путей или внешние факторы?

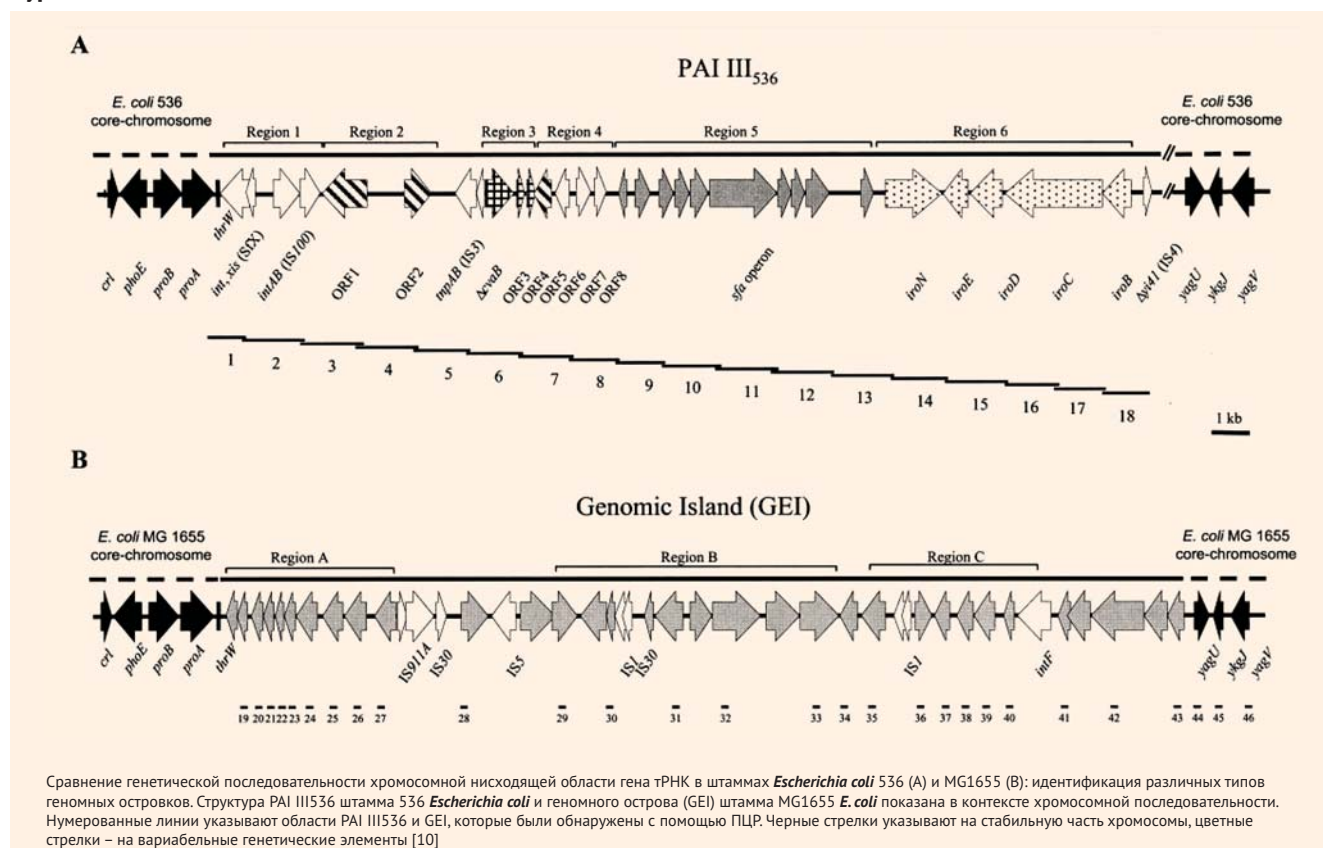
На эти и многие другие вопросы в настоящее время пытаются найти ответы ученые благодаря новым исследовательским методам, в том числе генетики, протеомики, метаболомики, транскриптомики. А наиболее удобной естественной моделью изучения механизмов взаимодействия бактерий с тканями мочевых путей стала бессимптомная бактериурия, вызванная *Escherichia coli*.

Благодаря проведенным в последние годы исследованиям, стали известны абсолютно новые данные о защитных факторах мочевых путей, о факторах вирулентности уропатогенных бактерий, о взаимодействиях макро- и микроорганизма при развитии ИМП и формировании микробиома мочи.

КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ СВОЙСТВА МИКРООРГАНИЗМОВ В МОЧЕВЫХ ПУТЯХ ЧЕЛОВЕКА

Как известно, наиболее удачной исследовательской моделью для изучения свойств микробиома мочевых путей, механизмов взаимодействия микроорганизмов с тканями мочевых путей является кишечная палочка – *Escherichia coli*. Данный вид характеризуется большим геномным разнообразием. Сравнительная геномика продемонстрировала, что геном *Escherichia coli* состоит из консервативного, так называемого основного, генома и гибкой части [9]. Гибкая часть генома кодирует свойства, которые обеспечивают адаптационные свойства бактерий. Она представлена мобильными генетическими элементами (бактериофаги, плазмиды, транспозоны, интегроны, а также нефункциональные фрагменты этих генетических элементов). Термин «остров патогенности» обозначает большие геномные области, которые присутствуют у патогенных, но отсутствуют у непатогенных штаммов и кодируют основной спектр патогенности микроорганизма (*puc. 2*).

Рисунок 2. Кодированный фимбрии участок, расположенный на «острове патогенности» (PAI III536) в геноме уропатогенного штамма *Escherichia coli* 536



Такие элементы обычно нестабильны, могут подвергаться различным мутациям.

Данные «острова патогенности» кодируют различные свойства и признаки микроорганизмов, помогающие им адаптироваться, выжить и размножиться в мочевых путях человека (табл. 1).

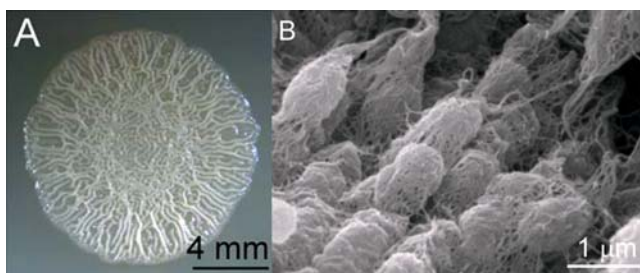
Это далеко не все известные свойства микроорганизмов, кодируемые «островами патогенности». Известно, что эти свойства непостоянны, а гены из «островов патогенности» могут подвергаться различным изменениям (мутациям) как под воздействием окружающей среды, так и под действием клеток организма-хозяина, а также других микроорганизмов. На рисунке 3 представлен один из важных признаков патогенных штаммов – образование биопленки уропатогенного микроорганизма *in vitro*.

СВОЙСТВА УРОТЕЛИЯ, ЗАЩИЩАЮЩИЕ МОЧЕВЫЕ ПУТИ ОТ УРОПАТОГЕНОВ И ДРУГИХ ПОВРЕЖДАЮЩИХ ФАКТОРОВ

Защитные свойства мочевого тракта, так же как и патогенные свойства микроорганизмов, сформировались в процессе эволюции. Некоторые из защитных свойств эпителия мочевых путей представлены в таблице 2.

Безусловно, это далеко не все известные, а наиболее значимые и изученные на данный момент защитные

Рисунок 3. Биопленки уропатогенного микроорганизма *in vitro*



А. Особая «морщинистая» морфология колоний *E. coli*, связанная с образованием биопленки, растущей на питательном агаре YESCA.
В. Сканирующая электронная микрофотография биопленки, образованной тем же уропатогенным штаммом *E. coli*, UT189, что и на панели А [20]

механизмы тканей мочевых путей, каждый из которых потенциально может стать точкой приложения для новых терапевтических методов.

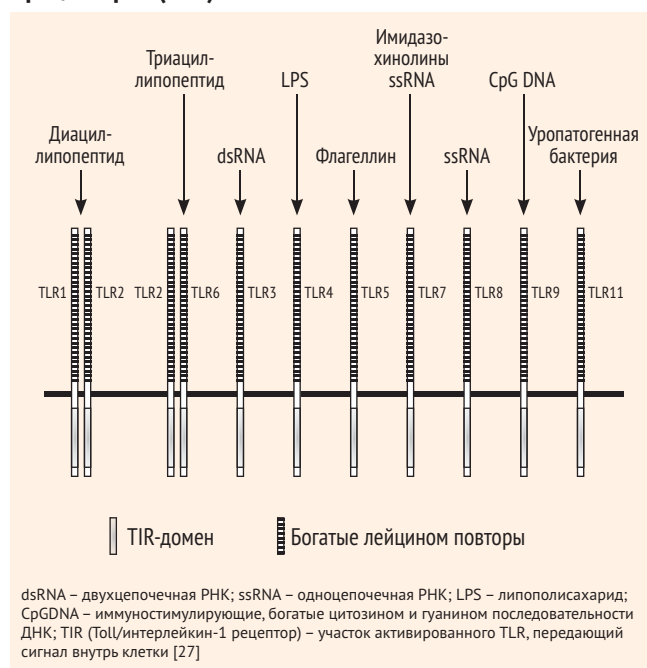
ВРОЖДЕННЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ МАКРООРГАНИЗМА НА ПРИСУТСТВИЕ МИКРООРГАНИЗМА

Если микроорганизм преодолел все защитные механизмы мочевых путей (табл. 2), то для дальнейшей борьбы с ним вступают механизмы врожденного иммунного ответа, ведущая роль в котором отводится Toll-

Таблица 1. Некоторые свойства и признаки микроорганизмов, способствующие их выживанию и размножению в мочевых путях человека

Признак/свойство микроорганизма	Представитель	Механизм воздействия на мочевой тракт	Ссылка
Пили или фимбрии типа 1 (волосоподобные структуры на поверхности бактерий), снабженные белком адгезином – FimH	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>	FimH связывается с белком апикальной поверхности мембраны клеток поверхностного слоя уротелия – уроплакином UP1a, затем вызывает цитоскелетные перегруппировки клеток хозяина, что обеспечивает интернализацию бактерий (механизм по типу застежки-молнии)	[11–14]
Способность к размножению внутри уротелия	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>	После интернализации в клетки уротелия происходит внутриклеточный рост и образование биопленки и межклеточного бактериального сообщества	[13–15]
Связанная с поверхностью клетки липаза (Ssp)	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	Образует фибриноподобные поверхностные придатки, способствующие адгезии к уротелию	[16]
Коллаген-связывающий белок (Sdr1)	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	Способствует адгезии на поверхности уротелия	[16]
Гемагглютинин-аутолизин-адгезин (Aas)	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	Связывается с фибронектином и уротелием	[16]
Энтерококковый поверхностный белок (поверхностный адгезин)	<i>Enterococcus faecalis</i>	Способствует адгезии бактериальной клетки к структурам уротелия мочевого пузыря – муцину или уроплакину	[17]
Агрегационная субстанция	<i>Enterococcus faecalis</i>	Поверхностный белок, который способствует образованию клеточных агрегатов во время бактериальной конъюгации, облегчает процесс переноса плазмиды	[17]
Желатиназа	<i>Enterococcus faecalis</i>	Протеаза, способная гидролизировать желатин, коллаген, казеин, гемоглобин и другие пептиды	[17]
Уреаза	<i>Proteus mirabilis</i>	Обеспечивает гидролиз мочевины до CO ₂ и NH ₃ , за счет аммиака повышается pH мочи и инициируется осаждение растворимых в воде многовалентных анионов и катионов, присутствующих в моче. Результатом является уролитиаз	[18]
Инвазины (белки Als3 и Ssa1), секретируемая аспарагиновая протеаза (Sap)	<i>Candida albicans</i>	Инвазия в клетки-мишени, в том числе по типу «тройного коня». Протеазы путем гидролиза поверхностных белков создают отверстия на поверхностях клеток слизистой оболочки клеток хозяина	[19]

Рисунок 4. Структура и лиганды для Toll-подобных рецепторов (TLR)



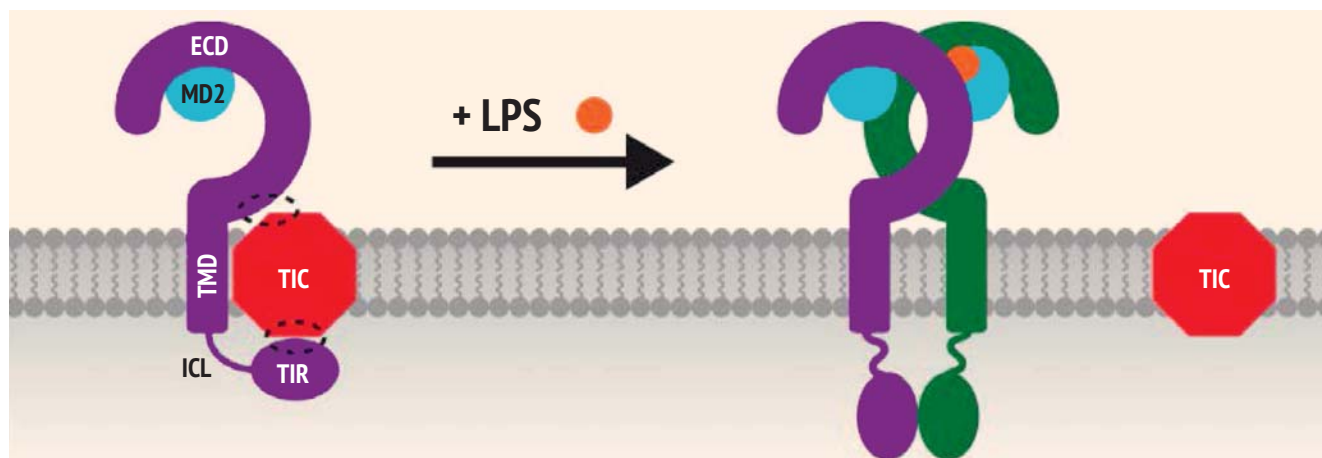
подобным рецепторам (TLR) – особым клеточным структурам, расположенным на мембране клеток во всех органах и системах. Семейство TLR распознает консервативные структуры, обнаруженные на широком

спектре патогенов, запуская каскад врожденного иммунного ответа, продуцируя провоспалительные цитокины, хемокины и интерфероны [27]. Передача сигнала после распознавания патогена инициируется из домена TLR -Toll/интерлейкин-1 (TIR). После активации TLR запускается общий путь, который, в свою очередь, приводит к активации экспрессии генов множества цитокинов, участвующих в воспалении. Показано, что взаимодействие между отдельными TLR и различными комбинациями адаптеров направляет соответствующие ответы против отдельных патогенов. Всего на данный момент описано 11 видов TLR, каждый из которых распознает определенные лиганды на поверхности патогенов (рис. 4) [27].

Как можно видеть из рисунка 4, в процессах взаимодействия микробов с уротелием участвуют TLR 4, 5 и 11. X. Yin et al. (2006) описали неблагоприятное влияние недостаточной экспрессии TLR 4, 5 и 11 типов при течении экспериментального цистита [28, 29]. В то же время в ряде исследований показано, что более низкие уровни экспрессии TLR могут защищать организм от тяжелых форм ИМП с чрезмерным иммунным ответом. Например, у детей с бессимптомной бактериурией обнаружены более низкие уровни экспрессии TLR4, чем у детей без таковой, а у взрослых с полиморфизмом TLR4 имеет место меньшее число нейтрофилов и ряда провоспалительных цитокинов [30]. Наиболее важным и изученным в патогенезе ИМП является TLR4, поскольку лигандом для его активации служит липополисахарид клеточной стенки

Таблица 2. Защитные свойства эпителия мочевых путей

Признак/свойство уротелия	Механизм протективного действия	Ссылка
Особое строение зонтичных клеток – поверхностного слоя уротелия	Плотные соединения между клетками уротелия, апикальные мембраны поверхностных клеток, покрытые «уротелиальными бляшками» (бляшки образованы мембранными белками – уроплакинами (UP1a, UP1b, UP1I и UP1IIa)), обеспечивают высокую гибкость и растяжимость эпителия мочевых путей, а также надежную барьерную функцию уротелия	[21, 22]
Сила тока мочи во время микции	Механическое удаление бактерий из мочевых путей	[21]
Слой муцина	Слой гликозаминогликанов, препятствующий бактериальному доступу к поверхности уротелиальной клетки	[21]
Секреторный иммуноглобулин А	Продуцируется в тканях слизистой оболочки мочевых путей и нейтрализует патогены и токсины	[23]
β-дефензины	Относятся к группе катионных антимикробных пептидов, которые при взаимодействии с анионными липидами мембраны бактериальных клеток приводят к образованию мультимерных пор и повышению проницаемости мембраны. В результате бактериальная клетка теряет жизненно важное содержимое и погибает	[24]
Кателицидины	Группа антимикробных пептидов, которые способствуют образованию трансмембранных пор в липидных биослоях клеточной мембраны микробной клетки. Кателицидины растворяют мембрану микробной клетки, подобно моющему средству, путем образования мицелл	[24]
Белок Tamm-Horsfall (THP)	Механически препятствует прикреплению бактерий к уротелию. В составе белка THP присутствует высокоманнозный участок, который обуславливает его способность связываться с фимбриями 1-го типа, тропными к маннозе → ингибирование связывания фимбрий типа 1 уропатогенной E. coli с уроплакинами	[25]
Антиген-презентирующие γδ Т-клетки	В ответ на развитие инфекции мочевых путей γδ Т-клетками экспрессируется интерлейкин-17 (IL-17)	[21]
Микробиом мочевых путей	Защита от патогенных микроорганизмов путем механизма «бактериальной интерференции»: конкуренция с уропатогенными штаммами за питательные вещества; продукция бактериоцинов; конкуренция с уропатогенными штаммами за участки для адгезии; предотвращение образования биопленки; иммуномодуляция; регуляция генов уропатогенных штаммов	[26]

Рисунок 5. Предлагаемая 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 [31]

граммотрицательных бактерий. Предлагаемая модель активации TLR4 при взаимодействии со специфическим лигандом (липолисахарид клеточной стенки бактерий) представлена на рисунке 5.

После активации TLR происходит активация образования целого ряда провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-17a (IL-17a), интерлейкин-1 β (IL-1 β), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) и т.д.), участвующих в развитии воспаления, направленного на элиминацию возбудителя [32, 33].

До настоящего времени полностью не изучены механизмы выработки тех или иных цитокинов при взаимодействии того или иного возбудителя с клетками мочевых путей, но предполагается, что тканевый тропизм и факторы вирулентности определяют различия в экспрессии цитокинов при различной локализации инфекционного процесса в мочевых путях. Например, изоляты уropathogenic кишечной палочки, выделенные при пиелонефрите, имеют один набор вирулентных генов, а штаммы, выделенные при цистите, – совершенно другой [21]. Данные экспериментальных исследований механизмов развития хронического цистита показали, что интенсивность врожденного ответа организма на инфицирование определяет тяжесть заболевания и склонность к рецидивам [34].

Несмотря на то что не все механизмы врожденного иммунного ответа на патогены в настоящее время известны, очевидно, что для организма человека крайне важен баланс этих механизмов. При отсутствии баланса негативные последствия может иметь как ослабленный иммунный ответ (при этом не произойдет адекватной элиминации патогенов из мочевых путей), так и чрезмерно сильный ответ (будет способствовать выраженному воспалению и повреждению тканей).

ВЗАИМНОЕ МОДУЛИРОВАНИЕ СВОЙСТВ МИКРО- И МАКРООРГАНИЗМА ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ В МОЧЕВЫХ ПУТЯХ

Тип взаимодействия микро- и макроорганизма зависит не только от их генетически опосредованных свойств, но и от их влияния друг на друга. Наиболее показательным в этом отношении является, на наш взгляд, исследование, проведенное U. Dobrindt et al. (2016). Исследователи провели секвенирование генома непатогенного штамма *E. coli* 83972, после чего инокулировали штамм шести пациентам. Повторное секвенирование реизолата после колонизации мочевого пузыря у разных пациентов показало, что хозяева персонализируют свои бактерии. В этом исследовании был продемонстрирован пример генной эволюции одного бактериального штамма у разных пациентов. Общий обзор структуры генома реизолата *E. coli* 83972 от шести пациентов выявил выраженные различия между реизолатами пациентов и материнским штаммом. Было идентифицировано 34 мутации, которые затрагивали метаболические и вирулентные гены [35]. Сравнительный геномный анализ показал, что индивидуальное количество мутаций в геномах реизолатов *in vivo* было заметно выше, чем у потомков *E. coli* 83972, эволюционирующих *in vitro*. Данные результаты свидетельствуют о том, что адаптивная эволюция бактерий определяется отдельными средами-хозяевами и направлена в сторону комменсализма, а не вирулентности, благоприятствуя бессимптомной колонизации мочевого пузыря (рис. 6). В настоящее время исследования направлены на выявление механизмов, посредством которых разные хозяева персонализируют свою микробиоту на геномном уровне [35].

В том же исследовании было доказано, что непатогенные штаммы *E. coli* 83972 активно модифицируют внут-

ренную среду организма, в котором обитают. Врожденная иммунная активация ослаблена при бессимптомной бактериурии за счет различных путей ответа хозяина и эффекторных молекул [35]. Бессимптомные штаммы приобрели способность избегать факторы врожденного иммунного ответа макроорганизма, воздействуя на РНК-полимеразу II и ингибируя экспрессию определенных генов хозяина. При этом происходит моделирование выгодного микроорганизмам ослабления иммунного ответа и обеспечение благоприятной среды обитания [36]. N. Lutay et al. (2013), изучая экспериментальную модель инфицирования *in vitro* непатогенным штаммом *E. coli* 83972, показали выраженное подавление бактерией транскрипции РНК-зависимой полимеразы II (Pol-II) в почках, мочевом пузыре и кишечнике, в то время как уropатогенный штамм *E. coli* CFT073 активировал транскрипцию РНК-зависимой полимеразы II, активируя развитие воспаления [37].

СОВРЕМЕННЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПИИ ИМП

Новые данные о механизмах взаимодействия микроорганизмов с тканями мочевых путей позволили в последние годы сформулировать и новые пути поиска точек приложения терапевтических воздействий для профилактики и лечения инфекций мочевых путей. Некоторые из этих новых терапевтических возможностей представлены в таблице 3.

Очевидно, что гомеостаз мочевых путей зависит от сохранения баланса всех описанных выше составляющих:

- достаточной выраженности всех неспецифических защитных факторов тканей мочевых путей (табл. 2),
- факторы патогенности микроорганизмов (табл. 1) не должны быть выражены настолько, чтобы микроорганизм смог реализовать инициацию воспалительного процесса,
- баланс врожденного иммунного ответа, исключающий как его недостаточность, приводящую к размножению па-

тогенов в мочевом тракте, так и чрезмерность, ведущую к выраженному воспалению и повреждению тканей;

- взаимное воздействие микро- и макроорганизма в случае невозможности полной элиминации микроорганизма должно быть направлено на формирование комменсализма, а не воспаления.

Безусловно, устойчивость этого баланса во многом детерминирована генетически как со стороны микроорганизма, так и со стороны организма человека. Многие глубинные механизмы поддержания гомеостаза мочевых путей при взаимодействии с микроорганизмами раскрыты, многие нам еще не известны. Большинство перспективных методов терапии ИМП (табл. 5) в настоящее время находятся лишь на стадии экспериментальных исследований. Однако имеющиеся данные диктуют клиницистам необходимость помнить о микробиоме мочевых путей и придерживаться определенной тактики при ведении пациентов с ИМП:

- в мочевых путях человека в норме присутствует множество микроорганизмов, которые играют в том числе и протективную роль, поэтому при лечении таких ИМП, как неосложненный цистит, уретрит, следует применять щадящие по отношению к микробиому мочевых путей терапевтические тактики;
- проспективные клинические исследования показали, что антибактериальная терапия не снижает распространенность бессимптомной бактериурии, частоту пиелонефрита с рубцовым поражением паренхимы почек, не приносит пользы здоровью большинства пациентов [43], поэтому скрининг и лечение бессимптомной бактериурии показаны только среди ограниченных групп населения – у беременных женщин, пациентов с трансуретральной резекцией простаты и другими травматичными урологическими операциями [44];
- согласно имеющимся на данный момент исследованиям, дети раннего возраста с пузырно-мочеточниковым рефлюксом, реципиенты почечного трансплантата, пациенты с ослабленным иммунитетом (например, после хи-

Рисунок 6. Факторы, влияющие на пластичность генома и зависимость от хозяина адаптацию *E. coli* в мочевом тракте



Таблица 3. Новые перспективные терапевтические опции при ИМП

Терапевтическая опция	Исследования	Механизм действия	Ссылка
Пероральный прием маннозидов	Экспериментальные	Маннозиды специфически ингибируют участок фимбрий типа 1 FimH уропатогенной кишечной палочки. Перспектива применения в профилактике и лечении рецидивирующих ИМП	[38]
Активное введение бактерий низкой вирулентности в мочевые пути	Экспериментальные, клинические	Механизмы бактериальной интерференции	[26]
«Пероральные вакцины» – лизаты с инактивированными уропатогенными штаммами	Экспериментальные, клинические	Стимулируют В-лимфоциты и НК-клетки в пейеровых бляшках кишечника, секрецию IgA, приводя к более высоким уровням sIgA в моче	[39–41]
Парентеральная вакцина	Экспериментальные, клинические	После введения первой и бустерной дозы вакцины, содержащей 109 инактивированных уропатогенов (виды <i>E. coli</i> , <i>Morganella</i> , <i>P. Mirabilis</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterococcus</i>), значительно повышаются уровни sIgA в моче	[39]
Генная терапия	Экспериментальные	Индукция экспрессии антимикробных пептидов (β -дефенсин-2) уротелием	[42]
Таргетная терапия – применение ингибиторов IL-1 β	Экспериментальные	Поскольку вследствие генетически обусловленной особенности организма либо в результате инфекционного процесса при цистите происходит нарушение контроля выработки ИЛ-1 β , предполагается терапевтическая эффективность ингибиторов IL-1 β	[32]

миотерапии), пациенты со стойкой бактериурией после удаления уретрального катетера, предположительно, могут иметь преимущества от антибактериальной терапии бессимптомной бактериурии, однако доказательства недостаточно сильны, чтобы на их основе создать официальные рекомендации [44, 45];

■ поскольку данные многочисленных исследований свидетельствуют о том, что микробиом мочевых путей играет защитную роль [46, 47], чрезмерное и нерациональное использование антибиотиков, направленное на уничтожение всех микроорганизмов мочевых путей, может привести к нарушению микробиома мочи и развитию своего рода антибиотик-ассоциированной ИМП – эквиваленту инфекции *Clostridium difficile* в кишечнике (антибиотик-ассоциированное заболевание, связанное с нарушением микробиома кишечника и размножением клостридиальной инфекции) [46];

■ при профилактике рецидивирующей ИМП рекомендуется применять тактику, щадящую по отношению к микробиому мочевых путей: использовать фитопрепараты, средства, воздействующие на механизмы врожденного иммунного ответа (бактериальные лизаты);

■ микробиота взаимодействует с врожденной иммунной системой всех органов и систем, особенно с кишечником и кожей. Несмотря на недостаточное количество данных о взаимодействии микробиома мочевых путей с врожденной иммунной системой, вполне вероятно, что такие взаимодействия имеют место [46]. Это означает, что нормальный микробиом мочи вносит вклад в поддержание не только гомеостаза мочевых путей, но и всего организма в целом. 

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

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.
- Robinson JL, Finlay JC, Lang ME, Bortolussi R. Urinary tract infections in infants and children: Diagnosis and management. Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee, Community Paediatrics Committee. *Paediatr Child Health*, 2014 Jun, 19(6): 315-2.
- 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. / Federal clinical guidelines for medical care of children with urinary tract infection. [Electronic resource]. M.: The Union of Pediatricians of Russia, 2015. Access mode: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_imvp.pdf.
- Захарова И.Н., Османов И.М., Мумладзе Э.Б., Мачнева Е.Б., Тамбиева Е.В., Бекмурзаева Г.Б. Бессимптомная бактериурия: смена общепринятого взгляда. *Медицинский совет*, 2017, 19: 162-167. / Zakharova IN, Osmanov IM, Mumladze EB, Machneva EB, Tambieva EV, Bekmurzaeva GB. Asymptomatic bacteriuria: change of orthodox view. *Meditsinsky Sovet*, 2017, 19: 162-167.
- Finucane TE. «Urinary Tract Infection» – Requiem for a Heavyweight. *J Am Geriatr Soc*, 2017 Aug 65(8): 1650-1655.
- Curtiss N, Balachandran A, Kraska L, Peppiatt-Wildman C, Wildman S, Duckett J. Age, menopausal status and the bladder microbiome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018 Jun 18 228: 126-129.
- Komesu YM, Richter HE, Carper B, Dinwiddie DL, Lukacz ES, Siddiqui NY, Sung VW, Zyczynski HM, Ridgeway B, Rogers RG, Arya LA, Mazloomdoost D, Gantz MG. The urinary microbiome in women with mixed urinary incontinence compared to similarly aged controls. *Int Urogynecol J*. 2018 Jun 16. doi: 10.1007/s00192-018-3683-6. [Epub ahead of print].
- Karstens L, Asquith M, Davin S, Stauffer P, Fair D, Gregory WT, Rosenbaum JT, McWeeney SK, Nardos R. Does the Urinary Microbiome Play a Role in Urgency Urinary Incontinence and Its Severity? *Front Cell Infect Microbiol*, 2016 Jul 27, 6: 78.
- Vila J, Sáez-López E, Johnson JR, Römling U, Dobrindt U, Cantón R, Giske CG, Naas T, Carattoli A, Martínez-Medina M, Bosch J, Retamar P, Rodríguez-Baño J, Baquero F, Soto SM. *Escherichia coli*: an old friend with new tidings. *FEMS Microbiol Rev*, 2016 Jul 1, 40(4): 437-463.

10. Dobrindt U, Blum-Oehler G, Hartsch T, Gottschalk G, Ron EZ, Fünfstück R, Hacker J. S-Fimbria-Encoding Determinant sfal Is Located on Pathogenicity Island III536 of Uropathogenic Escherichia coli Strain 536. *Infect Immun*, 2001 Jul, 69(7): 4248–4256.
11. Jones CH, Pinkner JS, Roth R, Heuser J, Nicholes AV, Abraham SN, Hultgren SJ. FimH adhesin of type 1 pili is assembled into a fibrillar tip structure in the Enterobacteriaceae. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995 Mar 1, 92(6): 2081–5.
12. Zhou G, Mo WJ, Sebbel P, Min G, Neubert TA, Glockshuber R, Wu XR, Sun TT, Kong XP. Uroplakin Ia is the urothelial receptor for uropathogenic Escherichia coli: evidence from in vitro FimH binding. *J Cell Sci*, 2001 Nov, 114(Pt 22): 4095–103.
13. Xie B, Zhou G, Chan SY, Shapiro E, Kong XP, Wu XR, Sun TT, Costello CE. Distinct glycan structures of uroplakins Ia and Ib: structural basis for the selective binding of FimH adhesin to uroplakin Ia. *J Biol Chem*, 2006 May 26, 281(21): 14644–53. Epub 2006 Mar 27.
14. Martinez JJ, Mulvey MA, Schilling JD, Pinkner JS, Hultgren SJ. Type 1 pilus-mediated bacterial invasion of bladder epithelial cells. *EMBO J*, 2000 Jun 15, 19(12): 2803–12.
15. Эрман М.В. Фитотерапия в лечении инфекции мочевой системы у детей. *Эффективная фармакотерапия*, 2014, 16: 18–22. /Erman MV. Phytotherapy in the treatment of urinary system infections in children. *Effectivnaya Farmakoterapiya*, 2014, 16: 18–22.
16. Kline KA, Ingersoll MA, Nielsen HV, Sakinc T, Henriques-Normark B, Gatermann S, Caparon MG, Hultgren SJ. Characterization of a novel murine model of Staphylococcus saprophyticus urinary tract infection reveals roles for Ssp and SdrI in virulence. *Infect Immun*, 2010 May 78(5): 1943–51.
17. Giridhara Upadhyaya PM, Ravikumar KL, Umapathy BL. Review of virulence factors of enterococcus: an emerging nosocomial pathogen. *Indian J Med Microbiol*, 2009 Oct-Dec, 27(4): 301–5.
18. Armbruster CE, Mobley HLT, Pearson MM. Pathogenesis of Proteus mirabilis Infection. *EcoSal Plus*, 2018 Feb, 8(1): 10.1128/ecosalplus.ESP-0009-2017.
19. Behzadi P, Behzadi E, Ranjbar R. Urinary tract infections and Candida albicans. *Cent European J Urol*, 2015, 68(1): 96–101.
20. Cegelski L. Bottom-Up and Top-Down Solid-State NMR Approaches for Bacterial Biofilm Matrix Composition. *J Magn Reson*, 2015 Apr, 253: 91–97.
21. Ingersoll MA, Albert ML. From infection to immunotherapy: host immune responses to bacteria at the bladder mucosa. *Mucosal Immunol*, 2013 Nov, 6(6): 1041–53.
22. Wu XR, Kong XP, Pellicer A, Kreibich G, Sun TT. Uroplakins in urothelial biology, function, and disease. *Kidney Int*, 2009 Jun, 75(11): 1153–65.
23. Macpherson AJ, McCoy KD, Johansen FE, Brandtzaeg P. The immune geography of IgA induction and function. *Mucosal Immunol*, 2008, 1: 11–22.
24. Hans M, Madaan Hans V. Epithelial Antimicrobial Peptides: Guardian of the Oral Cavity. *Int J Pept*, 2014, 2014: 370297.
25. Pak J, Pu Y, Zhang ZT, Hasty DL, Wu XR. Tamm-Horsfall protein binds to type 1 fimbriated Escherichia coli and prevents E. coli from binding to uroplakin Ia and Ib receptors. *J Biol Chem*, 2001 Mar 30, 276(13): 9924–30.
26. Darouiche RO, Hull RA. Bacterial interference for prevention of urinary tract infection. *Clin Infect Dis*, 2012, 55: 1400–1407.
27. Kawai T, Akira S. Toll-like receptor downstream signaling. *Arthritis Res Ther*, 2005, 7(1): 12–19.
28. Yin X, Hou T, Liu Y, Chen J, Yao Z, Ma C, Yang L, Wei L. Association of Toll-like receptor 4 gene polymorphism and expression with urinary tract infection types in adults. *PLoS One*, 2010 Dec 3, 5(12): e14223.
29. Fischer H, Yamamoto M, Akira S, Beutler B, Svanborg C. Mechanism of pathogen-specific TLR4 activation in the mucosa: fimbriae, recognition receptors and adaptor protein selection. *Eur J Immunol*, 2006 Feb, 36(2): 267–77.
30. Ragnarsdóttir B, Samuelsson M, Gustafsson MC, Leijonhufvud I, Karpman D, Svanborg C. Reduced toll-like receptor 4 expression in children with asymptomatic bacteriuria. *J Infect Dis*, 2007 Aug 1, 196(3): 475–84.
31. 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.
32. 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.
33. Ingersoll MA, Kline KA, Nielsen HV, Hultgren SJ. G-CSF induction early in uropathogenic Escherichia coli infection of the urinary tract modulates host immunity. *Cell Microbiol*, 2008 Dec, 10(12): 2568–78.
34. Hannan TJ, Mysorekar IU, Hung CS, Isaacson-Schmid ML, Hultgren SJ. Early severe inflammatory responses to uropathogenic E. coli predispose to chronic and recurrent urinary tract infection. *PLoS Pathog*, 2010 Aug 12 6(8): e1001042.
35. Dobrindt U, Wullt B, Svanborg C. Asymptomatic Bacteriuria as a Model to Study the Coevolution of Hosts and Bacteria. *Pathogens*, 2016 Feb 15, 5(1): pii: E21.
36. 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).
37. Lutay N, Ambite I, Gronberg Hernandez J, Rydström G, Ragnarsdóttir 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.
38. Cusumano CK, Pinkner JS, Han Z, Greene SE, Ford BA, Crowley JR, Henderson JP, Janetka JW, Hultgren SJ. Treatment and prevention of urinary tract infection with orally active FimH inhibitors. *Sci Transl Med*, 2011 Nov 16 3(109): 109ra115.
39. Beetz R, Westenfelder M. Antimicrobial therapy of urinary tract infections in children. *Int J Antimicrob Agents*, 2011 Dec, 38(Suppl): 42–50.
40. De Paeppe H, Renson C, Van Laecke E, Raes A, Vande Walle J, Hoebeke P. Pelvic floor therapy and toilet training in young children with dysfunctional voiding and obstipation. *BJU Int*, 2000, 85: 889–93.
41. Lettgen B. Prophylaxe rezidivierender Harnwegsinfektionen bei Mädchen. *Curr Ther Res*, 1996, 27: 463–75.
42. Zhao J, Wang Z, Chen X, Wang J, Li J. Effects of intravesical liposome-mediated human beta-defensin-2 gene transfection in a mouse urinary tract infection model. *Microbiol Immunol*, 2011 Apr, 55(4): 217–23.
43. Lindberg U, Claesson I, Hanson LA, Jodal U. Asymptomatic bacteriuria in schoolgirls. *J Pediatr*, 1978, 1: 889–893.
44. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America Guideline for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis*, 2005, 40: 643–654.
45. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria: when to screen and when to treat. *Infectious Disease Clinics of North America*, 2003 Jun, 17(2): 367–394.
46. Brubaker L, Wolfe A. The urinary microbiota: a paradigm shift for bladder disorders? *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2016 Oct, 28(5): 407–12.
47. Nienhouse V, Gao X, Dong Q, Nelson DE, Toh E, McKinley K, Schreckenberger P, Shibata N, Fok CS, Mueller ER, Brubaker L, Wolfe AJ, Radek KA. Interplay between bladder microbiota and urinary antimicrobial peptides: mechanisms for human urinary tract infection risk and symptom severity. *PLoS One*, 2014, 9(12): e114185.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Захарова Ирина Николаевна – д.м.н., заслуженный врач России, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (РМАНПО) МЗ РФ, полный член ЕААС, ESPGHAN

Османов Исмаил Магомедович – д.м.н., профессор, главный внештатный детский специалист-нефролог, главный врач ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗ г. Москвы», директор Университетской клиники педиатрии, профессор кафедры госпитальной педиатрии №1 ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Мачнева Елена Борисовна – к.м.н., Российская детская клиническая больница (РДКБ), ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Мумладзе Этери Борисовна – к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. ак. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ

Касьянова Анна Николаевна – клинический ординатор кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского, ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ

Айсанова Марьят Романовна – ординатор кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского, ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ

РОЛЬ НАРУЖНОЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ДЕРМАТОЗОВ У ДЕТЕЙ

В статье рассматриваются клинические аспекты воспалительных проявлений дерматозов в детском возрасте. Представлены данные о результатах применения нестероидного противовоспалительного средства на основе активированного пиритиона цинка.

Ключевые слова: дерматит, воспаление, наружная терапия воспалительных заболеваний кожи, активированный пиритион цинк, Скин-Кап.

N.M. SHAROVA, Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow
THE ROLE OF EXTERNAL ANTI-INFLAMMATORY THERAPY OF DERMATOSES IN CHILDREN

The article deals with the clinical aspects of inflammatory manifestations of dermatoses at an early age. It presents the results of the use of a non-steroidal anti-inflammatory drug based on activated pyrithione zinc.

Keywords: dermatitis, inflammation, external therapy of inflammatory skin diseases, activated pyrithione zinc, Skin-Cap.

Термин «дерматиты» используется для обозначения воспаления кожи при различных заболеваниях, к которым относятся простой контактный (артифициальный) дерматит, аллергический дерматит, себорейный дерматит, атопический дерматит, псориаз и др. Эти заболевания имеют различную природу. Воспалительные проявления могут быть ограниченными (локальными) или распространенными, характеризоваться эритемой, явлениями экссудации от отека до мокнутия и образования пузырей, инфильтрацией, шелушением и субъективными ощущениями различной степени выраженности. У детей раннего возраста быстро развиваются острые проявления воспаления. Кожа чувствительна к воздействиям различного характера: физическим (перегревание, переохлаждение, повышенная влажность на отдельных участках кожного покрова), механическим (трение, травма), химическим и токсическим (антисептики, лекарственные вещества, очищающие средства). Нарушения кожного барьера, повышенная трансэпидермальная потеря воды способствуют проникновению различного рода микроорганизмов и аллергенов. Следствием этих процессов является воспалительная реакция со стороны кожи.

Простой контактный (артифициальный) дерматит возникает вследствие прямого воздействия на кожу физических, химических, биологических факторов. При прямом повреждении эпидермиса из клеток высвобождаются медиаторы воспаления, которые оказывают влияние на проницаемость сосудистой стенки, увеличение диаметра сосудов, формирование клеточного инфильтрата. Клинически это проявляется эритемой, отеком и формированием полостных экссудативных элементов в месте воздействия раздражителя. Интенсивность клинических проявлений зависит от силы и времени воздействия фактора.

Очаг воспаления имеет четкие границы, отсутствует тенденция к распространению процесса. Простой контактный дерматит может протекать остро или хронически. Острый дерматит возникает вследствие воздействия высокой интенсивности и силы. При длительном действии факторов низкой интенсивности развиваются застойная гиперемия, инфильтрация, лихенификация кожи, гиперкератоз. Длительное воздействие механических факторов (трение, давление) высокой интенсивности приводит к образованию потертостей, в результате трения соприкасающихся поверхностей возникает мацерация кожи, клинически проявляющаяся отеком, гиперемией, возникновением пузырей с серозным содержимым. При длительном воздействии этих же факторов низкой интенсивности в местах поражения кожа будет инфильтрироваться, утолщаться и уплотняться. У детей с избыточной массой тела может развиваться опрелость – форма простого контактного дерматита. В местах трения одежды, в крупных складках появляется эритема с мацерированной поверхностью, иногда – мокнущие поверхностные эрозии.

Аллергический контактный дерматит развивается при наличии повышенной чувствительности к какому-либо раздражителю при его воздействии на кожу. Гиперчувствительность замедленного типа проявляется воспалением через 12–48 ч после повторного контакта с раздражителем (компоненты косметических средств, наружных лекарственных средств, вещества, входящие в состав пластмасс, резины, красителей). Гаптены приобретают свойства антигена только после связывания с эпидермальными белками. При взаимодействии антигенов с сенсибилизированными лимфоцитами выделяются медиаторы воспаления [1]. Дерматит может протекать остро, может наблюдаться подостровоспалительная реакция, в

ряде случаев процесс характеризуется хроническим течением. Очаги поражения возникают не только в месте контакта с раздражителем, но и распространяются за пределы места его воздействия. При аллергическом контактном дерматите отмечаются эритема, отек, везикулезные и папулезные элементы, сопровождающиеся зудом.

Атопический дерматит является хроническим воспалительным заболеванием кожи, возникает у лиц с наследственной предрасположенностью, имеет хроническое рецидивирующее течение.

В развитии себорейного дерматита отводится роль некоторым видам грибов рода *Malassezia*, повышенной продукции сала и особенностям его химического состава, вегетативным расстройствам, нарушениям нейроэндокринной регуляции

Патогенез атопического дерматита определяется неадекватной иммунологической реактивностью, обусловленной гиперчувствительностью замедленного и немедленного типа [2, 3]. Важным механизмом развития заболевания является изменение соотношения между Т-лимфоцитами Th1 и Th2, это приводит к изменению продукции цитокинов и повышенной секреции IgE, которые фиксируются на мембранах тучных клеток и базофилов. При новом попадании антигена активируются тучные клетки, освобождаются медиаторы воспаления (гистамин, серотонин и др.), что клинически проявляется гиперемией и зудом. Воспалительный процесс приобретает хронический характер, формируется так называемый «порочный круг». Трансэпидермальная потеря воды, неполноценность кожного барьера, в т. ч. и недостаточный синтез филаггрина, благоприятствуют антигенному раздражению и хроническому течению заболевания [4].

Воспалительные процессы поддерживаются еще и за счет неспецифических механизмов, таких как: высвобождение цитокинов и медиаторов воспаления при повреждении кератиноцитов во время расчесывания, функциональных нарушений со стороны вегетативной нервной системы, приводящих к повышению холинореактивности, снижению β-адренореактивности и усилению α-адренореактивности, активации калликреин-кининовой системы [5].

Обсемененность кожи больных атопическим дерматитом *S. aureus*, *Malassezia furfur*, *Candida* и другими микроорганизмами, способными индуцировать синтез специфических IgE, является одним из ведущих механизмов поддержания длительного и хронического течения заболевания [6].

В течении атопического дерматита отмечается стадийность, каждый возрастной период характеризуется клиническими особенностями. В настоящее время различают клинические разновидности заболевания в зависимости от возраста пациента и клинико-морфологических проявлений, оценивают характер, остроту и распространенность воспалительного процесса, степень тяжести заболевания (табл.).

При **младенческой форме** воспалительные явления наблюдаются в первую очередь в области лица, за исключением носогубного треугольника. Высыпания могут распространяться на шею, разгибательные поверхности конечностей, туловище. На фоне эритемы появляются микровезикулы, мелкие папулезные элементы, при разрешении которых образуются корочки, шелушение.

Очаги воспаления при **детской форме** атопического дерматита располагаются на сгибательных поверхностях верхних и нижних конечностей, в локтевых сгибах и подколенных ямках, тыльных поверхностях кистей и стоп. Воспалительная реакция – чаще подостровоспалительного характера: на фоне гиперемии и отека появляются папулы, которые сливаются и образуют очаги инфильтрации различного размера. Длительный интенсивный зуд приводит к формированию очагов утолщения кожи и усиления кожного рисунка (лихенификации), появлению множественных следов расчесов. Длительно сохраняются сухость кожных покровов, шелушение.

Подростковая форма атопического дерматита характеризуется наличием очагов лихенификации в типичных местах (передне- и/или заднебоковые поверхности шеи, локтевые сгибы и подколенные ямки, туловище), интенсивным зудом, нарушением сна. Кожа сухая, шелушится, имеются следы расчесов.

Себорейный дерматит характеризуется развитием подостровоспалительной реакции на коже волосистой части головы, груди, спины, в области ушных раковин. Эритема в очагах может быть выражена незначительно, на ее фоне появляются желтоватые корки, трещины (особенно около ушной раковины). В развитии себорейного дерматита отводится роль некоторым видам грибов рода *Malassezia*, повышенной продукции сала и особенностям его химического состава, вегетативным расстройствам, нарушениям нейроэндокринной регуляции [7, 8].

Псориаз характеризуется гиперпролиферацией эпидермиса, формированием периваскулярного инфильтрата. У детей псориаз часто начинается с поражения кожи волосистой части головы, где появляются инфильтрированные очаги с выраженным шелушением на поверхности. На коже туловища, разгибательной поверхности конечностей появляются папулы, склонные к периферическому росту, сливанию, образованию бляшек, с обильным шелушением на поверхности. Возможен зуд различной интенсивности [9].

Все перечисленные дерматиты имеют признаки воспаления (эритема, отек, экссудация, субъективные ощущения). Лечение воспалительных заболеваний кожи направ-

Таблица. Клинические формы атопического дерматита в зависимости от возраста больного

Форма АД	Возраст
Младенческая	2–3 месяца – 2 года
Детская	2–3 года – 8–10 лет
Подростковая	8–10 лет и старше

лено на уменьшение проявлений воспаления. Наиболее выраженной противовоспалительной активностью обладают топические кортикостероиды (ТКС), которые необходимо применять в случае острого и подострого воспаления. Однако необходимо учитывать возраст пациента, локализацию очагов поражения (область лица, крупные складки), площадь поражения и возможные побочные эффекты при длительном использовании ТКС.

В лечении воспалительных заболеваний кожи широко используют нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Одним из высокоэффективных и безопасных топических средств является активированный пиритион цинк (ПЦ) (Скин-Кап), который имеет широкий спектр действия, направленный на основные звенья механизма воспаления при различных острых и хронических дерматозах. В отличие от ТКС активированный ПЦ имеет высокую безопасность, при его применении практически отсутствуют побочные эффекты, что позволяет использовать его при различных клинических состояниях как в острый период, так и при хроническом течении дерматоза [10].

Активированный ПЦ (Скин-Кап) обладает антибактериальной активностью в отношении ряда грамположительных и грамотрицательных бактерий (*Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.*) и противогрибковой активностью в отношении различных грибов (*Pityrosporum ovale* и *Pityrosporum orbiculare*). ПЦ способен повреждать фосфолипиды клеточных мембран, проникать в клетку и влиять на внутриклеточные процессы за счет связывания с ионами металлов с последующей гибелью микробной или грибковой клетки [11, 12]. Активированный ПЦ обладает антимикотической активностью в отношении *Malassezia spp.*, которые чаще связывают с хроническим течением себорейного и атопического дерматита [13].

В лечении воспалительных заболеваний кожи широко используют нестероидные противовоспалительные средства. Одним из высокоэффективных и безопасных топических средств является активированный пиритион цинк, который имеет широкий спектр действия, направленный на основные звенья механизма воспаления при различных острых и хронических дерматозах

ПЦ ингибирует выделение гистамина тучными клетками, тем самым уменьшает зуд. В то же время ПЦ способствует выработке керамидов, обеспечивая повторный синтез мембран кератиноцитов, что приводит к постепенному восстановлению кожного барьера, снижению чувствительности к повреждающему воздействию продуктов жизнедеятельности микроорганизмов [14, 15]. Проведенные многочисленные многоцентровые рандомизированные исследования с применением ПЦ демонстрируют максимальную безопасность и высокую эффективность при различных дерматозах, в том числе у детей. Наиболее часто активированный ПЦ применяют при себорейном дерматите, атопи-

ческом дерматите, а также при псориазе. Авторы исследований подчеркивают обоснованность использования наружной нестероидной противовоспалительной терапии в лечении себорейного и атопического дерматита средней и легкой степени тяжести. Возможность применения активированного ПЦ при поражениях кожи лица, крупных складок подчеркивает ценность препаратов, содержащих ПЦ. Также высокая эффективность активированного ПЦ (шампунь) продемонстрирована при поражении кожи волосистой части головы. Активированный ПЦ выпускают в форме 0,2% крема, 0,2% аэрозоля и 1% шампуня, что значительно расширяет возможности применения этого препарата при различных клинических ситуациях.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Мы проанализировали карты амбулаторных пациентов (2015–2017 гг.) с различными дерматозами, получавших активированный ПЦ (Скин-Кап) в качестве наружного НПВС. Больные находились под наблюдением и получали лечение в поликлиническом отделении ФГБУ РДКБ МЗ РФ.

Среди пациентов 8 детей в возрасте от 7 до 12 лет были с себорейным дерматитом, 6 пациентов от 5 до 14 лет – с атопическим дерматитом, 4 ребенка в возрасте от 7 до 13 лет – с аллергическим дерматитом, 7 детей в возрасте от 8 до 14 лет – с псориазом. У всех пациентов наблюдались легкая и средняя степень тяжести дерматита, ограниченные по площади поражения. В качестве наружной терапии всем детям назначали активированный ПЦ. Длительность применения составила: крем ПЦ – 2 р/сут в течение 3 нед., аэрозоль (4 пациента с аллергическим и атопическим дерматитом) – 2 р/сут 7–12 дней, шампунь – 2 р/нед. в течение 3 нед. и 1 р/нед. в течение 4 нед. в качестве поддерживающей терапии.

Наблюдения показали, что активированный ПЦ оказывает быстрое противовоспалительное действие. Уже на 3–5 сут практически полностью прекратился зуд, в значительной степени уменьшилась эритема, к 7–14 сут уменьшилась инфильтрация. Через 3 нед. применения ПЦ мы оценили состояние больных. Клиническая ремиссия наблюдалась у 6 из 8 больных себорейным дерматитом. У 2 детей с себорейным дерматитом отмечалось значительное улучшение, которое выражалось в отсутствии зуда волосистой части головы и сохранении легкого шелушения в затылочной области. Полное выздоровление мы наблюдали у детей с аллергическим дерматитом, воспалительные симптомы (эритема, отек, мокнутие и субъективные ощущения) полностью регрессировали уже через 5–7 дней лечения ПЦ. При атопическом дерматите у 5 детей с легким течением наблюдали клиническую ремиссию, полное отсутствие субъективных ощущений, воспалительных явлений и инфильтрации в очагах.

Наряду со значительными положительными результатами при псориазе хочется отметить, что в данной ситуации необходимо более длительное использование наружного средства. Несмотря на то, что на волосистой части головы быстро прекратилось шелушение, эритема сохранялась более длительное время, чем при себорейном дерматите.

На поверхности псориазных бляшек шелушение прекратилось уже на 5–7-й день использования ПЦ, однако интенсивность эритемы сохранялась до 12–16 дней, инфильтрация уменьшилась или полностью рассосалась через 3 нед. только у 4 больных, а у 3 пациентов инфильтрация лишь уменьшилась к этому сроку наблюдений. Побочных эффектов не наблюдали, отмечено удобство использования разных форм для наружного применения.

ВЫВОД

Наши данные согласуются с многочисленными результатами, полученными исследователями ранее [16–19].

Активированный ПЦ является высокоэффективным и безопасным средством для лечения острых и хронических дерматозов легкой и средней степени тяжести. Островоспалительные проявления регрессируют значительно быстрее, чем хронические проявления дерматозов, которые требуют более длительного использования наружного противовоспалительного средства. ПЦ может быть использован в качестве монотерапии при различных клинических ситуациях легкой и средней степени тяжести.



Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Корсунская И.М., Гусева С.Д., Невозинская З.А. Аллергический контактный дерматит. *Consilium Medicum. Дерматология. (Прил.)*, 2013, 2-3: 27-30. /Korsunskaya IM, Guseva SD, Nevozhinskaya ZA. Allergic contact dermatitis. *Consilium Medicum. Dermatologiya. (Suppl.)*, 2013, 2-3: 27-30.
2. Казначеева Л.Ф., Молокова А.В., Казначеева К.С., Склянова Е.Ю., Рычкова Н.А. Атопический дерматит у детей раннего возраста, принципы лечения. *Вопросы современной педиатрии*, 2005, 4(6): 75-78. /Kaznacheeva LF, Molokova AV, Kaznacheeva KS, Sklyanova EYu, Rychkova NA. Atopic dermatitis in young children, principles of treatment. *Voprosy Sovremennoy Peditrii*, 2005, 4 (6): 75-78.
3. Ревякина В.А. Препарат пиритион цинка в наружной терапии атопического дерматита у детей. *Вопросы современной педиатрии*, 2005, 4(6): 45-46. /Revyakina VA. Pyrithione zinc preparation in external therapy of atopic dermatitis in children. *Voprosy Sovremennoy Peditrii*, 2005, 4 (6): 45-46.
4. Короткий Н.Г., Тихомиров А.А., Гамаюнов Б.Н. Современная наружная терапия хронических воспалительных заболеваний кожи у детей (опыт клинического применения препарата Скин-кап). *Педиатрия*, 2008, 87(4): 92-97. /Korotky NG, NG, Tikhomirov AA, Gamayunov BN. Modern external therapy of chronic inflammatory skin diseases in children (experience of clinical administration of Skin-Cap preparation). *Pediatrya*, 2008, 87 (4): 92-97.
5. Кунгуров Н.В., Герасимова Н.М., Кохан М.М. Атопический дерматит. Типы течения, принципы терапии. Екатеринбург, 2000. 272 с. /Kungurov NV, Gerasimova NM, Kokhan MM. Atopic dermatitis. Types of course, principles of therapy. Ekaterinburg, 2000. 272 p.
6. Bieber T. Atopic dermatitis. *Ann Dermatol*, 2010, 22(2): 125-137.
7. Буровкова А.Г., Новикова Л.А., Демьянова О.Б. Современные подходы к наружной терапии себорейного дерматита. *Российский журнал кожных и венерических болезней*, 2012, 2: 26-28. /Burovkova AG, Novikova LA, Demyanova OB. Modern approaches to external therapy of seborrheic dermatitis. *Rossiyskiy Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Bolezney*, 2012, 2: 26-28.
8. Хлебникова А.Н. *Клиническая дерматол. и венерол.*, 2009, 3: 63-67. /Khlebnikova AN. *Klinicheskaya Dermatol. i Venerol.*, 2009, 3: 63-67.
9. Кулагин В.И., Шекрота А.Г., Павлова О.В., Никифорова Г.Д., Арутюнова Е.С. Нестероидная наружная терапия активированным цинк пиритионом атопического дерматита и псориаза у детей. *Педиатрия*, 2005, 6: 58-60. /Kulagin VI, Shekrota AG, Pavlova OV, Nikiforova GD, Arutyunova ES. Non-steroid external therapy of atopic dermatitis and psoriasis with activated pyrithione zinc in children. *Pediatrya*, 2005, 6: 58-60.
10. Rowlands CG, Danby FW. Histopathology of psoriasis treated with zinc pyrithione. *Am J Dermatopathol*, 2000, 22(3): 272-276.
11. Danesh MJ, Kimball AB. Pyrithione zinc as a general management strategy for hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*, 2015 Nov, 73(5): e175.
12. Holmes AM, Kemson I, Turnbull T, Paterson D, Roberts MS. Imaging the penetration and distribution of zinc and zinc species after topical application of zinc pyrithione to human skin. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2018 Mar 15, 343: 40-47.
13. Mann JJ, Fraker PJ. Zinc pyrithione induces apoptosis and increases expression of Bim. *Apoptosis*, 2005, 10(2): 369-379.
14. Голышева Е.В., Глушакова А.М., Пампура А.Н., Мокроносова М.А. Антимикотическая активность активированного пиритиона цинка в отношении дрожжей рода *Malassezia* у больных атопическим дерматитом. *Педиатрическая фармакология*, 2010, 7(6): 58-62. /Golysheva EV, Glushakova AM, Pampura AN, Mokronosova MA. Antimycotic activity of activated pyrithione zinc against *Malassezia* genus yeast in patients with atopic dermatitis. *Pediatricheskaya Farmakologiya*, 2010, 7 (6): 58-62.
15. Петровский Ф.И., Коростовцев Д.С. Активированный цинк пиритион при атопическом дерматите у детей. Механизм действия, клиническая эффективность. *Педиатрическая фармакология*, 2009, 6(2): 67-71. /Petrovsky FI, Korostovtsev DS. Activated pyrithione zinc in atopic dermatitis in children. The mechanism of action, clinical effectiveness. *Pediatricheskaya Farmakologiya*, 2009, 6(2): 67-71.
16. Фассахов Р.С., Пампура А.Н., Коростовцев Д.С. и др. Скин-Кап в терапии атопического дерматита у детей (по результатам российского многоцентрового исследования «КАДЕТ»). *РАЖ*, 2007, 2: 75-81. /Fassakhov RS, Pampura AN, Korostovtsev DS. Skin-Cap in the treatment of atopic dermatitis in children (the Russian multi-center KADET study results). *RMJ*, 2007, 2: 75-81.
17. Rogers JS, Moore AE, Meldrum H et al. Increased scalp skin lipids in response to anti-dandruff treatment containing zinc pyrithione. *Arch Dermatol Res*, 2003, 295: 127-129.
18. Короткий Н.Г., Намазова-Баранова Л.С., Новик Г.А., Пыж В.В., Петровский Ф.И., Торшхоева Р.М., Тихомиров А.А., Лихачева Т.С., Гасимова С.Ш., Ульянова А.А. Уверенность родителей в эффективности и безопасности лечения атопического дерматита у детей. Сравнение активированного пиритиона цинка с другими вариантами наружной терапии в рамках ступенчатого подхода. *Педиатрическая фармакология*, 2010, 7(10): 46-51. /Korotky NG, Namazova-Baranova LS, Novik GA, Pyzh VV, Petrovsky FI, Torshkoyeva RM, Tikhomirov AA, Likhacheva TS, Gasyimova SS, Ulyanova AA. Confidence of parents in the efficacy and safety of treatment of atopic dermatitis in children. Comparison of activated zinc pyrithione with other variants of external therapy within the stepwise approach. *Pediatricheskaya Farmakologiya*, 2010, 7 (10): 46-51.
19. Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Кеникфест Ю.Б. Клиническая эффективность и безопасность наружной терапии атопического дерматита. *Медицинский совет*, 2013, 1: 66-70. /Kungurov NV, Kokhan MM, Kenikfest YuV. Clinical efficacy and safety of external therapy of atopic dermatitis. *Meditsinskiy Sovet*, 2013, 1: 66-70.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Шарова Наталья Михайловна – д.м.н., профессор, профессор кафедры дерматовенерологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

ЛИНИЯ НЕГОРМОНАЛЬНЫХ СРЕДСТВ

СКИН-КАП



ПЕРВЫЙ НА ЗАЩИТЕ КОЖИ ПАЦИЕНТОВ¹

- **АКТИВИРОВАННЫЙ** пиритион цинк в 50 раз стабильнее⁴
- Обладает противовоспалительной, антибактериальной и противогрибковой активностью²
- Высокий профиль безопасности^{3,5}
- Индивидуальный подход к пациенту благодаря широкому выбору форм препаратов^{2,5}



000 Инвар, 115054, г. Москва, ул. Дубининская, 57 строение 1а
Тел.: +7 (495) 544 51 54 www.invar.ru

1. По данным продаж ЗАО «Группа ДСМ» среди препаратов с МНН: пиритион цинка в стоимостном выражении (2017г)
2. Согласно инструкции по медицинскому применению. 3. Согласно инструкции по медицинскому применению побочное действие аэрозоля/крема Скин-кап: редко - аллергические реакции, в первые дни лечения возможно кратковременное чувство жжения в месте нанесения препарата, которое, как правило, не требует отмены препарата; шампуня Скин-кап: аллергические реакции. 4. Стабильность в водных растворах по сравнению со стандартным соединением. Согласно заключению испытательного центра ФГУ «Сергиево-Посадский ЦСМ» 2004г.
5. Крем, аэрозоль Скин-Кап разрешены к применению у детей с 1 года

На сайте www.skincap.ru в разделе «специалистам» представлены оригиналы статей и результаты лабораторных исследований препаратов линии Скин-Кап.

Гель для душа Скин-Кап является косметическим средством

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПОЛНАЯ ИНФОРМАЦИЯ В ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

О.Б. ТАМРАЗОВАФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России, Москва
Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ГРУДНЫХ ДЕТЕЙ

И ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ

Атопический дерматит – болезнь раннего детского возраста и первое проявление атопического марша. Терапия пациентов с атопическим дерматитом не влияет на причину и носит в основном патогенетический или симптоматический характер, что и определяет настоятельную необходимость профилактики заболевания у детей раннего детского возраста начиная с перинатального периода. В статье подробно рассматриваются факторы риска развития заболевания в современном обществе. Особое внимание уделено применению эмоленов в первичной профилактике атопического дерматита.

Ключевые слова: атопический дерматит, профилактика, факторы риска, перинатальный период, эмоленсы, Стелатопия.

O.B. TAMRAZOVARussian Peoples' Friendship University of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Moscow
Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Health Department

ATOPIC DERMATITIS: RISK FACTORS FOR DISEASE DEVELOPMENT IN INFANTS AND PRIMARY PREVENTION OF THE DISEASE

Atopic dermatitis is a disease of early childhood and the first manifestation of an atopic march. Therapy of patients with atopic dermatitis does not affect the cause of the disease and has mainly a pathogenetic or symptomatic character, which proves urgent need to prevent disease in early childhood, beginning the perinatal period. The article considers in detail the risk factors for the disease development in modern society. Particular attention is given to the use of emollients in the primary prevention of atopic dermatitis.

Keywords: atopic dermatitis, prevention, risk factors, perinatal period, emollients, Stelatopia.

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) – мультифакториальное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением и возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [1]. Является первым проявлением атопической болезни и характеризуется нарушением кожного барьера, сенсибилизацией к аллергенам, иммунными реакциями 2-го типа и семейной историей [2].

Распространенность АтД среди детей младшего возраста составляет от 20 до 30%, а среди взрослых – от 3 до 10% [3, 4]. Данные последних эпидемиологических исследований показывают, что распространенность АтД все еще увеличивается, особенно в развивающихся странах. Пациенты, страдающие АтД, обычно имеют определенные генетические факторы риска, которые кодируют нарушение барьерной функции кожи и иммунный дисбаланс. Однако одних только генетических мутаций недостаточно, чтобы у индивидуума проявился фенотип АтД. Плохой уход за ребенком в детстве, который способствует воздействию на кожный барьер вредных факторов внешней среды, может стать толчком для дебюта дерматита и впоследствии реализовать атопический марш. АтД был описан как аллергическое заболевание кожи, но на сегодняшний день ведущая роль аллергических реакций в инициировании АтД оспари-

вается, и предполагается, что аллергическая перестройка организма является, скорее всего, следствием развития дерматита у лиц с атопической конституцией. К сожалению, терапия пациентов с АтД не влияет на причину и носит в основном патогенетический или симптоматический характер, что и определяет настоятельную необходимость профилактики заболевания у детей раннего детского возраста.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

АтД является самым распространенным кожным заболеванием у маленьких детей. Наиболее масштабные исследования по распространенности аллергических заболеваний у детей были проведены ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) [5, 6], в которых приняли участие около 2 млн детей из 100 стран мира. Исследование показало, что около 20% детей по всему миру страдают АтД, но распространенность заболевания значительно отличается от региона. Так, в Индии распространенность АтД у детей в возрасте 6–7 лет составляет 0,9%, а в Эквадоре и в других странах Южной Америки – до 22,5% в той же возрастной группе. Также было отмечено, что заболеваемость АтД не только сильно отличается в различных странах, но и имеет существенные различия в разных регионах одной страны. Исследования подтверждают, что мигранты, переехавшие

жить в развитые страны, более подвержены развитию аллергических заболеваний в сравнении с коренным населением [7]. Данные факты указывают на важную роль влияния окружающей среды в дополнение к генетическим детерминантам в развитии АтД. Оценить степень влияния внешних факторов на организм человека помогает эпигенетика. Это научное направление было основано в 1942 г. биологом К. Уоддингтоном [8]. Эпигенетика – это особый раздел генетики, изучающий законы изменения экспрессии генов без смены последовательностей в самой цепи ДНК. Эпигенетические модификации направлены на адаптацию организма к изменяющимся условиям его существования [9].

К числу важнейших факторов, влияющих на эпигеном, относятся питание, физическая активность, воздействие на организм токсинов, вирусов, ионизирующей радиации и др. Особенно чувствительным периодом к изменению эпигенома является внутриутробный период (охватывающий два месяца после зачатия) и первые три месяца после рождения. В период раннего эмбриогенеза геном удаляет большую часть эпигенетических модификаций, полученных от предыдущих поколений. Но процесс репрограммирования продолжается в течение всей жизни [10, 11]. К заболеваниям, где нарушение генной регуляции является частью патогенеза, можно отнести некоторые онкологические заболевания, сахарный диабет, ожирение, аллергические болезни (в том числе АтД и бронхиальная астма) и т. д. [12, 13].

Исследователи в большей степени связывают резко возросшую заболеваемость АтД и другими аллергическими заболеваниями с негативным влиянием внешних факторов и отрицают возможность существенных изменений в геноме популяции, накопление которых было бы невозможно за такой короткий временной срок.

Основными теориями, объясняющими всплеск аллергических заболеваний в течение последних лет, являются гигиеническая, диетическая, а также теории, связывающие рост заболеваемости с загрязнением окружающей среды и повреждением кожного барьера.

Гигиеническая теория отмечает негативное влияние излишней «чистоты» в раннем детском возрасте, нарушающей биоценоз сапрофитной микрофлоры на коже, слизистых и в кишечнике ребенка. Эта гипотеза была впервые предложена Д. Страчаном в 1989 г. и послужила началом изучения значимости экологического воздействия микробных соединений (вирусных и бактериальных ассоциаций) на реакции врожденного и адаптивного иммунитета. Гипотеза первоначально была основана на наблюдении: самый младший ребенок в семье имеет наиболее низкий риск развития атопических заболеваний, что было объяснено более высокой инфекционной нагрузкой в семье [14]. Контакт с микроорганизмами фекально-оральным путем имеет больший защитный эффект, чем при воздушно-капельном.

Так, значительное уменьшение количества детей в семьях, ограничение контактов ребенка со сверстниками, домашними животными, неограниченное применение бытовой химии, антисептиков, а также распространение

антибиотикотерапии (особенно на первом году жизни ребенка!), вакцинации от «детских инфекций» и многое другое приводит к снижению микробной нагрузки в раннем детстве и не способствует формированию напряженного иммунитета у детей [15, 16].

В многочисленных эпидемиологических исследованиях педиатры пришли к выводу, что дети, перенесшие в раннем детстве разнообразные инфекционные заболевания, меньше подвержены аллергическим заболеваниям во взрослом возрасте. Еще 40 лет назад Gerrard отметил, что атопические заболевания являются «платой человечества за свободу от вирусных, бактериальных и глистных заболеваний» [17].

Обнаружена обратная корреляция между низкой частотой аллергических заболеваний и высоким уровнем эндотоксина в домашней пыли. Эндотоксин представляет собой липополисахарид, формирующий наружный слой мембраны клетки грамотрицательных бактерий. Высокий уровень эндотоксина отмечается в сельской местности – на фермах, где выращивают коров, лошадей и свиней. Главным источником эндотоксина являются фекалии крупных млекопитающих [18]. Сходные с эндотоксином благоприятные иммуномодулирующие эффекты обнаружены у пробиотиков.

Данные Кокрановского обзора (2013) показали, что использование пробиотиков, содержащих лакто- и бифидобактерии, у детей в постнатальном периоде в среднем снижает риск развития АтД на 30% [19, 20].

АтД был описан как аллергическое заболевание кожи, но на сегодняшний день ведущая роль аллергических реакций в иницировании АтД оспаривается и предполагается, что аллергическая перестройка организма является, скорее всего, следствием развития дерматита у лиц с атопической конституцией

Большое внимание исследователей было обращено к влиянию домашних животных на развитие АтД и других проявлений атопии у детей. Так, было отмечено, что контакты грудных детей с собаками являются защитным фактором [21]. А вот наличие кошек в семье неоднозначно сказывается на риске развития атопических заболеваний. При наличии у ребенка FLG-мутации и сопутствующего ксероза кожи, на фоне контакта ребенка с кошкой значительно возрастает вероятность развития АтД [22], а вот риск развития бронхиальной астмы снижается [23].

Диетическая теория объясняет высокую заболеваемость аллергическими заболеваниями резким увеличением в пищевом рационе современного человека «активных» пищевых добавок (красителей, консервантов, усилителей вкуса и т.д.), соединений натрия и других химических соединений, непредсказуемым образом влияющих на пищеварение, кишечную флору и обменные процессы в организме человека. Разнообразные эпидемиологические исследования доказывают взаи-

мосьвязь между питанием матери во время беременности и возникновением atopических заболеваний у детей. Так, была отмечена обратная зависимость между потреблением рыбы и рыбьего жира женщинами во время беременности и периода лактации и развитием АтД у детей [24].

Исследователи пришли к выводу, что защита кожного барьера, основанная на бережном очищении кожи малыша и применении эмолентов, – мощное средство первичной профилактики АтД, особенно у детей с наследственно обусловленным ксерозом кожи, вызванным мутациями филаггрина

В другом масштабном исследовании было выявлено, что наличие в рационе беременной женщины яблок достоверно снижает вероятность развития бронхиальной астмы у ребенка, а употребление рыбы снижает вероятность развития у ребенка АтД и поллиноза [25]. Также было отмечено, что потребление беременными женщинами в достаточном количестве цинка и витаминов Е и D уменьшает вероятность развития бронхиальной астмы и АтД у детей [26].

Большое внимание педиатры и дерматологи уделяют нормальному поступлению в организм ребенка витамина D, который влияет на экспрессию более 200 различных генов. Данный витамин оказывает иммуномодулирующее действие и влияет на дифференцировку кератиноцитов и синтез антимикробных пептидов [27]. Риск развития АтД напрямую зависит от концентрации витамина D. УФО способствует синтезу данного витамина в коже [28].

Грудное вскармливание для младенцев является защитным фактором, так как материнское молоко обеспечивает оптимальное питание для новорожденных и защиту от инфекционных агентов и аллергенов. Грудное молоко также содержит пребиотические компоненты, которые стимулируют рост полезных микроорганизмов в кишечнике ребенка [29]. Однако длительное грудное вскармливание младенцев без введения прикорма повышает риск развития АтД и астмы у детей [30, 31]. В исследованиях было отмечено, что при длительном грудном вскармливании у детей в сыворотке крови повышается уровень IgE, в отличие от малышей, которых кормили смесями на основе коровьего молока [32]. Введение прикорма детям на первом году жизни (в том числе и кисло-молочных смесей и йогуртов) является защитным фактором в развитии АтД [33, 34].

Теория загрязнения воздуха объясняет всплеск аллергических заболеваний глобальной урбанизацией, бурным развитием промышленного производства и интенсивным автомобильным движением, которые приводят к выбросу в атмосферу озона, оксидов серы и азота, а также оксида углерода, формальдегидов и т. д. Высокоактивные ультрамаленькие частицы формируют аэроаллергенную сенсибилизацию и усиливают Th2-цитокиновый ответ, а

также отвечают за многочисленные иммунологические перестройки в организме [35, 36].

Современной теорией является направление, которое оценивает роль поврежденного кожного покрова в развитии АтД, – барьерная теория. В многочисленных исследованиях последних лет была отмечена главенствующая роль поврежденного кожного барьера в инициировании АтД [37, 38]. Анатомо-функциональные нарушения кожного барьера, обусловленные генетическими нарушениями или негативным воздействием внешних факторов, способствуют проникновению аллергенов, химических и инфекционных агентов из окружающей среды. Длительный контакт с водой, неблагоприятные метеороусловия (низкая влажность, высокая температура и сухой воздух, сильный ветер, длительное пребывание на холоде, низкий уровень инсоляции и т. д.), воздействие мыла, гелей, косметических средств, детергентов и т. д., расчесы и микротрещины кожных покровов способствуют развитию ксероза кожи. Повреждения эпидермиса облегчают взаимодействие аллергенов с клетками Лангерганса и иммунными эффекторными клетками, что может привести к системной сенсибилизации и формированию аллергических реакций [38, 39].

Исследователи подтвердили взаимосвязь между уровнем жесткости воды в регионе проживания ребенка и риском развития АтД. Было отмечено, что высокие уровни содержания в воде солей кальция и магния влияют на фенотипическую экспрессию АтД у детей 3-месячного возраста как с мутациями FLG, так и без них. Повышенная жесткость воды оказывает прямое негативное влияние на целостность кожного барьера, способствуя сухости кожи и развитию дерматита. Высокие концентрации гидрокарбонатов кальция и магния в воде снижают кислотность кожных покровов. Повышение pH в роговом слое приводит к усилению активности протеазы, что, в свою очередь, ускоряет распад корнеодесмосом и синтез эпидермальных липидов, способствуя разрушению кожного барьера [40, 41].

В многочисленных эпидемиологических исследованиях педиатры пришли к выводу, что дети, перенесшие в раннем детстве разнообразные инфекционные заболевания, меньше подвержены аллергическим заболеваниям во взрослом возрасте

Исследователи пришли к выводу, что защита кожного барьера, основанная на бережном очищении кожи малыша и применении эмолентов, – мощное средство первичной профилактики АтД, особенно у детей с наследственно обусловленным ксерозом кожи, вызванным мутациями филаггрина.

Учитывая тот факт, что пик заболеваемости АтД приходится на младенческий и ранний детский возраст, профилактика заболевания должна начинаться уже в перинатальном периоде и продолжаться в течение всего детского возраста ребенка (табл.).

Таблица. Факторы, снижающие риск развития АТД у детей первых лет жизни

Климатические факторы	Проживание в странах с теплым климатом, длинный световой день, УФО, нормальная влажность воздуха
Образ жизни	Проживание в сельской местности, длительное пребывание на свежем воздухе, многодетная семья, контакт со сверстниками и домашними животными, умеренное применение бытовой химии и чистящих средств при уборке дома
Питание матери во время беременности	Потребление яблок, рыбы и витамина Д, а также продуктов, богатых цинком
Питание ребенка в младенчестве	Грудное вскармливание, раннее введение прикорма
Антибиотики	Неприменение антибактериальных препаратов у беременных женщин, а также у детей в грудной период
Купание ребенка	Ограничение применения мыла и детергентов, контроль за жесткостью воды
Пробиотики	Применение пробиотиков в новорожденном и грудном возрасте
Эмоленты	Ежедневное применение эмолентов с рождения

РОЛЬ ЛЕЧЕБНОЙ КОСМЕТИКИ В ПРОФИЛАКТИКЕ АТД У ДЕТЕЙ

В широкомасштабных рандомизированных клинических исследованиях была доказана роль использования эмолентов и ограничение применения мыла для развития АТД. Эмоленты представляют собой наружные средства, целью применения которых является увлажнение и смягчение кожных покровов, которое достигается путем снижения трансэпидермальной потери воды и насыщения кожи липидами. Применение эмолентов кожи является важным компонентом лечения АТД, благодаря которому происходит увлажнение кожи и восстановление барьерной функции кожи, что снижает воспаление и уменьшает выраженность АТД. Ежедневное применение эмолентов у новорожденных с высоким риском развития АТД в течение первого года жизни уменьшает риск развития заболевания в среднем на 30–40% [42–44]. В исследованиях было отмечено, что регулярное применение эмолентов не только защищает кожный барьер, но и восстанавливает микробиом кожи. Так, было доказано, что на фоне использования увлажняющих средств отмечается рост сапрофитной микрофлоры и уменьшается колонизация *S. aureus* на кожных покровах [45].

При выборе эмолентов для новорожденных и грудных детей предпочтение следует отдавать средствам, которые были специально разработаны для кожи маленьких детей. Косметические средства линейки Stelatopia (Mustela) были разработаны с участием дерматологов и педиатров для детей с рождения. Данная линейка создана для кожи, склонной к атопии. Все продукты Stelatopia гипоаллергенны и безопасны для детской кожи, так как содержат мини-

мальное количество ингредиентов и не включают в себя парабены, фталаты и другие химические компоненты, которые могут вызвать раздражение кожи малыша. Действующими веществами в данной линейке является комплекс запатентованных ингредиентов натурального происхождения, содержащих дистиллят масла подсолнечника и комплекс сахаров авокадо. Дистиллят масла подсолнечника содержит ненасыщенные жирные кислоты (олеиновую и линолевую кислоту), фитостерол, витамин Е. Компоненты дистиллята оказывают противовоспалительное действие и стимулируют неосинтез ключевых липидов в эпидермисе, способствуя восстановлению кожного барьера. Комплекс сахаров авокадо обладает хумикантными свойствами и способствует регенерации клеток кожи. Для ухода за кожей детей Mustela предлагает смягчающие крем и бальзам Stelatopia, которые не только увлажняют кожу, но и предотвращают инфицирование кожных покровов малышом золотистым стафилококком. В комплексной терапии АТД рекомендуется применять бальзам Stelatopia, а для первичной профилактики развития АТД и в качестве ухода за кожей новорожденных детей – смягчающий крем Stelatopia. Специальные средства для купания маленьких детей – крем и масло для ванны Stelatopia бережно очищают кожу детей и смягчают воду в ванночке. Средства для очищения кожи Stelatopia не содержат мыла, которое нарушает целостность гидролипидной пленки и ошелоачивает кожу, а также не включают в себя сульфаты, которые могут раздражать нежную кожу ребенка. Очищающий крем и масло также содержат липидные компоненты, защищающие кожные покровы при купании.

СРЕДСТВА STELATOPIA В ПРОФИЛАКТИКЕ АТД

Исследователи компании Laboratoires Expanscience оценили эффективность применения средств Stelatopia у детей первого года жизни. В течение 9 месяцев под наблюдением находились 113 новорожденных, у которых риск клинического проявления АТД составлял 50–80%, т. е. оба родителя перенесли АТД. Первая группа детей (60 детей) получала программу ухода за кожей Mustela Stelatopia (смягчающий бальзам, крем для купания или масло для ванны), а 53 ребенка не получали специфического ухода за кожей. Результаты показали, что ежедневное использование линейки средств Stelatopia один раз в день в течение 9 месяцев позволило снизить вероятность развития АТД у детей на 51%.

ВЫВОДЫ

Терапия АТД в большинстве случаев не влияет на причину, а носит патогенетический или симптоматический характер. Наиболее эффективна первичная профилактика заболевания, которую следует проводить в перинатальном и раннем младенческом периоде. Грамотный уход за кожей ребенка достоверно уменьшает риск развития АТД.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных atopическим дерматитом. РОДВК. Москва, 2015. /Federal clinical guidelines for management of patients with atopical dermatitis. RODVK. Moscow, 2015.
2. Spergel JM. From atopical dermatitis to asthma: the atopical march. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2010, 105(2): 99–106.
3. Nutten S. Atopical dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab*, 2015, 66(suppl 1): 8–16.
4. Weidinger S, Novak N. Atopical dermatitis. *Lancet*, 2016, 387(10023): 1109–22.
5. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MI. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124: 1251–1258.
6. Mallol J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A, ISAAC Phase Three Study Group: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2013, 41: 73–85.
7. Hjern A, Haglund B, Hedlin G. Ethnicity, childhood environment and atopical disorder. *Clin Exp Allergy*, 2000, 30: 521–8.
8. Waddington CH. The Epigenotype. *Endeavour*, 1942: 18–20.
9. Смирнов В.В., Леонов Г.Е. Эпигенетика: теоретические аспекты и практическое значение. *Лечащий врач*, 2016, 12: 12–18. /Smirnov VV, Leonov GE. Epigenetics: theoretical aspects and practical significance. *Lechashchiy Vrach*, 2016, 12: 12–18.
10. Amarasekera M, Prescott SL, Palmer DJ. Nutrition in early life, immune-programming and allergies: the role of epigenetics. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2013, 31(3): 175–82.
11. Элис Д., Дженовейн Т., Рейнберг Д. Эпигенетика. М.: Техносфера, 2010. / Allis D., Jenuwein T., Reinberg, D. Epigenetics. M.: Tekhnosfera, 2010.
12. Bégin P, Nadeau KC. Epigenetic regulation of asthma and allergic disease. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2014, May 28, 10 (1): 27.
13. Martínez JA, Milagro FI, Claycombe KJ, Schalinske KL. Epigenetics in Adipose Tissue, Obesity, Weight Loss, and Diabetes. *Advances in Nutrition*, 2014, Jan 1, 5 (1): 71–81.
14. Strachan DP. Allergy and family size: a riddle worth solving. *Clin Exp Allergy*, 1997, 27: 235–6.
15. Lee SY, Kwon JW, Seo JH, et al. Prevalence of atopical and allergic diseases in Korean children: associations with a farming environment and rural lifestyle. *Int Arch Allergy Immunol*, 2012, 158: 168–74.
16. Kummeling I, Stelma FF, Dagnelie PC, Snijders BE, Penders J, Huber M, Van RR, van den Brandt PA, Thijs C. Early life exposure to antibiotics and the subsequent development of eczema, wheeze, and allergic sensitization in the first 2 years of life: The KOALA Birth Cohort Study. *Pediatrics*, 2007, 119: e225–e231.
17. Gerrard JW, Geddes CA, Reggin PL, et al. Serum IgE levels in white and Métis communities in Saskatchewan. *Ann Allergy*, 1976, 37: 91–100.
18. Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U et al. Environmental Exposure to Endotoxin and Its Relation to Asthma in School-Age Children. *N Engl J Med*, 2002 September 19, 347: 869–877.
19. Pelucchi C, Chatenoud L, Turati F, Galeone C, Moja L, Bach JF, La Vecchia C: Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopical dermatitis: a meta-analysis. *Epidemiology*, 2012, 23: 402–414.
20. Osborn DA, Sinn JK: Prebiotics in infants for prevention of allergy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 3: CD006474.
21. Langan SM, Flohr C, Williams HC. The role of furry pets in eczema: a systematic review. *Arch Dermatol*, 2007, 143: 1570–1577.
22. Pelucchi C, Galeone C, Bach JF, La Vecchia C, Chatenoud L. Pet exposure and risk of atopical dermatitis at the pediatric age: a meta-analysis of birth cohort studies. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132: 616–622.
23. Gaffin JM, Spergel M, Boguniewicz M, Eichenfield LF, Paller AS, Fowler JF, Dinulos JG, Tilles SA. Effect of cat and daycare exposures on the risk of asthma in children with atopical dermatitis. *Allergy Asthma Proc*, 2012 May-Jun, 33(3): 282–288.
24. Kremmyda LS, Vlachava M, Noakes PS, Diaper ND, Miles EA, Calder PC. Atopy Risk in Infants and Children in Relation to Early Exposure to Fish, Oily Fish, or Long-Chain Omega # Fatty Acids: A Systematic Review. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2011, 41(1): 36–66.
25. Willers SM, Devereux G, Craig LCA, McNeill G, Wijga AH, Abou El-Magd W, Turner SW, Helms PJ, Seaton A. Maternal food consumption during pregnancy and asthma, respiratory and atopical symptoms in 5-year-old children. *Thorax*, 2007 Sep, 62(9): 773–779.
26. Beckhaus AA, Garcia-Marcos L, Forno E, Pacheco-Gonzalez RM, Celedón JC, Castro-Rodriguez JA. Maternal nutrition during pregnancy and risk of asthma, wheeze, and atopical diseases during childhood: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*, 2015 Dec, 70(12): 1588–604.
27. Kim G, Bae JH. Vitamin D and atopical dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*, 2016 Sep, 32(9): 913–20.
28. Mutgi K, Koo J. Update on the Role of systemic vitamin D in atopical dermatitis. *Pediatr Dermatol*, 2013, 30: 303–307.
29. Gronlund MM, Gueimonde M, Laitinen K, Kociubinski G, Gronroos T, Salminen S, Isolauri E. Maternal breast-milk and intestinal bifidobacteria guide the compositional development of the Bifidobacterium microbiota in infants at risk of allergic disease. *Clin Exp Allergy*, 2007, 37: 1764–1772.
30. Bergmann RL, Diepgen TL, Kuss O, Bergmann KE, Kujat J, Dudenhausen JW, Wahn U. Breastfeeding duration is a risk factor for atopical eczema. *Clin Exp Allergy*, 2002, 32: 205–209.
31. Sandini U, Kukkonen AK, Poussa T, Sandini L, Savilahti E, Kuitunen M. Protective and risk factors for allergic diseases in high-risk children at the ages of two and five years. *Int Arch Allergy Immunol*, 2011, 1566 339–348.
32. Juto P, Björkstén B. Serum IgE in infants and influence of type of feeding. *Clin Allergy*, 1980, 10: 593–600.
33. Roduit C, Frei R, Loss G, Buchele G, Weber J, Depner M, Loeliger S, Dalphin ML, Roponen M, Hyvarinen A, Riedler J, Dalphin JC, Pekkanen J, von Mutius E, Braun-Fahrlander C, Lauener R: Development of atopical dermatitis according to age of onset and association with early-life exposures. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 130: 130–136.
34. Nwaru BI, Takkinen HM, Niemela O, Kaila M, Erkkola M, Ahonen S, Tuomi H, Haapala AM, Kenward MG, Pekkanen J et al. Introduction of complementary foods in infancy and atopical sensitization at the age of 5 years: Timing and food diversity in a Finnish birth cohort. *Allergy*, 2013, 68: 507–516.
35. Kim BJ, Hong SJ. Ambient air pollution and allergic diseases in children. *Korean J Pediatr*, 2012, 55: 185–92.
36. Takizawa H. Impact of air pollution on allergic diseases. *Korean J Intern Med*, 2011, 26: 262–73.
37. Bieber T. Atopical dermatitis. *N Engl J Med*, 2008, 358: 1483–94.
38. Тамразова О.Б., Молочков А.В. Ксероз кожи – основной патогенетический фактор развития atopического дерматита. *Consilium Medicum. Дерматовенерология*, 2014, 4: 48–54. / Tamrazova OB, Molochkov AV. Xeroderma: the main pathogenetic factor in atopical dermatitis. *Consilium Medicum. Dermatovenerologiya*, 2014, 4: 48–54.
39. Silverberg JI, Hanifin J, Simpson EL. Climatic factors are associated with childhood eczema prevalence in US. *J Invest Dermatol*, 2013 Jul, 133(7): 1752–1759.
40. Danby S and Cork MJ. The skin barrier in atopical dermatitis. In: A. Irvine, P. Hoeger, A. Yan (Eds.) Harper's textbook of pediatric dermatology. Blackwell Publishing, Hoboken (NJ), 2011.
41. Perkin MR, Craven J, Logan K, Strachan D, Marrs T, BM BS, Radulovic S, Campbell LE, MacCallum StF, McLean WHI, Lack G, Flohr C. Association between domestic water hardness, chlorine, and atopical dermatitis risk in early life: A population-based cross-sectional study. *J Clin Al Immunol*, 2016, 138(2): 509–516.
42. Horimukai K, Morita K, Narita M et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopical dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134: 824–830.
43. Leitch CS, Chu R, Ray R, Holme SA. Preventing atopical eczema from birth using emollients. *J Allergy Clin Immunology*, 2015, 135(Issue 6): 1663–1664.
44. Glatz M, Jo J-H, Kennedy EA, Polley EC, Segre JA, Simpson EL, Kong HH. Emollient use alters skin barrier and microbes in infants at risk for developing atopical dermatitis. *PLoS one*, 2018, 13(2): e0192443.
45. Inoue Y, Nakagawara R, Kambara T, Tanaka K, Seki K, Enomoto H, et al. Prevalence of atopical dermatitis in Japanese infants treated with moisturizer since birth and its relation to FLG mutations. *European journal of dermatology: EJD*, 2013, 23(2): 288–9. PMID: 23518593.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Тамразова Ольга Борисовна – д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки РФ, Москва

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ: СОВРЕМЕННАЯ ОЦЕНКА МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫХ АСПЕКТОВ И СПОСОБОВ ЛЕЧЕНИЯ

ИНТРАНАЗАЛЬНЫЕ КОРТИКОСТЕРОИДЫ В ЛЕЧЕНИИ РИНИТОВ

В статье представлены вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения аллергического ринита. Рассмотрены различные виды неаллергического ринита, взаимосвязь аллергического ринита и полипозного риносинусита, эозинофильного неаллергического ринита, медикаментозного ринита. Подробно рассмотрена ведущая роль топических глюкокортикостероидов в терапии ринита, в том числе неаллергического.

Ключевые слова: аллергический ринит, полипозный риносинусит, медикаментозный ринит, топические глюкокортикостероиды, флутиказона пропионат.

S.V. TSAREV, National Research Center Institute of Immunology, Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow
ALLERGIC RHINITIS: CURRENT ASSESSMENT OF MEDICAL AND SOCIAL ASPECTS AND METHODS OF TREATMENT. INTRANASAL CORTICOSTEROIDS IN THE TREATMENT OF RHINITIS

The article presents the issues of epidemiology, pathogenesis and treatment of allergic rhinitis. It describes the various types of nonallergic rhinitis, the relationship of allergic rhinitis and rhinosinusitis polyposa, eosinophilic nonallergic rhinitis, and rhinitis medicamentosa. The leading role of topical glucocorticosteroids in the therapy of rhinitis including non-allergic is considered in detail.

Keywords: allergic rhinitis, rhinosinusitis polyposa, rhinitis medicamentosa, topical glucocorticosteroids, fluticasone propionate.

Влияние аллергического ринита (АР) на здоровье и экономические последствия этого заболевания исторически сильно недооценены. Из-за неопасного для жизни характера симптомов болезнь долгое время считалась тривиальной, однако в последние десятилетия АР признан серьезной проблемой. По данным Всемирной аллергологической организации (BAO), АР в мире страдает более 400 млн человек [1].

Среди всех аллергических заболеваний АР встречается наиболее часто. В Соединенных Штатах он выявляется у 10–30% взрослого населения, а среди детей его распространенность достигает 40%, что делает его пятым из наиболее распространенных хронических заболеваний. Европейский эпидемиологический анализ последних лет показывает, что распространенность АР составляет 15,1–37,8% у подростков в возрасте от 12 до 15 лет [2, 3]. Существует также доказательство того, что распространенность в этой возрастной группе увеличивается [4]. Вероятность возникновения сезонного риноконъюнктивита в течение первых 10 лет жизни составляет около 15% [5, 6]. И при сохранении тенденции ежегодного роста заболеваемости АР в Европе в ближайшей перспективе на 1 ребенка без АР будут приходиться 3 ребенка с этим заболеванием [7].

Рост заболеваемости АР наблюдается во всем мире. Эпидемиологические исследования, проведенные в России, показывают, что заболеваемость сезонным АР в 1990 г. составила 89,6 пациента на 100 тыс. населения, в 1999 г. – 147,7 на 100 тыс. [8]. Данные Департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здра-

воохранения Минздрава России и ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России показывают в 2013 г. общую заболеваемость поллинозом 216,1 на 100 тыс. населения России.

В США прямые медицинские расходы из-за АР возросли с 6,1 млрд долл. в 2000 г. до 11,2 млрд в 2005 г., а в 2010 г. по поводу АР было совершено около 16 млн визитов к врачу и израсходовано около 17,5 млрд долл. [9]. В Европе общие ежегодные затраты на лечение АР составляют 1,3 млрд евро в год в Швеции, от 9,4 млрд до 9,9 млрд евро в Германии, Франции и Великобритании [10]. При этом расчетное снижение производительности труда в размере 600 долл. США на одного работника – пациента с АР в год больше, чем при сахарном диабете, ишемической болезни сердца и бронхиальной астме, т. е. помимо затрат на лечение АР приводит к дополнительному экономическому бремени. Большая часть этого бремени связана с косвенными издержками, в т. ч. в результате высокого уровня абсентизма [11]. Выраженное снижение продуктивности труда отмечается у 52% больных. Затраты возрастают при более тяжелых симптомах ринита [1].

Таким образом, «стоимость» АР огромна. Но еще более важно многогранное влияние АР на здоровье и качество жизни человека, эмоциональное благополучие, работоспособность [12, 13].

Типичные симптомы АР включают ринорею, зуд, чихание, заложенность носа, а также часто встречающиеся экстраназальные симптомы: аллергический конъюнктивит, зуд ушей и неба. Кроме того, уже достаточно хорошо изучена связь АР и бронхиальной астмы (БА) [14]. При неудачной

курации ринита возможно развитие вторичных осложнений, таких как острый или хронический синусит, дисфункция евстахиевой трубы, отит. Эти нарушения, в свою очередь, могут привести к задержке речи у детей и, в редких случаях, к постоянному снижению слуха. У детей ринит может также способствовать черепно-лицевой аномалии.

Типичные симптомы АР включают ринорею, зуд, чихание, заложенность носа, а также часто встречающиеся экстраназальные симптомы: аллергический конъюнктивит, зуд ушей и неба. Кроме того, уже достаточно хорошо изучена связь АР и бронхиальной астмы

И если непосредственные симптомы АР всегда в фокусе врачебного внимания, то психологические и психосоциальные аспекты часто упускаются из виду. Стандартизированная оценка качества жизни показывает отрицательное влияние АР на повседневную жизнь у 62% пациентов. Около 80% пациентов сообщают о сонливости и, следовательно, повышенной утомляемости в дневное время, снижении когнитивного функционирования, сексуальной активности [1]. Это приводит к негативным последствиям для семейной, социальной жизни, уменьшает интеллектуальные возможности [15, 16]. Последствия АР могут быть особенно значимыми у подростков, зависящих от оценки окружающих, склонных к преувеличенно негативным оценкам даже небольших дефектов своего здоровья. АР у подростков может быть фактором, влияющим на обучение и дальнейший карьерный рост.

Влияние ринита на качество жизни в некоторых случаях может быть существеннее влияния БА [17].

В основе лечения АР лежит устранение контакта с источником болезни – причинно-значимым аллергеном. Когда элиминационные мероприятия можно провести в полном объеме (например, исключив контакт с домашним животным при эпидермальной аллергии), то этого может быть достаточно для исчезновения симптомов ринита. Однако в клинической практике такая ситуация встречается нечасто: во-первых, из-за того, что изолированная аллергия к одному конкретному аллергену бывает достаточно редкой; во-вторых, полностью исключить контакт с аллергеном, как правило, бывает невозможно. Наконец, пациенты часто не желают выполнять необходимые элиминационные мероприятия [18].

В таких случаях возникает необходимость проведения аллерген-специфической иммунотерапии (при отсутствии противопоказаний и под наблюдением аллерголога) и медикаментозного лечения.

В практической деятельности основным и наиболее эффективным лекарственным средством являются интраназальные (или топические) глюкокортикостероиды (тГКС). В то же время международные и отечественные стандарты лечения АР предполагают возможность использования различных групп препаратов [19]. Это:

1. Антигистаминные средства местного и системного действия. Эти препараты оказывают влияние на рино-

рею, чихание, зуд при нетяжелых формах АР, при заложенности носа – малоэффективны.

2. Стабилизаторы мембран тучных клеток: кромоны или кромогликаты – препараты кромоглициевой кислоты (для местного применения). В основном действие можно наблюдать при легкой степени АР. Для достижения эффекта необходим многократный (4 р/сут) прием препарата. К этой же группе относится кетотифен, обладающий, помимо стабилизирующего действия на мембраны тучных клеток, некоторой антигистаминной активностью. Применение кетотифена обычно ограничено легкой степенью АР и наличием выраженного седативного эффекта (проявляющегося сонливостью, заторможенностью), а также несколько реже встречающейся прибавкой в весе вследствие стимуляции аппетита.
3. Антилейкотриеновые препараты системного действия. Клинические исследования показывают, что данные препараты по эффективности превосходят плацебо, но уступают антигистаминным средствам и тГКС.
4. Глюкокортикостероиды:
 - топические (интраназальные),
 - системного действия.
5. Деконгестанты местного и системного действия. Сосудосуживающие препараты являются симптоматическими средствами, используемыми для восстановления носового дыхания. Их применение должно быть ограничено коротким периодом из-за серьезных побочных эффектов – тахифилаксии и развития медикаментозного ринита.
6. Антихолинергические средства: ипратропия бромид. Влияет только на ринорею, не помогает при заложенности носа и постназальном затеке. В связи с этим его роль в лечении АР незначительна.
7. Барьерные методы лечения: создание барьера на слизистой оболочке носа, препятствующего контакту аллергена и слизистой оболочки, с помощью специальных интраназальных дозированных спреев. Этот метод лечения в большинстве случаев имеет вспомогательное значение.

В основе лечения АР лежит устранение контакта с источником болезни – причинно-значимым аллергеном. Когда элиминационные мероприятия можно провести в полном объеме (например, исключив контакт с домашним животным при эпидермальной аллергии), то этого может быть достаточно для исчезновения симптомов ринита

Общепризнанным является тот факт, что самыми эффективными средствами лечения АР являются тГКС. Они имеют преимущество и перед антигистаминными средствами, и перед антилейкотриеновыми препаратами [14]. Современные препараты в терапевтических дозах хорошо переносятся пациентами, не оказывают системного кортикостероидного воздействия, обладают минимальными местными побочными эффектами. Одним из

наиболее эффективных и безопасных современных средств является Фликсоназе (флутиказона пропионат) (производитель – Glaxo Wellcome S.A.).

Эффективность ГКС объясняется их мощным противовоспалительным эффектом. Они подавляют активность всех клеток, участвующих в воспалительном процессе, вызывают апоптоз незрелых лимфоцитов и эозинофилов, что приводит к снижению эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки [20]. Они также уменьшают количество гистаминсодержащих тучных клеток в слизистой оболочке носа, что уменьшает носовой зуд и чихание.

При применении разных методов оценки сродства к рецепторам тГКС располагались в следующей последовательности: флутиказона пропионат > мометазона фуроат > будесонид > флунизолид > триамцинолона ацетонид [21], или мометазона фуроат > флутиказона пропионат > триамцинолона ацетонид > будесонид > дексаметазон [22].

Наиболее высокой липофильностью обладают мометазона фуроат и флутиказона пропионат, что обуславливает их лучшее проникновение в ткани носа и пазух и больший объем распределения в них [23]. Липофильные препараты также могут создавать в тканях депо, из которого медленно высвобождается активное вещество, что приводит к увеличению продолжительности их действия.

Эффективность ГКС объясняется их мощным противовоспалительным эффектом. Они подавляют активность всех клеток, участвующих в воспалительном процессе, вызывают апоптоз незрелых лимфоцитов и эозинофилов, что приводит к снижению эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки

ГКС оказывают угнетающее действие на секрецию желез слизистой оболочки и экстравазацию плазмы, а также уменьшают чувствительность рецепторов слизистой оболочки носа к гистамину и механическим раздражителям, что приводит к снижению неспецифической назальной гиперреактивности. Это важно, т. к. для АР характерно минимальное персистирующее воспаление, способствующее возникновению назальной гиперреактивности и предрасполагающее к развитию коморбидности [24]. Для пациентов с АР характерны жалобы на частые простудные заболевания, которые могут быть проявлениями как собственно АР, так и ОРВИ. В последнем случае респираторные инфекции обычно являются следствием не снижения иммунного ответа, а минимального персистирующего воспаления. И в обоих случаях показано применение тГКС.

По способности влиять на аллергию и аллергическое воспаление с ГКС не могут сравниться никакие другие препараты, используемые в лечении АР. Соответственно, снижение активности или полная ликвидация аллергического воспаления приводит к уменьшению или полному исчезновению симптомов АР. Один из основных симптомов заболевания – это хроническая заложенность носа. Лечение заложенности антигистаминными средствами,

кромогликатами, антилейкотриеновыми препаратами по эффективности значительно уступает лечению тГКС. Кроме тГКС, на заложенность носа хорошо влияют и деконгестанты. Однако эти симптоматические средства никак не влияют на аллергическое воспаление, а их применение более 5–7 дней, как правило, приводит к значительному снижению эффективности и развитию зависимости (медикаментозный ринит). Развивающийся синдром рикошета (rebound-syndrome) проявляется снижением чувствительности рецепторов к эндогенному норадреналину и сосудосуживающим средствам, что требует их повторного приема и повышения дозы, а это приводит к прогрессированию сухости, жжения, снижению защитных функций носа, повышению кровоточивости слизистой оболочки [25].

Такой синдром рикошета не возникает при применении Фликсоназе и других тГКС. Они используются и в процессе ухода от медикаментозной зависимости при длительном применении сосудосуживающих средств. В то же время деконгестанты могут быть использованы в случае полной блокады носового дыхания на короткий период – за несколько минут до интраназального введения ГКС.

АР в большинстве случаев сопровождается глазными симптомами, а при поллинозе аллергический конъюнктивит сопровождает ринит практически в 100% случаев. Интраназальное введение ГКС, в отличие от других интраназальных средств, оказывает влияние и на симптомы конъюнктивита.

Клинические наблюдения, начиная с 1960-х гг., показали, что существует связь между АР и БА. АР выявляется у подавляющего большинства больных БА. С другой стороны, около 40% больных АР страдают БА. В определенном смысле АР и БА являются единым заболеванием, что отражено в международном согласительном документе Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) – «Аллергический ринит и его влияние на астму», 2008–2010 гг. [7]. В настоящее время известно, что тГКС эффективны не только в лечении АР, но и улучшают симптомы БА, снижают гиперреактивность бронхов. Соответственно, применение Фликсоназе при АР может предотвратить возникновение БА, а при уже существующей БА позволяет лучше ее контролировать.

Еще одна сочетающаяся с АР патология – полипозный риносинусит (ПРС). Частота встречаемости ПРС у больных АР превышает частоту полипов околоносовых пазух в популяции [26]. Образование полипов, согласно иммунологической гипотезе, происходит вследствие иммунного ответа при воздействии на слизистую оболочку триггерных агентов: респираторных вирусов, плесневых грибов, биопленок, состоящих из кокковой флоры и включений грибов [27]. Результатом является развитие персистирующего эозинофильного воспаления, приводящего к ремоделированию слизистой оболочки и пролиферативному полипозному процессу. ПРС является прямым показанием к применению интраназального флутиказона. Показано, что тГКС подавляют рост полипозной ткани в носу и индуцируют ее регрессию [28]. Высокая эффективность тГКС связана с тем, что основные воспалительные клетки при любом ПРС (даже при отсутствии атопии) – это эозинофилы.

Эффективность тГКС при ПРС (а также при остром синусите) основана на высшем уровне доказательности. В последней версии европейских рекомендаций указано, что у тГКС не только высший уровень доказательств – Ia, но и высшая сила рекомендаций – А (рекомендация основывается непосредственно на доказательствах I уровня) [27]. Причем с точки зрения доказательной медицины эти рекомендации более обоснованы, чем для большинства других лекарственных средств, применяемых для лечения риносинуситов [29].

Как известно, ринит может быть не только аллергическим или инфекционным. И такие неаллергические риниты, не вызванные ОРВИ, также являются причиной обращения к врачу. Пероральные антигистаминные препараты малоэффективны при лечении неаллергического ринита, т. к. гистамин редко участвует в развитии такого ринита, и из-за отсутствия противоотечных свойств у антигистаминных препаратов. При некоторых вариантах неаллергического ринита эффективны тГКС. Однако в случае неаллергического ринита всегда необходимо учитывать конкретный диагноз и лечить «не болезнь, а больного».

Отличить АР от других неинфекционных ринитов не всегда просто. Кроме того, возможно сочетание различных видов ринита. Так, анализ историй болезни пациентов с ПРС, перенесших эндоскопические операции на околоносовых пазухах, показывает, что 24% больных имели предшествующий диагноз АР [30]. В качестве примера гиподиагностики могут служить данные обследования больных с вазомоторным ринитом и искривлением перегородки носа: из всех больных, направленных на септопластику и имеющих АР, этот диагноз был отражен в медицинской документации лишь у 18,1% пациентов [31].

В последние годы отмечается более частое сочетание аллергического и неаллергического ринита. Среди пациентов с неинфекционным ринитом у 43% зарегистрирован АР, у 23% – неаллергический ринит, в 34% случаев – смешанный [32].

АР в большинстве случаев сопровождается глазными симптомами, а при поллинозе аллергический конъюнктивит сопровождает ринит практически в 100% случаев. Интраназальное введение ГКС, в отличие от других интраназальных средств, оказывает влияние и на симптомы конъюнктивита

Выделяют 8 основных вариантов неаллергического ринита:

- неаллергическая ринопатия (ранее обозначаемая как вазомоторный ринит). Она может развиваться в том числе на фоне анатомических дефектов (искривление носовой перегородки и др.), дисфункции вегетативной нервной системы, в сочетании с АР, ПРС;
- неаллергический эозинофильный ринит (неаллергический ринит с эозинофильным синдромом (NARES)). Симптоматикой очень напоминает АР; в риноцитограмме об-

наруживается тотальное преобладание эозинофилов, однако аллергию выявить не удается;

- атрофический ринит;
- старческий ринит;
- вкусовой (или ароматический) ринит;
- лекарственно-индуцированный (медикаментозный) ринит. Наиболее часто он возникает на фоне приема деконгестантов, возможен при приеме гипотензивных препаратов (ингибиторов АПФ, β -блокаторов, резерпина, метилдопы), ацетилсалициловой кислоты и других нестероидных противовоспалительных препаратов, противозачаточных препаратов (в этом случае ринит можно отнести к гормонально-индуцированным), при вдыхании кокаина;
- гормонально-индуцированный ринит. Симптомы ринита появляются в период эндокринного дисбаланса: половых гормонов (эстрогенного в первую очередь) в период беременности, менструации, полового созревания, на фоне приема эстрогенных препаратов; при акромегалии (гипертрофия слизистой оболочки при повышенной продукции гормона роста), снижении продукции тиреоидных гормонов (как симптом гипотиреоза).

Отдельно выделяют:

- профессиональный ринит, который может быть как аллергическим, так и неаллергическим (вазомоторным, в частности);
- ликворею – утечку цереброспинальной жидкости. Это редкое состояние, связанное с дефицитом костной ткани, отделяющей нос от головного мозга. Отмечается при повреждении костей черепа в области передней черепной ямки, в решетчатой пазухе.

Триггерами неаллергического ринита могут быть холодный воздух, изменения климата (температуры, влажности и атмосферного давления), резкие запахи (парфюмерные, пищевые, ароматы цветов, химические запахи), табачный дым, изменения в уровнях половых гормонов, различные поллютанты (например, летучие органические вещества), физическая нагрузка, употребление алкоголя.

Применение тГКС показано при вазомоторном рините, особенно при его возникновении на фоне полипозного процесса (см. выше) или АР; при АР с локальной продукцией IgE. В этом случае специфические IgE в сыворотке крови или при кожном тестировании (фиксированные в коже) не выявляются, аллергия остается не диагностированной, а тГКС так же эффективны, как и при АР.

Такая нозологическая единица, как неаллергический эозинофильный ринит – еще одно прямое показание для применения тГКС. Более того, эти препараты являются основным, если не единственным на сегодня, способом лечения патологии. В большинстве случаев профессионального ринита также эффективно применение тГКС.

Параллельное использование тГКС может предотвратить проблему медикаментозного ринита [33]. Более того, у пациентов с АР и сформировавшейся зависимостью от сосудосуживающих средств главный способ разорвать этот порочный круг – это полный отказ от использования деконгестантов с параллельным длительным ежедневным приемом тГКС.

Побочные эффекты кортикостероидной терапии напрямую зависят от системной биодоступности ГКС. Именно по пути снижения этого показателя шло совершенствование ГКС-терапии АР. Современные ГКС обладают низкой биодоступностью и, соответственно, минимальными побочными эффектами. Из нежелательных явлений при продолжительном применении отмечаются местные реакции: сухость полости носа и кровоточивость в связи с угнетением продукции слизи в носу.

У взрослых и детей от 12 лет Фликсоназе применяется по 2 дозы в каждую половину носа 1 р/сут; после достижения эффекта доза может быть уменьшена до одной в каждую половину носа. Дети от 4 до 12 лет используют 1 дозу в каждую половину носа 1 р/сут. В 1 дозе содержится 50 мкг флутиказона пропионата. При интраназальном введении не отмечается сколько-нибудь выраженного системно-

го действия и угнетения гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы. Тем не менее беременным и кормящим женщинам препарат Фликсоназе можно назначать только в том случае, когда ожидаемая польза для пациентки превышает любой возможный риск для плода или ребенка.

В перспективе в клиническую практику лечения аллергии и АР, а также ПРС должны войти антицитокиновые препараты, однако в настоящее время они находятся в стадии разработки. Нет средств биологической терапии, например, для лечения полипоза, официально одобренных для широкого применения [34]. Таким образом, ГКС на сегодня являются ведущей группой лекарственных средств, используемых при АР.



Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. <http://www.worldallergy.org/wao-white-book-on-allergy>.
2. Polš DHJ, Wartna JB, Moed H, van Alphen EI, Bohnen AM, Bindels PJ. Atopic dermatitis, asthma and allergic rhinitis in general practice and the open population: a systematic review. *Scand J Prim Health Care*, 2016, 34: 143-150.
3. Hill DA, Grundmeier RW, Ram G, Spergel JM. The epidemiologic characteristics of health-care provider-diagnosed eczema, asthma, allergic rhinitis, and food allergy in children: retrospective cohort study. *BMC Pediatr*, 2016, 16: 133.
4. Kim JL, Brisman JAL, Aberg MA, Forslund HB, Winkvist A, Torén K. Trends in the prevalence of asthma, rhinitis and eczema in 15 year old adolescents over an 8 year period. *Respir Med*, 2014, 108: 701-708.
5. Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM et al. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131: 805-812.
6. Hatzler L, Panetta V, Lau S, Wagner P, Bergmann RL, Illi S et al. Molecular spreading and predictive value of preclinical IgE response to Phleum pratense in children with hay fever. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 130: 894-901.
7. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*, 2008, 63: 8-160.
8. Борова А.В., Ильина Н.И., Лусс Л.В. Тенденции в изучении эпидемиологии аллергических заболеваний в России за последние 10 лет. *Российский аллергологический журнал*, 2008, 6: 3-14. /Bogova AV, Ilina NI, Lousse LV. Trends in the study of epidemiology of allergic diseases in Russia over the past 10 years. *Rossiyskiy Allergologicheskii Zhurnal*, 2008, 6: 3-14.
9. Lindner M. When allergies attack. *Fortune*, 2010, 162(2): 14.
10. Cardell L-O, Olsson P, Andersson M, Welin KO, Svensson J, Tennvall GR et al. TOTAL: high cost of allergic rhinitis – a national Swedish population-based questionnaire study. *NPI Prim Care Respir Med*, 2016, 26: 15082.
11. Linneberg A, Dam Petersen K, Hahn-Petersen J, Hammerby E, Serup-Hansen N, Boxall N. Burden of allergic respiratory disease: a systematic review. *Clin Mol Allergy*, 2016, 14: 12.
12. Canonica GW, Mullol J, Pradaliere A, Didier A. Patient perceptions of allergic rhinitis and quality of life: findings from a survey conducted in Europe and the United States. *World Allergy Organ J*, 2008, 1: 138-144.
13. Meltzer EO, Gross GN, Katial R, Storms WW. Allergic rhinitis substantially impacts patient quality of life: findings from the Nasal Allergy Survey Assessing Limitations. *J Fam Pract*, 2012, 61: 5-10.
14. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines – 2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140: 950-958.
15. Poddighe D, Gelardi M, Licari A, del Giudice M M, Marseglia GL. Non-allergic rhinitis in children: Epidemiological aspects, pathological features, diagnostic methodology and clinical management. *World J Methodol*, 2016, 6: 200-213.
16. Vandenplas O, Vinnikov D, Blanc PD, Agache I, Bachert C, Bewick M et al. Impact of Rhinitis on Work Productivity: A Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2017, 6: 1274-1286.
17. Leynaert B, Neukirch C, Liard R, Bousquet J, Neukirch F. Quality of life in allergic rhinitis and asthma. A population-based study of young adults. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162: 1391-1396.
18. Schatz M, Zeiger RS. Telephone-based environmental control interventions in asthmatic patients: what are patients willing to do? *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2012, 109: 99-102.
19. Braid F, Arcadipane F, Marugo F, Hayashi M, Pawankar R. Allergic rhinitis: current options and future perspectives. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2014, 2: 168-176.
20. Suzaki H. Action mechanisms of glucocorticoids on rhinosinusitis. *Asian Rhinology Journal*, 2013, 1: 3-13.
21. Johnson M. Development of fluticasone propionate and comparison with other inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*, 1998, 101: 434-439.
22. Smith CL, Kreutner W. In vitro glucocorticoid receptor binding and transcriptional activation by topically active glucocorticoids. *Arzneimittelforschung*, 1998, 48: 956-960.
23. Demoly P. Safety of intranasal corticosteroids in acute rhinosinusitis. *Am J Otolaryngol*, 2008, 29: 403-413.
24. Canonica GW, Compalati E. Minimal persistent inflammation in allergic rhinitis: implications for current treatment strategies. *Clin Exp Immunol*, 2009, 158(3): 260-271.
25. Kaliner MA. Nonallergic rhinopathy (formerly known as vasomotor rhinitis). *Immunol Allergy Clin North Am*, 2011, 31: 441-455.
26. Kern R. Allergy: a constant factor in the etiology of so-called mucous nasal polyps. *J Allergy*, 1993, 4: 483.
27. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinol. Suppl*, 2012, 50: 1-298.
28. Suzaki H. Action mechanisms of glucocorticoids on rhinosinusitis. *Asian Rhinology Journal*, 2013, 1: 3-13.
29. Potter PC, Pawankar R. Indications, efficacy, and safety of intranasal corticosteroids in rhinosinusitis. *World Allergy Organ J*, 2012, 5: 14-17.
30. Ahmadiashar A, Farjd HR, Moezzi F, Mousavinasab N. Nasal polyposis in patients with asthma and allergic rhinitis. *J Laryngol Otol*, 2012, 126: 780-783.
31. Польшер С.А., Козаренко Е.А., Шевцов Е.А. Целесообразность и место риносептопластики в комплексном лечении аллергического ринита и бронхиальной астмы. *Цитокины и воспаление*, 2012, 12(3): 130-132. /Polner SA, Kozarenko EA, Shevtsov EA. Expediency and the role of rhinoseptoplasty in the complex treatment of allergic rhinitis and bronchial asthma. *Tsitokiny i Vospalenie*, 2012, 12 (3): 130-132.
32. Canonica GW, Bousquet J, Mullol J, Scadding GK, Virchow JC. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe. *Allergy*, 2007, 62: 17-25.
33. Hellings PW, Klimek L, Cingi C, Agache I, Akdis C, Bachert C et al. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*, 2017, 72: 1657-1665.
34. Saco TV, Pepper A, Casale TB. Uses of biologics in allergic diseases: What to choose and when. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2018, 120: 357-366.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Царев Сергей Владимирович – д.м.н., врач поликлинического отделения №1 ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Т.Н. СУРОВЕНКО¹, Е.Ф. ГЛУШКОВА²¹ ФГОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», Владивосток² ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России, Москва

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

В настоящей статье обсуждаются вопросы клинической диагностики и особенности течения бронхиальной астмы у детей, определение степени тяжести и поэтапной терапии соответственно тяжести бронхиальной астмы согласно обновленным рекомендациям (GINA-2018). Особое внимание уделено возможности улучшения контроля астмы с помощью М-холинолитического препарата длительного действия тиотропия, представленного в виде ингаляционной формы Респимат и зарегистрированного в РФ для лечения БА у детей среднетяжелого и тяжелого течения с 6 лет. Применение тиотропия Респимат при недостаточном контроле БА у детей позволяет улучшить функцию дыхания и добиться контроля над заболеванием.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, тяжесть астмы, тиотропий.

T.N. SUROVENKO¹, E.F. GLUSHKOVA²¹ Pacific state medical university,² NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow.

NEW POSSIBILITIES FOR ASTHMA THERAPY IN CHILDREN

This article discusses issues of clinical diagnosis and course of bronchial asthma in children. We discuss assessment of asthma severity and, accordingly, the extent of the step-by-step therapy according to updated recommendations (GINA 2018). Particular attention is paid to the possibility of improving the control of asthma with the help of the M-cholinolytic drug of long-acting tiotropium bromide, presented as a special inhalation form of tiotropium Rspimat and registered in the Russian Federation for treatment of asthma in children of moderate and severe course from 6 years of age. Application tiotropium Rspimat in children with insufficient control of asthma allows to improve lung function and asthma control.

Keywords: bronchial asthma, children, severity of asthma, tiotropium bromide.

ОСОБЕННОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Бронхиальная астма (БА) является хроническим воспалительным заболеванием дыхательных путей, которое имеет высокую распространенность в детской популяции как в России, так и в других странах мира. БА является потенциально опасным заболеванием, которое снижает качество жизни пациентов, концентрацию внимания и обучаемость, толерантность к нагрузке и влияет на психоэмоциональный статус ребенка. Доказано, что отсутствие должного контроля БА у детей приводит к неблагоприятному течению заболевания во взрослом возрасте [1].

В настоящее время около 300 млн пациентов во всем мире страдают БА [2, 3]. По данным эпидемиологических исследований, распространенность БА в России среди взрослого населения составляет 6,9% [4], а среди детей и подростков – около 10% [5].

БА гетерогенна как по патогенезу, так и по клиническому течению. У детей, в отличие от взрослых, преобладает патогенетический вариант, связанный с формированием иммунологических реакций по Th2-типу, – аллергическая астма. Обострения БА у детей часто связаны не только с воздействием аллергена, но и с вирусной инфекцией (вирус-индуцированная астма), а также с физической нагрузкой (астма, связанная с физической нагрузкой). При БА у детей чаще, чем у взрослых, встречаются другие аллергические заболевания: аллергический ринит, atopический дерматит, пищевая аллергия. В последние

десятилетия все чаще у детей БА протекает на фоне ожирения и гастроэзофагеального рефлюкса. Сопутствующая патология может отягощать течение БА и требовать коррекции лечения.

Для пациентов с БА, находящихся в состоянии полного контроля над симптомами заболевания, остается актуальной проблема сохраняющейся гиперреактивности бронхов. Это обуславливает склонность бронхов к спазму, отеку, гиперсекреции слизи и дискрийии. В основном это обусловлено действием биологически активных веществ (гистамина, ацетилхолина, серотонина, лейкотриенов, простагландинов, тромбоксанов, эозинофильного хемотаксического фактора, фактора активации тромбоцитов и др.), которые высвобождаются при межклеточных взаимодействиях в процессе аллергического и неаллергического воспаления [6].

КЛАССИФИКАЦИЯ БА У ДЕТЕЙ

Согласно Клиническим рекомендациям МЗ РФ «Бронхиальная астма у детей» (пересмотр 2017 г.) выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую БА. Оценить течение БА можно ретроспективно исходя из объема терапии, обеспечивающей контроль над симптомами и отсутствие обострений. Возможна также оценка тяжести БА до начала терапии, исходя из количества и тяжести симптомов БА. Под влиянием лечения степень тяжести БА может меняться [6, 7].

Легкая БА диагностируется у пациентов, состояние которых хорошо контролируется применением лекарственной терапии 1–2-й ступени. Среднетяжелая БА контролируется препаратами 3-й ступени. Тяжелая БА может быть констатирована у пациентов, которым для контроля симптомов требуется терапия 4–5-й ступеней либо у кого БА носит неконтролируемый характер, несмотря на адекватно назначенную терапию.

Достижение контроля – основная цель лечения БА. В клинической практике его составляют следующие компоненты: степень контроля над имеющимися симптомами и оценка рисков прогрессирования заболевания

В зависимости от периода болезни выделяют: *обострение* – эпизоды нарастающей одышки, кашля, свистящих хрипов или заложенности в грудной клетке либо комбинацию перечисленных симптомов. Абсолютное отсутствие симптомов болезни на фоне полной отмены терапии является *ремиссией*. Контроль БА является наиболее предпочтительным динамическим критерием, характеризующим состояние пациента с БА. Уровень контроля – степень выраженности симптомов болезни, отмечающихся у пациента или купированных при применении терапии.

Достижение контроля – основная цель лечения БА. В клинической практике его составляют следующие компоненты: степень контроля над имеющимися симптомами и оценка рисков прогрессирования заболевания [6, 26].

ЛЕЧЕНИЕ БА У ДЕТЕЙ

Лечение БА строится на основе Национальных клинических рекомендаций, которые периодически пересматриваются Комитетом экспертов. Последний пересмотр Национальных рекомендаций по лечению БА у детей опубликован в 2017 г. [6, 7].

С 1993 г. международный комитет экспертов «Global Initiative for Asthma» (GINA), созданный под началом Всемирной организации здравоохранения и Института сердца, легких и крови США для изучения проблемы БА, ежегодно публикует доклад о современных возможностях терапии и профилактики БА.

Последние изменения в руководство GINA внесены в 2018 г., и наш обзор посвящен анализу этих изменений.

Лечение БА у детей в возрасте до 5 лет

Ступенчатая терапия составляет основу фармакотерапии БА (рис. 1) [2]. В руководстве GINA-2018 появились изменения на 1-й ступени терапии для детей младше 5 лет. Экспертами рекомендовано рассмотреть возможность в дополнение к симптоматическим средствам начать базисную терапию низкими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) у детей с симптомами интермиттирующей БА на фоне вирусных респираторных заболеваний. Если же количество таких обострений более 3 в год и между обострениями БА также наблюдаются симптомы более часто – примерно каждые 6–8 недель, то рекомендуется терапия 2-й ступени: предпочтителен ежедневный прием низких доз ИГКС. В качестве дополнительных возможностей терапии рассматривается

Рисунок 1. GINA-2018: ступенчатый подход к контролю симптомов астмы и снижению риска у детей младше 5 лет



использование антилейкотриеновых препаратов (АЛП) и интермиттирующих курсов ИГКС.

На 3-й ступени терапии БА для детей младше 5 лет рекомендовано использование так называемых удвоенных «низких доз» ИГКС как вариант первого выбора и, как альтернативный вариант, применение низких доз ИГКС в сочетании с АЛП. Если такая терапия не позволяет контролировать заболевание, то в первую очередь нужно подумать о том, верно ли выставлен диагноз БА, правильно ли пациент выполняет ингаляции, исключить воздействие причинно-значимых аллергенов и проверить приверженность лечению.

Экспертами рекомендовано рассмотреть возможность в дополнение к симптоматическим средствам начать базисную терапию низкими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов у детей с симптомами интермиттирующей БА на фоне вирусных респираторных заболеваний

На 4-й ступени терапии ребенка необходимо проконсультировать у специалиста по детской астме, так как потребуются более интенсивная базисная терапия – высокие дозы ИГКС в сочетании с АЛП и, возможно, короткие курсы системных ГКС.

Лечение БА у детей старше 5 лет

Терапия БА у детей старше 5 лет тоже претерпела некоторые изменения в GINA-2018, и касаются они главным образом лечения БА средней степени тяжести и тяжелой БА.

На 1-й ступени при интермиттирующей БА в качестве альтернативы только симптоматической терапии возможно регулярное использование низких доз ИГКС для предотвращения тяжелых обострений [2, 8]. На 2-й ступени как предпочтительный вариант предлагается использование низких доз ИГКС, как альтернативный – применение АЛП и низких доз теофиллина.

Со ступени 3 у детей, как и у взрослых пациентов, для достижения контроля возможно применение комбинированных препаратов ИГКС + длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА). Комбинации ИГКС/ДДБА снижают риск тяжелых обострений и улучшают течение заболевания. Было показано как у взрослых, так и у детей, что функция легких у пациентов, принимающих комбинации ИГКС/ДДБА, достоверно лучше, чем при монотерапии теми же дозами ИГКС [9]. Это позволяет выдвигать комбинации ИГКС/ДДБА как приоритетную терапию на 3-й ступени лечения БА, но только у детей старше 12 лет. Для детей 6–11 лет предпочтительным выбором являются средние дозы ИГКС. В качестве дополнительных вариантов экспертами рекомендуется использование средних/высоких доз ИГКС или сочетания низких доз ИГКС с АЛП или теофиллинами.

При лечении тяжелой БА у детей старше 6 лет на 4-й ступени терапии рекомендуются средние/высокие дозы ИГКС/ДДБА (с осторожностью у детей до 12 лет) как пред-

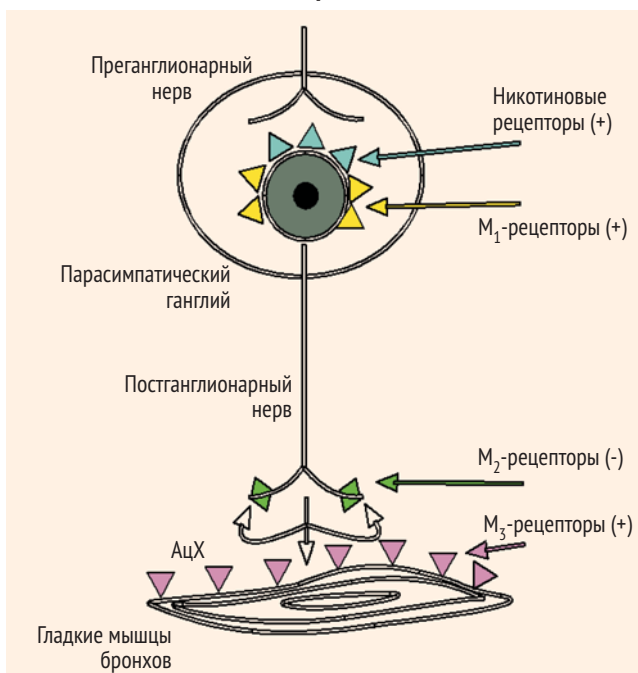
почтительный вариант, в качестве дополнительной терапии для детей старше 12 лет предлагается тиотропий Респимат. Следует отметить, что в РФ и США тиотропий Респимат одобрен для лечения БА у детей с 6-летнего возраста. Кроме этого, возможен выбор АЛП или теофиллина в дополнение к высоким дозам ИГКС.

Пациенты с тяжелой БА составляют относительно небольшую, но сложную для терапии когорту пациентов, зачастую рефрактерных к традиционной терапии. Им показана консультация специалиста по детской астме для уточнения диагноза и подбора фенотип-ориентированной терапии. Для детей старше 12 лет на ступени 5 возможно применение моноклональных антител при подтверждении соответствующего фенотипа – аллергической или эозинофильной БА. Более универсальной стратегией контроля БА у детей старше 12 лет на этой ступени является добавление к терапии высокими дозами ИГКС (в т. ч. в сочетании с ДДБА) тиотропия Респимат.

РОЛЬ ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ ИННЕРВАЦИИ В РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИИ БРОНХОВ

Холинергический тонус является контролирующим фактором нормальной физиологии легких. Стимуляция парасимпатических нервов приводит к бронхоконстрикции, вазодилатации и гиперсекреции слизистых желез бронхов. Парасимпатические влияния на мышцы бронхов и бронхиальные железы реализуются через ряд мускариновых рецепторов (рис. 2). В бронхах человека выделено три подтипа мускариновых рецепторов, которые выполняют различные функции:

Рисунок 2. Подтипы мускариновых рецепторов бронхов. Адапт. из Barnes P.J. Eur. Resp. Rev., 1996



■ М₁-рецепторы располагаются в парасимпатическом ганглии; они способствуют передаче импульса в ганглии и усиливают холинергические эффекты в бронхах. Блокада М₁-рецепторов приводит к бронходилатации и уменьшает рефлекторную бронхоконстрикцию.

■ Пресинаптические М₂-рецепторы на постганглионарных холинергических нервных волокнах по принципу отрицательной обратной связи тормозят высвобождение ацетилхолина. Блокада М₂-рецепторов приводит к усилению высвобождения ацетилхолина и бронхоконстрикции.

■ М₃-рецепторы расположены постганглионарно в гладкой мускулатуре бронхов и слизистых желез. Они опосредуют бронхоконстрикторные и секреторные влияния ацетилхолина на бронхи человека. Блокада М₃-рецепторов приводит к расширению бронхов.

Таким образом, М₁- и М₃-рецепторы служат для передачи сигнала, а М₂-рецепторы по механизму отрицательной обратной связи ограничивают парасимпатические влияния [10, 11]. М₃-рецепторы бронхиальных гладкомышечных клеток играют особую роль в патофизиологии БА, индуцируя бронхоконстрикцию и секрецию слизи [12, 13].

Некоторые медиаторы эозинофилов, интерфероны, ирританты, в т. ч. табачный дым, вызывают повреждение и утрату М₂-рецепторов [14]. Тонус парасимпатической нервной системы еще более усиливается при вирусной инфекции, так как вирусы способны блокировать М₂-холинорецепторы, что в результате приводит к гиперреактивности и бронхоспазму. Дети с БА чаще, чем их здоровые сверстники, болеют вирусными заболеваниями дыхательных путей, поэтому такой механизм повреждения холинергической иннервации характерен для детей.

Таким образом, одним из важных механизмов формирования бронхоконстрикции у больных БА является повышенное высвобождение ацетилхолина из холинергических нервных окончаний и нарушение экспрессии мускариновых рецепторов (повышение экспрессии М₁- и М₃-рецепторов или снижение экспрессии М₂-рецепторов) (рис. 2) [15].

ВЛИЯНИЕ ТИОТРОПИЯ НА ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ У ДЕТЕЙ

Антихолинергические препараты способны расширять бронхи как путем снижения собственного холинергического тонуса ветвей блуждающего нерва в дыхательных путях, так и путем блокады бронхоконстрикции, вызванной вдыханием раздражающих веществ или воздействием респираторных вирусов.

Например, в эксперименте было показано, что тиотропий диссоциирует с М₁- и М₃-рецепторами в 100 раз медленнее, чем ипратропий, и, напротив, очень быстро с М₂-рецепторами. Это определяет уникальную кинетическую селективность тиотропия в отношении М₃- и М₁-рецепторов и минимальное взаимодействие с М₂-рецепторами. Медленная же диссоциация тиотропия с М₃-рецепторами гладкомышечных клеток дыхательных путей объясняет продолжительность действия препарата,

дающую возможность его однократного применения в сутки. Было установлено также, что холиноблокирующее действие тиотропия примерно в 10 раз превосходит таковое у ипратропия, который с успехом много лет применяется в детской практике (в т. ч. в составе комбинированного препарата Беродуал).

Тиотропий – это ингаляционный антихолинергический препарат длительного действия, селективный и обратимый антагонист мускариновых рецепторов. В клинических исследованиях доказано, что тиотропий в течение 24 часов сохраняет бронхопротективный эффект против холинергических стимулов и обеспечивает эффективную бронходилатацию [16].

При изучении механизма действия тиотропия *in vivo* в модели БА у мышей было показано значимое снижение воспаления в дыхательных путях и продукции провоспалительных цитокинов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа [17]. Сходный эффект был показан на модели БА у морских свинок в исследовании, в котором изучали влияние тиотропия на воспаление и ремоделирование бронхов, индуцированные провокацией аллергеном [18]. Показано, что селективная блокада тиотропием мускариновых рецепторов перед провокацией аллергеном предотвращает последующую гиперреактивность дыхательных путей, опосредованную блуждающим нервом. Тиотропий уменьшал ремоделирование бронхиальной стенки, включая ее утолщение, гипертрофию слизистых желез и гиперреактивность гладких мышц.

Пациенты с тяжелой БА составляют относительно небольшую, но сложную для терапии когорту пациентов, зачастую рефрактерных к традиционной терапии. Им показана консультация специалиста по детской астме для уточнения диагноза и подбора фенотип-ориентированной терапии

Таким образом, механизм действия тиотропия на дыхательные пути не ограничивается только бронходилатацией и снижением бронхиальной гиперреактивности, обусловленными влиянием на М₃-холинорецепторы, но может включать и влияние на аллергическое воспаление.

Положительно заряженный N-четырёхзамещенный аммоний в структуре тиотропия обуславливает отсутствие абсорбции в желудочно-кишечном тракте и невозможность прохождения препарата через гематоэнцефалический барьер, что в определенной степени определяет его высокую безопасность.

Для доставки тиотропия в дыхательные пути разработан уникальный жидкостный ингалятор Респимат. Респимат не требует от пациента строгой синхронизации вдоха с активацией устройства или выполнения особого дыхательного маневра, что позволяет использовать Респимат у детей с 6-летнего возраста, при этом он способен обеспечить высокую легочную депозицию (более 50%) [19]. Это происходит за счет снижения скорости аэрозоля на выходе из ингалятора до 0,8 м/с и увеличе-

ния времени выделения аэрозоля до 1,5 с [20]. Эти особенности жидкостного ингалятора Респимат позволяют снизить потери препарата в глотке и ротовой полости, достичь оптимального для доставки в нижние дыхательные пути размера частиц аэрозоля и значимо увеличить количество действующего вещества, доставленного в дыхательные пути. Респимат на сегодняшний день признается экспертами одним из наиболее совершенных средств доставки препаратов в дыхательные пути, в т. ч. для детей и подростков [21–24].

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ТИОТРОПИЯ ПРИ БА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

В последние годы опубликованы результаты крупномасштабных клинических исследований тиотропия у детей и подростков с недостигнутым, несмотря на терапию ИГКС или ИГКС/ДДБА, контролем БА [25–28]. В этих исследованиях доказано, что назначение тиотропия позволяет улучшить функцию легких и контроль заболевания.

Исследование эффективности тиотропия у 398 подростков 12–17 лет с БА средней степени тяжести, получающих в качестве базисной терапии как минимум ИГКС, показало, что добавление тиотропия (2,5 и 5 мкг/сут) в течение 48 недель приводит к значимому улучшению функции легких, при этом наибольший эффект достигался при использовании дозы 5 мкг/сут. По показателям безопасности и переносимости тиотропий был сопоставим с плацебо [25]. Эти данные согласуются с результатами исследований на взрослых и свидетельствуют в пользу назначения тиотропия Респимат для лечения подростков со среднетяжелой симптоматической БА.

Одним из важных механизмов формирования бронхоконстрикции у больных БА является повышенное высвобождение ацетилхолина из холинергических нервных окончаний и нарушение экспрессии мускариновых рецепторов (повышение экспрессии M_1 - и M_3 -рецепторов или снижение экспрессии M_2 -рецепторов)

Дополнительные свидетельства в пользу назначения тиотропия Респимат пациентам с неконтролируемой БА получены в исследовании у 392 подростков в возрасте 12–17 лет с тяжелой БА [26]. Исходно пациенты получали комбинации ИГКС (высокие/средние дозы) с одним или двумя контролирующими препаратами (ДДБА, АЛП и др.). Авторы сделали вывод, что тиотропий Респимат, назначаемый в режиме «2 дозы по 2,5 мкг 1 раз в день» в дополнение к базисной терапии, включающей ИГКС, можно рассматривать в качестве альтернативы для увеличения объема терапии у подростков с тяжелой симптоматической астмой, при этом безопасность и переносимость тиотропия были сопоставимы с плацебо.

Эффективность и безопасность тиотропия изучена также у детей в возрасте 6–11 лет с БА средней (403

пациента – 48 недель терапии) и тяжелой степени тяжести (401 пациент – 12 недель терапии) [27, 28]. В этих исследованиях также были получены убедительные свидетельства об эффективности тиотропия Респимат при добавлении к ИГКС-содержащей базисной терапии для улучшения контроля среднетяжелой и тяжелой БА у детей при хорошей переносимости такой терапии.

ПРИМЕНЕНИЕ ТИОТРОПИЯ У ДЕТЕЙ С БА

Результаты данных исследований позволили экспертам GINA включить тиотропий в программу лечения у детей и подростков с историей обострений БА на 4-й и 5-й ступенях терапии [2]. Добавление тиотропия Респимат может служить альтернативой увеличению дозы ИГКС, а у пациентов с непереносимостью β_2 -агонистов – ДДБА на 4-й ступени. Тиотропий Респимат является более универсальным и доступным вариантом терапии по сравнению с использованием моноклональных анти-IgE или антиинтерлейкин-5 антител на 5-й ступени терапии.

Тиотропий в виде раствора для ингаляций (жидкостный ингалятор Спирива Респимат) был одобрен в ряде европейских стран и в США к применению у детей с неконтролируемой БА в дополнение к терапии ИГКС или ИГКС/ДДБА, сначала с возраста 12 лет, а с 2017 г. – с 6 лет (<http://www.fda.gov/>).

В РФ применение тиотропия Респимат рекомендовано в качестве дополнительной поддерживающей терапии у больных БА старше 6 лет, у которых сохраняются симптомы заболевания на фоне приема по крайней мере ИГКС, для уменьшения симптомов БА, улучшения качества жизни и снижения частоты обострений [29].

В преддверии пересмотра Национальных клинических рекомендаций Совет экспертов Педиатрического респираторного общества под председательством профессора Н.А. Геппе выработал резолюцию, описывающую применение тиотропия (Спирива Респимат) в детской практике [24].

В заключении Совета экспертов указывается:

Рекомендуется добавить тиотропий Респимат в дозе 5 мкг/сут к базисной (контролирующей) терапии среднетяжелой и тяжелой БА у детей и подростков в возрасте 6 лет и старше, у которых не достигается контроль БА при монотерапии ИГКС в средних/высоких дозах или комбинацией ИГКС/ДДБА в средних/высоких дозах. Оценку эффективности тиотропия Респимат следует проводить не ранее чем через 3 месяца от начала терапии.

Добавление тиотропия Респимат к терапии БА, включающей ИГКС, является предпочтительным и безопасным вариантом увеличения объема терапии по сравнению с увеличением дозы ИГКС до высоких независимо от фенотипа заболевания (при атопической, неатопической БА, БА с ожирением и др.).

Тиотропий Респимат сопоставим с β_2 -агонистами длительного действия по бронхолитическому эффекту, при этом тиотропий оказывает бронхопротективное действие у пациентов со следующими особенностями заболевания или триггерными факторами: воздействие табачного

с 6 лет³

снижения частоты обострений^{3,4}

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата **Спирива® Респимат®**.
Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.
Торговое название: СПИРИВА® РЕСПИМАТ®. **Международное название:** тиотропия бромид. **Состав:** титаниевый диоксид, лактоза, сахароза, поливинилпирролидон, полисорбат 80, макрогол 400, моногидрат. **Фармакотерапевтическая группа:** М-холиноблокатор. **Показания:** для поддерживающей терапии пациентов с ХОБЛ, хроническим бронхитом, эмфиземой легких; поддерживающей терапии при сохраняющейся одышке; улучшения качества жизни, нарушенного вследствие ХОБЛ, и снижения частоты обострений; в качестве дополнительной поддерживающей терапии у пациентов с 6 лет с бронхиальной астмой, с сохраняющимися симптомами заболевания на фоне приема, по крайней мере, ингаляционных глюкокортикостероидов; для уменьшения симптомов бронхиальной астмы, улучшения качества жизни и снижения частоты обострений. **С осторожностью:** закрытоугольная глаукома, гиперплазия предстательной железы, обструкция шейки мочевого пузыря. **Противопоказания:** препарат СПИРИВА РЕСПИМАТ противопоказан больным, у которых ранее отмечалась гиперчувствительность к любому компоненту этого препарата, к атропину или его производным, например, ипратропию бромиду, окситропию бромиду. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** препарат не должен применяться у беременных или кормящих грудью женщин, если потенциальная польза для матери не превышает потенциальный риск для плода и ребенка. На период применения препарата необходимо прекратить кормление грудью ребенка. **Способ применения и дозы:** рекомендованная терапевтическая доза составляет две ингаляции спрея из ингалятора РЕСПИМАТ (5 мкг/терапевтической дозы) один раз в день, в одно и то же время суток. **Побочное действие:** часто (≥1/10, 1/10): незначительная преобладающая сухость слизистой оболочки глотки. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **Условия хранения:** при температуре не выше 25 °С. Не замораживать. Использовать в течение 3 месяцев после первой ингаляции. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

дыма, обострения, вызываемые респираторными вирусными инфекциями, постнагрузочный бронхоспазм, признаки вегетативной дисфункции, выраженные ночные симптомы.

Рекомендуемый режим применения тиотропия (Спирива Респимат) у детей старше 6 лет и подростков следующий: две ингаляционные дозы по 2,5 мкг из ингалятора Респимат один раз в день в одно и то же время [2].

В заключение следует подчеркнуть, что в настоящее время арсенал терапевтических средств для терапии

тяжелой и среднетяжелой БА у детей старше 6 лет расширился за счет возможности применения антихолинэргического препарата тиотропия Респимат. Это существенно расширяет наши возможности для контроля симптомов заболевания, повышения качества жизни детей и снижения риска тяжелых и жизнеугрожающих обострений БА.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Pijnenburg M, Karin C, Lødrup Carlsen. Bronchial asthma. ERS Handbook: Paediatric Respiratory Medicine, 2013: 316-27.
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2018. www.ginasthma.com. Ссылка активна на 06.09.2017.
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. / The federal guidelines for the diagnosis and treatment of bronchial asthma. 2016. www.pulmonology.ru.
- Chuchalin AG, Khaltaev N, Antonov N. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federations. *International Journal of COPD*, 2014, 9: 963-974. doi: 10.2147/COPD.S67283.
- Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». 5-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет, 2017. 160 с. / National program "Bronchial asthma in children. The strategy for the prevention and treatment" 5th ed., revised and enlarged. M.: Original-maket, 2017. 160 p.
- Курбачева О.М., Галицкая М.А. Место антилейкотриеновых препаратов в противовоспалительной терапии бронхиальной астмы. *Российский аллергологический журнал*, 2017, (4-5): 71-78. / Kurbacheva OM, Galitskaya MA. The role of anti-leukotriene drugs in anti-inflammatory therapy of bronchial asthma. *Rossiyskiy Allergologicheskiy Zhurnal*, 2017, (4-5): 71-78.
- Клинические рекомендации МЗ РФ «Бронхиальная астма у детей» (пересмотр 2017 г.) http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_bronhast.pdf ссылка активна на 26 апреля 2018. / The Russian Federation Ministry of Health clinical guidelines "Bronchial Asthma in Children" (2017 revision) http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_bronhast.pdf the link is active on April 26, 2018.
- Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet*, 2003 Mar 29, 361(9363): 1071-6.
- Stempel DA, Raphiou IH, Kral KM, Yeakey AM, Emmett AH, Prazma CM et al. Serious Asthma Events with Fluticasone plus Salmeterol versus Fluticasone Alone. *N Engl J Med*, 2016 May 12, 374(19): 1822-30. doi: 10.1056/NEJMoa1511049. Epub 2016 Mar 6.
- Haddad el-B, Rousell J. Regulation of the expression and function of the M2 muscarinic receptor. *Trends Pharmacol Sci*, 1998, 19(8): 322-327.
- Joos GF. Potential usefulness of inhibiting neural mechanisms in asthma. *Monaldi Arch Chest Dis*, 2000, 55(5): 411-414.
- Disse B, Reichl R, Speck G, Traunecker W, Ludwig Rominger KL, Hammer R. Ba 679 BR, a novel long-acting anticholinergic bronchodilator. *Life Sci*, 1993, 52(5-6): 537-544.
- Joos GF. Potential usefulness of inhibiting neural mechanisms in asthma. *Monaldi Arch Chest Dis*, 2000, 55(5): 411-414.
- Coulson FR, Fryer AD. Muscarinic acetylcholine receptors and airway diseases. *References Pharmacol Ther*, 2003, 98(1): 59-69.
- Ayala LE, Ahmed T. Is there loss of protective muscarinic receptor mechanism in asthma? *Chest*, 1989, 96(6): 1285-1291.
- Barnes PJ. Tiotropium bromide. *Expert Opin Investig Drugs*, 2001, 10(4): 733-40.
- Ohta S, Oda N, Yokoe T, Tanaka A, Yamamoto Y, Watanabe Y. Effect of tiotropium bromide on airway inflammation and remodelling in a mouse model of asthma. *Clin Exp Allergy*, 2010, 40(8): 1266-1275.
- Buels KS, Jacoby DB, Fryer AD. Non-bronchodilating mechanisms of tiotropium prevent airway hyperreactivity in a guinea-pig model of allergic asthma. *Br J Pharmacol*, 2012, 165(5): 1501-1514.
- Pitcairn G, Reader S, Pavia D, Newman S. Deposition of corticosteroid aerosol in the human lung by Rspimat Soft Mist inhaler compared to deposition by metered dose inhaler or by Turbuhaler dry powder inhaler. *J Aerosol Med*, 2005, 18(3): 264-72.
- Leach CL, Davidson PJ, Boudreau RJ. Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered-dose inhaler compared with CFC-beclomethasone. *Eur Respir J*, 1998, 12(6): 1346-53.
- Княжеская Н.П. Место пролонгированных холинолитиков при бронхиальной астме *Справочник поликлинического врача*, 2010, 11: 32-36. / Knyazheskaya NP. The role of prolonged cholinolytics in bronchial asthma. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vrach*, 2010, 11: 32-36.
- Ненасшева Н.М. Новые возможности достижения контроля с помощью тиотропия бромид. *Эффективная фармакотерапия*, 2014, 29: 4-13. / Nenasheva NM. New opportunities to achieve control using tiotropium bromide. *Effektivnaya Farmakoterapiya*, 2014, 29: 4-13.
- Ненасшева Н.М. Лечение «трудной» бронхиальной астмы: новые возможности с тиотропием. *Астма и аллергия*, 2015, 2: 27-31. / Nenasheva NM. Treatment of «difficult» bronchial asthma: new opportunities with tiotropium. *Astma i Allergiya*, 2015, 2: 27-31.
- Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Архипов В.В. и др. Применение тиотропия в базисной терапии бронхиальной астмы у детей. Заключение Совета экспертов Педиатрического респираторного общества. *Вопросы практической педиатрии*, 2017, 12(4): 77-84. / Geppe NA, Kolosova NG, Arkhipov VV, et al. The use of tiotropium as add-on treatment to the background therapy of bronchial asthma in children. Opinion of the Council of Experts of the Pediatric Respiratory Society. *Voprosy Prakticheskoy Pediatrii*, 2017, 12 (4): 77-84.
- Hamelmann E et al. Tiotropium add-on therapy in adolescents with moderate asthma: A 1-year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(2): 441-450.
- Hamelmann E, Bernstein JA, Vandewalker M, Moroni-Zentgraf P, Verri D, Unsel A, et al. A randomised controlled trial of tiotropium in adolescents with severe symptomatic asthma. *Eur Respir J*, 2017 Jan 11, 49(1).
- Szeftler SJ, Murphy K, Harper T 3rd, Boner A, Laki I, Engel M, et al. A phase III randomized controlled trial of tiotropium add-on therapy in children with severe symptomatic asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2017 Feb 9. pii: S0091-6749(17)30218-X. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.014.
- Vogelberg C, Laki I, Schmidt O, E Hamelmann. Safety and tolerability of once-daily tiotropium Rspimat® add-on therapy in children with moderate symptomatic asthma. *European Respiratory Journal*, 2016, 48: PA4399. (CanoTinA-астма®, NCT01634139).
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Спирива® Респимат® Регистрационный номер: ЛП-000890. / Patient Information Leaflet for Spiriva® Rspimat® Registration number: LP-000890.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Суровенко Татьяна Николаевна – д.м.н., профессор Института педиатрии Тихоокеанского государственного медицинского университета, Приморский край, г. Владивосток

Глушкова Евгения Федоровна – врач аллерголог-иммунолог научно-консультативного отделения ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва

ЗДОРОВАЯ КОЛОНИЗАЦИЯ КИШЕЧНИКА У РЕБЕНКА – КРЕПКИЙ ИММУНИТЕТ

В статье представлены актуальные данные о составе и функциях кишечной микробиоты, рассмотрены механизмы влияния микрофлоры на состояние здоровья макроорганизма. На основании анализа состава и оценки функций кишечной микрофлоры, а также механизмов симбиотических отношений «микрофлора – макроорганизм» и причин, приводящих к развитию кишечного дисбиоза, показаны необходимость и возможность его коррекции. С учетом современных рекомендаций представлены основные группы препаратов (пробиотики, пребиотики, синбиотики), используемых для коррекции микробиоценоза кишечника.

Ключевые слова: микробиота, дисбиоз, дети, пробиотики, пребиотики, синбиотики.

N.L. PAKHOMOVSKAYA, M.M. VENEDIKTOVA

National Medical Research Center for Children's Health, Federal State Autonomous Institution of the Ministry of Health of Russia

HEALTHY INTESTINAL COLONIZATION IN CHILDREN: STRONG IMMUNITY

The article presents actual data on the composition and functions of the intestinal microbiota, and examines the mechanisms of the microbiota effect on the macroorganism's health state. The necessity and possibility of correction of microbiota are shown by the analysis of the composition and evaluation of the functions of the intestinal microbiota, and the mechanisms of the symbiotic relationship «microflora - macroorganism» and the causes leading to the development of intestinal dysbiosis. The main groups of preparations (probiotics, prebiotics, synbiotics) used for correction of intestinal microbiocenosis are presented by taking into account the modern guidelines.

Keywords: microbiota, dysbiosis, children, probiotics, prebiotics, synbiotics.

В последние годы активно изучается влияние представителей нормальной микрофлоры пищеварительного тракта и препаратов на их основе на развитие различных заболеваний и здоровье человека в целом. К настоящему моменту в результате многочисленных исследований получены убедительные данные, подтверждающие роль микрофлоры в функционировании различных органов и систем организма.

Взаимосвязь между микроорганизмами, заселяющими пищеварительный тракт человека, и возникновением заболеваний установлена еще в конце XIX в. французским ученым Луи Пастером. Русский ученый И.И. Мечников, профессор Пастеровского института в Париже, лауреат Нобелевской премии, изучавший влияние микрофлоры кишечника на здоровье, предположил, что «кишечная аутоинтоксикация» может быть уменьшена путем коррекции кишечной микробиоты и замещения протеолитических микробов, которые продуцируют токсические вещества, полезными лактобактериями. Он обнаружил способность молочнокислых бактерий благотворно влиять на здоровье и увеличивать продолжительность жизни. В дальнейшем попытки изменить состав кишечной микробиоты, используя живые непатогенные бактерии, предпринимались и другими учеными. Так, Анри Тиссье (Пастеровский институт) в начале прошлого века впервые изолировал *Bifidobacterium* от новорожденного на грудном вскармливании для последующего ее введения детям, страдающим острой диареей. Немецкий ученый

Альфред Ниссле в 1917 г. выделил непатогенный штамм *Escherichia coli*, он стал первым примером пробиотика, не связанного с молочнокислыми бактериями.

Несмотря на столь длительную историю, проблема актуальна и в настоящее время. На сегодняшний день результатом поиска в PubMed являются более 1500 опубликованных клинических исследований по пробиотикам и более 300 – по пребиотикам.

Микроорганизмами заселены все поверхности организма человека, которые соприкасаются с внешней средой и противостоят ее воздействию. Микрофлора человека – это 10^{14} бактерий, что превышает более чем в 10 раз количество собственных клеток организма [1, 2]. Различают микрофлору кожи, слизистых оболочек, влагалища, кишечника. В пищеварительном тракте содержится около 60% от всей микробиоты организма; 15% – в ротовой полости, носоглотке, гортани; 14% представлено на коже; 11% – в мочеполовой системе [3]. В различных отделах пищеварительного тракта микробный пейзаж также представлен неравномерно. Количество бактерий увеличивается по мере продвижения по кишечной трубке сверху вниз. В пищеводе бактерий совсем немного, и они родственны бактериям ротовой полости. В желудке массивной микробной колонизации препятствуют соляная кислота, желчь и панкреатические ферменты. Желудок и двенадцатиперстная кишка содержат очень небольшое количество микроорганизмов – $<10^3$ клеток на грамм содержимого, а фазовая пропульсивная перистальтика, в

т. ч. и в тонкой кишке, мешает стабильной колонизации просвета. В желудке и толстой кишке в основном присутствуют лактобактерии и стрептококки. В тонком кишечнике количество бактерий прогрессивно увеличивается по мере продвижения к толстому кишечнику – от 10^4 клеток на грамм содержимого в тощей кишке до 10^7 клеток в дистальных отделах подвздошной кишки. Толстый кишечник густо заселен анаэробами – до 10^{12} клеток на грамм содержимого просвета, здесь количество микроорганизмов максимально – более 500 видов бактерий, они занимают площадь более 200 м² и насчитывают около 10^{12} клеток. В составе микробиоценоза толстой кишки помимо бактериальных клеток присутствуют грибки и протисты в минимальном количестве, а также вирусы и фаги, количество которых может превышать количество бактерий.

В целом кишечные микробы добавляют в среднем 600 тыс. генов каждому человеческому организму. Общий вес микрофлоры кишечника составляет около 1,5 кг, а в 1 мл кишечного содержимого локализуется 1 млн микробов [4, 5].

Микрофлора кишечника условно подразделяется на главную (облигатную), факультативную (условно-патогенную) и случайную (транзиторную). Облигатная микрофлора представлена анаэробами (бифидобактерии, пропионобактерии, пептострептококки) и аэробами (лактобактерии, энтерококки, кишечные палочки). В экосистеме кишечника взрослого человека доминируют две бактериальные группы: *Bacteroides* и *Firmicutes*, на долю которых приходится 90% от всей активной микрофлоры, 10% – это *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* и *Fusobacteria*.

Микроорганизмами заселены все поверхности организма человека, которые соприкасаются с внешней средой и противостоят ее воздействию. Микрофлора человека – это 10^{14} бактерий, что превышает более чем в 10 раз количество собственных клеток организма

Бифидобактерии составляют 80–90% микрофлоры кишечника у детей, находящихся на грудном вскармливании, со сменой режима питания состав микробиоты приближается к таковому у взрослого человека [6]. Бифидобактерии подавляют развитие различных гнилостных и болезнетворных организмов, способствуют перевариванию углеводов. Эти микроорганизмы активизируют пристеночное пищеварение и участвуют в утилизации пищевых субстратов; путем ассоциации со слизистой оболочкой кишечника формируют кишечный барьер и препятствуют проникновению микробов и токсинов во внутреннюю среду организма; обладают высокой антагонистической активностью к патогенам и условно-патогенным бактериям за счет выработки органических жирных кислот. Помимо этого, бифидобактерии синтезируют органические аминокислоты (молочную, уксусную, фолиевую, янтарную и др.), что снижает pH содержимого кишечника и препятствует колонизации его посторонними бактериями, а также участвуют в синтезе витаминов группы B, C, D,

E, K и способствуют диффузии через стенки кишечника ионов кальция, железа, витамина D.

Лактобактерии колонизируют организм новорожденного в раннем постнатальном периоде в момент его прохождения через родовые пути и в дальнейшем на протяжении всей жизни макроорганизма успешно борются с патогенами. В процессе жизнедеятельности лактобактерии образуют антибиотические вещества: лактолин, лактоцидин, лизоцим, которые подавляют гнилостные микроорганизмы, в первую очередь протей, и обладают антагонистическим действием в отношении возбудителей острых кишечных инфекций. В процессе метаболизма лактобактерии образуют молочную кислоту, которая участвует в процессах ферментации и, снижая pH, создает среду, неблагоприятную для развития патобионтов.

Факультативная микрофлора составляет не более 1% от общей нормофлоры. Она представлена бактероидами, стафилококками, стрептококками, дрожжевыми грибами. При снижении защитных сил организма, обусловленном заболеваниями или неблагоприятными воздействиями, она начинает интенсивно размножаться, вытесняя нормальную микрофлору и обуславливая симптомы дисбиоза.

Случайная (транзиторная) микрофлора в количественном отношении в норме не превышает 0,01%. Микроорганизмы этой группы легко попадают в организм с водой и пищей. Прежде всего к транзиторной микрофлоре относятся дрожжеподобные грибы и грибы рода *Candida*.

Основные функции микробиоты кишечника следующие:

- защита человека от колонизации экзогенными патогенными микроорганизмами и подавление роста уже имеющихся в нем патогенных микроорганизмов. Механизм этого явления заключается в конкуренции микрофлоры за питательные вещества и участки связывания, а также в выработке нормальной микрофлорой веществ, ингибирующих рост патогенов;
- участие в регуляции моторики ЖКТ;
- участие в формировании местного и системного иммунитета (в качестве антигена), а также формировании пищевой толерантности. Микробиота поддерживает синтез иммуноглобулинов, опосредует созревание и функционирование иммунокомпетентных клеток; стимулирует образование В-лимфоцитов, плазматических клеток; регулирует содержание лизоцима, пропердина, комплемента и его фракций; способствует развитию и созреванию иммунной системы кишечника; повышает защитные свойства оболочки кишечника, стимулирует иммунный ответ, повышает фагоцитарную активность, увеличивает содержание IgA, T-хелперов;
- участие в процессе детоксикации неабсорбированных эндогенных и экзогенных субстратов и метаболитов. Кишечная микрофлора абсорбирует токсические вещества и элиминирует их из кишечника с кишечным содержимым либо утилизирует для собственных нужд;
- утилизация и выведение из организма токсинов;
- участие в обмене холестерина в процессе энтерогапатической циркуляции желчных кислот;
- синтез ряда витаминов, таких как никотиновая кислота, фолиевая кислота, рибофлавин, тиамин, пиридоксин, пан-

тотеновая кислота и др. В условиях нарушения кишечного биоценоза синтез и всасывание витаминов снижаются; ■ участие в ферментации нерасщепленных ранее компонентов пищи, главным образом углеводов, таких как крахмал, олиго- и полисахариды [7, 8].

Микрофлора 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 [9].

В настоящее время общепризнанным является факт становления иммунного ответа организма под влиянием бактерий. Микрофлора, создавая антигенную нагрузку на лимфоидный аппарат кишечника, участвует в формировании пищевой толерантности или развитии пищевой аллергии [10, 11].

М. Kalliomaki et al. было показано, что у детей, у которых впоследствии развивается атопия, в периоде новорожденности в составе кишечной микрофлоры отмечаются повышенное содержание клостридий и снижение количества бифидобактерий [12]. При изучении микробиоценоза кишки у детей с атопическим дерматитом, дебютировавшим на фоне поливалентной пищевой аллергии, были выявлены значительное снижение содержания защитной бифидофлоры и повышенное вегетирование штаммов *Staphylococcus aureus*, бактерий рода *Klebsiella*, *Proteus*, гемолизирующей кишечной палочки, грибов рода *Candida* [13].

Очевидно, что нарушения состава кишечной микрофлоры в раннем неонатальном периоде могут явиться триггерным механизмом, запускающим каскад реакций, приводящий к развитию атопии в детском возрасте. В свою очередь, развитие аллергического воспаления в слизистой оболочке кишки 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 усугубляет течение аллергических заболеваний.

Влияние кишечной микрофлоры на иммунную функцию обусловлено наличием большого количества организованных лимфоидных структур в слизистой оболочке тонкого кишечника (Пейеровы бляшки) и толстого кишечника (изолированные лимфоидные фолликулы), которые участвуют в захвате и сэмплировании антигенов, а также в индукции адаптивных иммунных ответов.

В настоящее время разными авторами показано влияние кишечной микрофлоры на состояние здоровья и развитие детей первого года жизни. Микробиота новорожденных, у которых младенческие колики отсутствуют или их проявления менее выражены, достоверно отличается от

микробного пейзажа кишки у детей, страдающих коликами. В составе микрофлоры кишечника последних выявлено снижение количества лактобацилл и увеличение количества газообразующих колиформ [14]. 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 [15].

Согласно современным исследованиям, дисбиоз кишечника является одним из факторов, влияющих на тяжесть течения и частоту рецидивов таких заболеваний ЖКТ, как язвенный колит, аллергический колит, постинфекционный синдром раздраженного кишечника, а также участвует в патогенезе новообразований толстой кишки. Обсуждается взаимосвязь дисбаланса кишечной микробиоты с патологией обмена веществ и рядом многофакторных заболеваний, при которых наследственная предрасположенность реализуется лишь при сочетанном воздействии факторов окружающей среды, в т. ч. микрофлоры кишечника (в частности, некоторых аутоиммунных заболеваний).

Все большее внимание уделяется роли микробиоты в патогенезе некротизирующего энтероколита (НЭК). В составе микрофлоры кишечника у детей с НЭК выявлено преобладание таких микроорганизмов, как *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonadaceae*, и снижение количества *Firmicutes*. Согласно данным V. Mai et al., ранняя колонизация тонкой кишки некоторыми видами энтеробактерий и клостридий может быть предиктором последующего развития НЭК [16]. Избыточный рост бактериальной флоры – один из обязательных механизмов патогенеза НЭК.

В целом кишечные микробы добавляют в среднем 600 тыс. генов каждому человеческому организму. Общий вес микрофлоры кишечника составляет около 1,5 кг, а в 1 мл кишечного содержимого локализуется 1 млн микробов

В настоящее время широко обсуждается роль микрофлоры кишечника в патогенезе аутизма.

М. Kalliomaki et al. было показано снижение количества бифидобактерий в составе кишечной микрофлоры у детей, впоследствии страдающих ожирением. Это, возможно, является ранним предиктором развития метаболических нарушений, однако нельзя исключить влияние пищевых привычек на развитие избыточного веса.

Таким образом, кишечный микробиоценоз – это оптимальное равновесие множества различных микроорганизмов, в целом оказывающих значимое влияние на макроорганизм. Гармоничными взаимоотношениями между кишечными бактериями и их хозяином являются симбиотические отношения. Нарушение этого равновесия чревато развитием симптомов дисбиоза кишечника.

Нарушение состава микрофлоры кишечника (качественное или количественное, с нарушением ее свойств) обозначают термином «дисбактериоз», который был введен немецким ученым Альфредом Ниссле в начале про-

шлого века. Современный термин для обозначения нарушений баланса микробиоты – «дисбиоз».

Термин «дисбактериоз» (или «дисбиоз») обозначает не самостоятельную нозологическую единицу, а совокупность симптомов, причиной которых является нарушение микробного баланса. Синдром может быть проявлением или осложнением основного заболевания, именно этим и объясняется отсутствие такого диагноза, как «дисбактериоз кишечника» в Международной классификации болезней (МКБ-10).

Таким образом, дисбиоз пищеварительного тракта – это симптомокомплекс, в основе которого лежит нарушение количественного и качественного баланса микрофлоры кишечника, развивающееся на фоне целого ряда патологических состояний и заболеваний.

В зарубежной литературе для определения состояния дисбиоза кишечника чаще всего пользуются терминами «синдром избыточного бактериального роста» (small intestinal bacterial overgrowth syndrome (SIBOS)) или «синдром усиленного роста» (overgrowth syndrome).

Каждый человек имеет собственный состав кишечной микробиоты, обусловленный его генотипом, характером первичной микробной колонизации при рождении и диетическими привычками. На уровне микробных видов и штаммов расхождение в количественном и качественном составе между индивидуумами довольно значительно, что подтверждает неэффективность и отсутствие клинической значимости столь распространенного анализа фекалий «на дисбактериоз». У здорового взрослого человека микробный пейзаж кишечника стабилен на протяжении жизни.

Несмотря на то, что многие исследования показывают различие в составе микробиоты у здоровых людей и индивидуумов с различными заболеваниями или патологическими состояниями, четких критериев нормальной микробиоты здорового человека до настоящего времени не выработано. Согласно данным исследований, некоторые штаммы бактерий (такие как *Roseburia*, *Bifidobacterium*, *Akkermansia* и *Faecalibacterium prausnitzii*) более тесно ассоциированы с состоянием здоровья организма, но вопрос, может ли добавление этих бактерий улучшить здоровье или способствовать разрешению заболевания, является в настоящее время активно изучаемым [17].

Применение лекарственных препаратов, особенно антибиотиков, встреча с вирусами и бактериями, погрешности в диете приводят к дисбалансу микрофлоры. 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, что диктует необходимость коррекции дисбиоза в данный период при помощи фармацевтических препаратов [18].

Мероприятия, направленные на восстановление микробного пейзажа кишечника, можно представить в виде следующего алгоритма:

- выявление и лечение основного заболевания, приведшего к развитию дисбиоза;

- подавление активности патогенной и условно-патогенной флоры;

- замещение патобионтов полезными бактериями и обеспечение благоприятных условий для их роста и размножения.

Лактобактерии колонизируют организм новорожденного в раннем постнатальном периоде в момент его прохождения через родовые пути и в дальнейшем на протяжении всей жизни макроорганизма успешно борются с патогенами

Для коррекции дисбиоза применяют препараты, действие которых направлено на поддержание и восстановление количественного и качественного состава кишечной микрофлоры. С этой целью используются пробиотики, пребиотики и синбиотики. Использование этих препаратов положительно влияет на кишечную среду, заселенную миллиардами симбиотических микробов, тем самым благотворно влияя на состояние здоровья человека. В целом функции как пробиотиков, так и пребиотиков коррелируют с функциями микробов, колонизирующих пищеварительный тракт человека. Мишенями, на которые действуют пробиотики, являются клетки организма хозяина и/или бактерий, населяющие пищеварительный тракт макроорганизма. Пребиотики служат источником питания для полезных представителей микрофлоры и опосредованно положительно влияют на состояние здоровья человека. Синбиотики сочетают свойства пробиотиков и пребиотиков.

Назначение пробиотиков и пребиотиков направлено на оптимизацию симбиотических отношений между микробиотой пищеварительного тракта и хозяином.

Положительные эффекты этих фармацевтических препаратов выходят за пределы ЖКТ и распространяются на другие органы и системы организма, но главной точкой приложения их действия является кишечник.

Современный термин «пробиотики» был предложен в 1965 г. Д. Лилли и Р. Стилуэллом [4]. На сегодняшний день Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предлагает следующее определение: «Пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при назначении в адекватных количествах оказывают благотворное влияние на состояние здоровья хозяина». Термин «пробиотик» должен использоваться применительно к живым бактериям, которые показали положительное влияние на состояние здоровья в контролируемых клинических исследованиях на человеке [19]. В качестве пробиотиков чаще всего используются штаммы *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, также эту роль играют дрожжевые грибы *Saccharomyces boulardii*, некоторые виды *E. coli* и *Bacillus*.

Пробиотики могут содержаться в пищевых продуктах (например, в кисломолочных), являться составной частью биологически активных добавок (БАД) или иметь статус лекарственного препарата.

Пробиотики действуют на кишечную микробиоту, влияя на иммунную систему кишечника, взаимодействуя с симбиотическими или потенциально патогенными микробами,

генерируя продукты метаболического обмена. В результате этого взаимодействия отмечаются формирование антагонизма с потенциальными патогенами, улучшение среды в просвете кишечника, укрепление барьера кишечной стенки, развитие отрицательной обратной связи с воспалением и формирование иммунного ответа на антигенные вызовы.

Пробиотики обладают следующими иммунологическими эффектами: активируют локальные макрофаги, повышая презентацию антигена В-лимфоцитам и увеличивая продукцию секреторного IgA как местно, так и системно; моделируют цитокиновый профиль; формируют толерантность к пищевым аллергенам. К неиммунологическим эффектам пробиотиков относят участие в пищеварении и конкуренцию за питательные вещества с патогенами; закисление кишечного pH для создания неблагоприятной среды для патогенов; выработку бактериоцинов для ингибирования патогенов. Также пробиотические штаммы уничтожают супероксидные радикалы; стимулируют эпителиальную продукцию муцина; усиливают барьерную функцию кишечника; конкурируют с патогенами за адгезию; инактивируют исходящие из патогенов токсины.

Нарушения состава кишечной микрофлоры 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 кишки изменяет условия обитания кишечных микроорганизмов, что отражается на составе микрофлоры

Современные пробиотики должны обладать следующими качествами:

- бактерии, входящие в состав препарата, должны быть непатогенными и нетоксичными;
- количество бактерий должно быть достаточным для оказания лечебного эффекта;
- микроорганизмы не должны разрушаться в кислой среде желудка (быть кислотоустойчивыми или заключенными в кислотоустойчивую капсулу);
- должны сохранять свои свойства при длительном хранении.

Пребиотик – селективно ферментированный ингредиент, который образуется при специфических изменениях в составе и/или активности желудочно-кишечной микрофлоры и тем самым оказывает положительное действие на состояние здоровья хозяина.

Концепция пребиотиков была предложена Gibson и Roberfroid в 1995 г. [20]. Механизм действия пребиотиков основан на том, что они не перевариваются в пищеварительном тракте и оказывают благоприятное действие на состояние здоровья организма посредством влияния на собственные полезные бактерии хозяина. Эти вещества влияют на бактерии ЖКТ путем увеличения количества полезных анаэробных бактерий и снижения популяции потенциально патогенных микроорганизмов.

Пребиотики – это диетарные вещества, в основном состоящие из некрахмальных полисахаридов и олигосахаридов. Самые распространенные пребиотики – олигофруктоза, инулин, галакто-олигосахариды, лактулоза, олигосахариды грудного молока. Пребиотики входят в состав биологически активных добавок (БАД), большинство из них являются составной частью различных продуктов питания (печенье, каши, шоколад, молочные продукты). Натуральная пребиотическая олигофруктоза обнаруживается во многих пищевых продуктах, таких как пшеница, лук, бананы, мед, чеснок и лук-порей. Также олигофруктоза может быть выделена из корня цикория или энзиматически синтезирована из сукрозы. Искусственно синтезированная олигофруктоза входит в состав многих фармацевтических препаратов.

Пребиотики взаимодействуют с хозяином посредством следующих механизмов:

- метаболические эффекты: продукция короткоцепочечных жирных кислот, абсорбция ионов кальция, железа, магния;
- повышение иммунитета хозяина (продукция IgA, модуляция цитокинов и т. д.).

К современным пребиотикам предъявляются определенные требования:

- должны быть устойчивы к пищеварительным ферментам;
- не должны абсорбироваться в верхних отделах пищеварительного тракта;
- должны селективно стимулировать определенные группы представителей микрофлоры толстой кишки [21].

В настоящее время все большее распространение получают синбиотики – инновационные и, как следствие, более эффективные препараты для восстановления микрофлоры пищеварительного тракта.

Синбиотики – это продукты, содержащие как пробиотики, так и пребиотики, оказывающие положительное влияние на состояние здоровья.

При приеме синбиотиков в результате действия пребиотического компонента происходит не только эффективное заселение полезными бактериями пищеварительного тракта, но и стимуляция собственной микрофлоры организма за счет создания благоприятных условий для размножения представителей нормальной микрофлоры. Рост веса полезной микробиоты, в частности бифидобактерий, оказывает положительное воздействие на здоровье человека за счет выработки компонентов, ингибирующих потенциальные патогены, снижая уровень аммиака в крови и активизируя продукцию витаминов и пищеварительных ферментов.

Пребиотик и пробиотик в составе синбиотиков взаимно потенцируют положительные эффекты друг друга, что делает использование этих препаратов высокоэффективным для коррекции дисбиоза кишечника.

В настоящее время в результате многочисленных клинических исследований доказана эффективность пробиотиков, пребиотиков и симбиотиков в комплексной терапии ряда нозологий. Результаты исследований обобщены в рекомендациях Всемирной гастроэнтерологической ассоциации (2017).

Согласно рекомендациям некоторые пробиотические штаммы эффективны для уменьшения тяжести и длительности острой инфекционной диареи у детей. Применение пробиотиков уменьшает длительность диарейного синдрома у детей приблизительно на 1 день. Существуют серьезные доказательства того, что пробиотики эффективны для профилактики диареи у взрослых и детей, получающих терапию антибиотиками, также пробиотики могут уменьшить риск развития *C. difficile*-ассоциированной диареи у детей, получающих антибактериальные препараты [22]. Включение определенных пробиотических штаммов в схемы эрадикации *H. pylori* может быть эффективно в отношении повышения скорости эрадикации [23]. Пребиотик лактулоза используется для лечения функциональных запоров и печеночной энцефалопатии. Некоторые пробиотические штаммы и пребиотик олигофруктоза эффективны для улучшения иммунного ответа. Доказательства усиления иммунного ответа получены в исследованиях, направленных на профилактику острой инфекционной патологии (внутрибольничная пневмония у детей, эпизоды гриппа зимой). Показано, что некоторые пробиотики эффективны и безопасны в комплексной терапии язвенного колита легкой и умеренной степени активности для достижения более высокой степени ответа и уровня ремиссии как во взрослой, так и в педиатрической популяции [24].

Пробиотические штаммы и пребиотики уменьшают абдоминальный метеоризм и вздутие при синдроме раздраженного кишечника, некоторые штаммы могут уменьшать висцеральную болевую чувствительность и улучшать самочувствие, тем самым улучшая качество жизни пациентов с функциональной абдоминальной болью [25, 26]. Доказано, что некоторые пробиотические штаммы уменьшают продолжительность плача у младенцев при кишечных коликах, а также симптомы, связанные с непереносимостью лактозы [27, 28]. Пробиотические добавки снижают риск развития НЭК у недоношенных новорожденных.

При приеме синбиотиков в результате действия пребиотического компонента происходит не только эффективное заселение полезными бактериями пищеварительного тракта, но и стимуляция собственной микрофлоры организма за счет создания благоприятных условий для размножения представителей нормальной микрофлоры

Основанные на доказательствах показания к назначению пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков у детей обобщены Всемирной гастроэнтерологической организацией в «Глобальных практических рекомендациях: пребиотики и пробиотики» (2017). Доказана эффективность штаммов *LGG*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus acidophilus rhamnosus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Saccharomyces boulardii* при лечении острого гастроэнтерита у детей [29–31]. Назначение пробиотических штаммов *LGG*, *Saccharomyces boulardii* показано при антибиотико-ассоциированной диарее [32, 33], а штаммы *LGG*

Bifidobacterium bifidum и *Streptococcus thermophilus* рекомендованы для профилактики внутрибольничной диареи у детей [34]. При включении в схему эрадикационной терапии *H. pylori* штамма *Saccharomyces boulardii* уменьшается риск побочных эффектов терапии и сокращается время эрадикации [35], *Lactobacillus reuteri* DSM сокращает время плача у новорожденных с кишечными коликами, находящихся на грудном вскармливании [36].

Интерес представляют современные синбиотики, содержащие несколько культурных полезных бактерий (лактобактерии, бифидобактерии), а также пребиотики (фруктоолигосахариды). Синбиотики способствуют восстановлению и нормализации кишечной микрофлоры у детей. Содержащиеся в их составе лактобактерии подавляют рост патобионтов, обеспечивая тем самым защитную функцию организма и укрепляя иммунитет, а бифидобактерии участвуют в синтезе белков, аминокислот и витаминов.

Пребиотический эффект синбиотиков реализуется благодаря наличию в препарате фруктоолигосахаридов (олигофруктоза), которые стимулируют размножение полезных бактерий и тормозят развитие болезнетворных, стимулируют перистальтику кишечника и способствуют нормализации функции ЖКТ. В частности, ферментация олигофруктозы в толстой кишке приводит к следующим физиологическим эффектам:

- увеличение количества бифидобактерий в толстой кишке;
- усиление всасывания ионов кальция;
- увеличение веса фекалий;
- ускорение времени транзита по ЖКТ;
- возможное снижение уровня липидов в крови.

Синбиотики могут назначаться детям с раннего возраста, выпускаются в виде кислотоустойчивых гранул, успешно преодолевающих кислотный барьер желудка, благодаря чему большая часть пробиотических бактерий достигает кишечника.

Прием синбиотика показан при назначении препаратов, которые могут привести к качественным или количественным изменениям состава микрофлоры пищеварительного тракта. Показаниями для назначения синбиотиков являются диарейный синдром, возникший вследствие приема антибактериальных препаратов, постинфекционный колит, метеоризм и/или нарушение характера и частоты стула на фоне дисахаридазной (лактазной) недостаточности или пищевой аллергии.

Таким образом, микрофлора пищеварительного тракта оказывает значимое влияние на развитие и здоровье ребенка, защищает организм от неблагоприятных воздействий окружающей среды, способствует укреплению местного и системного иммунитета, уменьшает риск развития аллергических реакций. Использование синбиотиков способствует снижению количества случаев возникновения метеоризма, сокращает продолжительность абдоминального болевого и диарейного синдромов, благотворно влияет на восстановление кишечного биоценоза.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

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. / Belyaeva IA, Namazova-Baranova LS, Potekhina TV. Infant colic: a new look at the old problem. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*, 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 / Kornienko EA, Mazankova LN, Gorelov AV, Shikh EV, Namazova-Baranova LS, Belyaeva IA. The use of probiotics in pediatrics: analysis of therapeutic and prophylactic action from the perspective of evidence-based medicine. *Lechashchy Vrach*, 2015 September, 9.
- Ардатская М.Д. Пробиотики, пребиотики и метаболиты в коррекции микробиоценологических нарушений кишечника. *Медицинский совет*, 2015, 13: 94-99. / Ardatskaya MD. Probiotics, prebiotics and metabolites in the correction of microecological disorders of the intestine. *Meditsinsky Sovet*, 2015, 13: 94-99.
- Bäckhed F, Fraser C, Ringel Y, Sanders ME, Sartor RB, Sherman PM et al. Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell Host Microbe*, 2012, 12: 611-622.
- Bindels LB, Delzenne NM, Cani PD, Walter J. Towards a more comprehensive concept for prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 12: 303-310. doi: 10.1038/nrgastro.2015.47. Epub 2015 Mar 31. PubMed PMID: 25824997.
- Floch MH, Walker WA, Sanders ME, Nieuwdorp M, Kim AS, Brenner DA et al. Recommendations for probiotic use – 2015 update: proceedings and consensus opinion. *J Clin Gastroenterol*, 2015, 49(Suppl 1): 69-73. doi: 10.1097/MCG.0000000000000420. PubMed PMID: 26447969.
- Кешишян Е.С. Микрофлора кишечника при вскармливании детей первых месяцев жизни. *Вопросы практической педиатрии*, 2010, 5(3): 56-59. / Keshishyan ES. Intestinal flora during the first months of life. *Voprosy Prakticheskoy Peditrii*, 2010, 5 (3): 56-59.
- Allen SJ, Okoko B, Martinez et al. Probiotics for treating infectious diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004, 2.
- Sullivan 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.
- 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.
- 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.
- Макарова С.Г., Боровик Т.Э. Дисбиоз кишечника у детей с пищевой аллергией: патогенетические аспекты и современные методы коррекции. *Вопросы современной педиатрии*, 2008, 7(2). / Makarova SG, Borovik TE. Gut dysbiosis in children with food allergy: pathogenetic aspects and modern methods of correction. *Voprosy Sovremennoy Peditrii*, 2008, 7 (2).
- Anabress J, Indrio F, Paes B, Al Faleh K. Probiotics for infantile colic: a systematic review. *BMC Pediatrics*, 2013, 13: 186.
- De Weerth C, Fuentes S, Puylaert P, de Vos WM. Intestinal microbiota of infants with colic: development and specific signatures. *Pediatrics*, 2013, 131(2): 588-591.
- Mai V, Young CM, Ukhanova M et al. Fecal microbiota in premature infants prior to necrotizing enterocolitis. *PLoS One*, 2011, 6: e20647.
- Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol*, 2016, 14: e1002533. doi: 10.1371/journal.pbio.1002533. eCollection 2016 Aug. PubMed PMID: 27541692, PubMedCentral PMCID: PMC4991899.
- Vangay P, Ward T, Gerber JS, Knights D. Antibiotics, pediatric dysbiosis, and disease. *Cell Host Microbe*, 2015, 17(5): 553-564.
- Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014 Aug, 11(8): 506-514.
- Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of probiotics. *J Nutr*, 1995 Jun, 125(6): 1401-1412.
- Ардатская М.Д., Логинов В.А., Минускин О.Н. Новые возможности диагностики и коррекции микробиоценологических нарушений кишечника. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*, 2013, 2: 51-58. / Ardatskaya MD, Loginov VA, Minushkin ON. New opportunities for diagnosis and correction of microecological disorders in the intestines. *Consilium Medicum. Gastroenterologiya*, 2013, 2: 51-58.
- Lau CS, Chamberlain RS. Probiotics are effective at preventing *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Int Gen Med*, 2016 Feb 22, 9: 27-37.
- Dang Y, Reinhardt JD, Zhou X, Zhang G. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. *Plos One*, 2014, 9(11): e111030.
- Bibiloni R, Fedorak RN, Tannock GW, Madsen KL, Gionchetti P, Campieri M, et al. VSL#3 probiotic-mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*, 2005 Jul, 100(7): 1539-1546.
- Weizman Z, Abu-Abed J, Binshtok M. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the Management of Functional Abdominal Pain in Childhood: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Pediatr*, 2016 Jul, 174: 160-164.
- Guandalini S, Magazzù G, Chiaro A, La Bialestra V, Di Nardo G, Gopalan S et al. VSL#3 improves symptoms in children with irritable bowel syndrome: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2010 Jul, 51(1): 24-30.
- Chau K, Lau E, Greenberg S, Jacobson S, Yazdani-Brojeni P, Verma N et al. Probiotics for infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial investigating *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *J Pediatr*, 2015 Jan, 166(1): 74-78.
- Urbańska M, Szajewska H. The efficacy of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infants and children: a review of the current evidence. *Eur J Pediatr*, 2014 Oct, 173(10): 1327-1337.
- Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolasek S, Shamir R et al. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014 Apr, 58(4): 531-539.
- Szajewska H, Skorka A, Ruszczynski M, Gieruszczak-Bialek D. Meta-analysis: *Lactobacillus GG* for treating acute gastroenteritis in children-update analysis of randomised controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013 Sep, 38(5): 467-476.
- Huang Y-F, Liu P-Y, Chen Y-Y, Nong B-R, Huang I-F, Hsieh K-S et al. Three-combination probiotics therapy in children with salmonella and rotavirus gastroenteritis. *J Clin Gastroenterol*, 2014 Jan, 48(1): 37-42.
- Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus GG* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015 Nov, 42(10): 1149-1157.
- Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolasek S et al. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2016 Mar, 62(3): 495-506.
- Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015 Oct, 42(7): 793-801.
- Szajewska H, Horvath A, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* supplementation and eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015 Jun, 41(12): 1237-1245.
- Mi G-L, Zhao L, Qiao D-D, Kang W-Q, Tang M-Q, Xu J-K. Effectiveness of *Lactobacillus reuteri* in infantile colic and colicky induced maternal depression: a prospective single blind randomized trial. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 2015 Jun, 107(6): 1547-1553.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Пахомовская Надежда Леонидовна – к.м.н., врач-гастроэнтеролог консультативного отделения консультативно-диагностического центра ФГАУ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Минздрава России

Венедиктова Мария Михайловна – к.м.н., врач-гастроэнтеролог консультативного отделения консультативно-диагностического центра ФГАУ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Минздрава России

А.Л. ЗАПЛАТНИКОВ¹, А.А. ГИРИНА², Э.Э. ЛОКШИНА³, И.В. ЛЕПИСЕВА⁴, И.Д. МАЙКОВА⁵, О.А. КУЗНЕЦОВА⁵, А.С. ВОРОБЬЕВА⁵, Л.В. ГОНЧАРОВА⁵, Н.Ф. ДУБОВЕЦ⁵

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

² БУ ВО ХМАО – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

⁴ ГБУЗ «Детская республиканская больница Республики Карелия», Петрозаводск

⁵ ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы»

ЧАСТО БОЛЕЮЩИЕ ДЕТИ: ВСЕ ЛИ РЕШЕНО?

Представлен анализ причин рекуррентных респираторных инфекций у детей. Обращено внимание на необходимость уточнения эпидемиологических, анамнестических, социально-бытовых и других данных для уточнения причин и провоцирующих факторов повышенной респираторной заболеваемости. Показано, что под маской «часто болеющий ребенок» нередко скрываются аллергические заболевания, иммунодефицитные состояния, упорно-персистирующие герпетические инфекции, функциональные нарушения пищеварения и др. Это определяет важность детальной оценки клинических проявлений каждого эпизода заболевания и корректной трактовки результатов проводимого обследования для своевременного уточнения диагноза. Предложено перейти от выделения группы «часто болеющих детей» к нозологической верификации, при которой имеет место высокий уровень респираторной заболеваемости. Показано, что раннее установление диагноза позволяет своевременно назначить этиопатогенетическую терапию, что существенно повышает эффективность лечения. Представлен анализ клинических исследований по изучению эффективности и безопасности иммуномодулятора бактериального происхождения ОМ-85 у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями.

Ключевые слова: дети, бактериальные лизаты, иммунитет, ОМ-85, Бронхо-мунал, острые респираторные инфекции, рекуррентные респираторные инфекции, часто болеющие дети.

A.L. ZAPLATNIKOV¹, A.A. GIRINA², E.E. LOKSHINA³, I.V. LEPISEVA⁴, I.D. MAIKOVA⁵, O.A. KUZNETSOVA⁵, A.S. VOROBIEVA⁵, L.V. GONCHAROVA⁵, N.F. DUBOVETS⁵

¹ Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow

² Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk

³ Evdokimov Moscow State University of Medicine and Stomatology of the Ministry of Health of Russia, Moscow

⁴ Children's Republican Hospital of Republic of Karelia, Petrozavodsk

⁵ Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital of Moscow Health Department, Moscow

FREQUENTLY ILL CHILDREN: HAS EVERYTHING BEEN RESOLVED?

The article presents an analysis of causes of recurrent respiratory infections in children. The special attention is drawn to the need for improvement of the epidemiological, anamnestic, social and other data to clarify the causes and provoking factors for increased respiratory morbidity. It has been shown that allergic diseases, immunodeficiency states, persistent herpetic infections, functional gastrointestinal disorders, etc. are often hidden under the mask of "frequently ill children". This determines the importance of a detailed assessment of clinical manifestations of each episode of the disease and the correct interpretation of examination results for the timely diagnosis specification. It was proposed to move from targeting the "frequently ill children" group to nosological verification, which have a high level of respiratory morbidity. It has been proved that early arriving at a diagnosis makes it possible to timely prescribe etiopathogenetic therapy, which significantly increases the effectiveness of treatment. The article presents an analysis of clinical studies of the effectiveness and safety of OM-85 immunomodulator of bacterial origin in children with recurrent respiratory diseases.

Keywords: children, bacterial lysates, immunity, OM-85, Broncho-Munal, acute respiratory infections, recurrent respiratory infections, frequently ill children.

Острые инфекции органов дыхания по-прежнему являются наиболее распространенной инфекционной патологией человека [1, 2]. При этом на протяжении ряда десятилетий заболеваемость острыми респираторными инфекциями (ОРИ) у детей в 3,5–4 раза превышает показатели взрослого населения. Не был исключением и прошедший эпидсезон, и календарный год в целом. Так, в 2017 г. в России уровень заболеваемости ОРИ у детей в возрасте 0–14 лет составил 87 466,08 на 100 000, тогда как у взрослых – 21 738,00 на 100 000 [3]. При этом особо следует отметить, что в педиатрической популяции наиболее высокий уровень респираторной заболеваемости регистрируется среди так называемых часто болеющих детей (ЧБД) [4–6], которых в англоязычной литературе терминологически обозначают как «дети с рекуррентными респираторными инфекциями» (РРИ) [7, 8].

Целесообразность выделения ЧБД в отдельную группу диспансерного наблюдения изначально основывалась на том положении, что будут разработаны комплексы оздоровительных мероприятий, проведение которых существенно снизит частоту ОРИ у этих детей [4–6]. Однако следует признать, что добиться решения поставленной задачи в полной мере не удалось. Постепенно стали накапливаться данные, свидетельствующие, что проводимая реабилитация зачастую не достигает ожидаемого результата. При этом анализ причин недостаточной эффективности оздоровления ЧБД показал, что наиболее часто это было связано с шаблонным подходом к выбору лечебно-профилактических мероприятий. Оказалось, что при наблюдении за ЧБД, как правило, не проводится нозологическая верификация, недооценивается значение коморбидных состояний, эпидемиологических, соци-

ально-бытовых и других условий, а сама реабилитация проводится по шаблону [9–13]. Из-за этого не удается достичь ожидаемого эффекта и создаются условия для полипрагмазии [14, 15]. В тех же случаях, когда своевременно уточнялись причины повышенной респираторной заболеваемости и устанавливался диагноз, выявлялись провоцирующие факторы и учитывались индивидуальные особенности ребенка, а его лечение и оздоровление основывалось на этиопатогенетических принципах, позитивный результат не заставлял себя долго ждать. Все это определило необходимость обсуждения пересмотра положений как о критериях определения ЧБД, так и о правомочности выделения детей с высоким уровнем заболеваемости в отдельную группу диспансерного наблюдения в целом. При этом основными аргументами указанной позиции являются: гетерогенность причин рекуррентных респираторных инфекций, а также высокий процент поздней диагностики различных патологических процессов, протекающих под маской ЧБД [11–13].

Так, анализ результатов нашего исследования [13], проведенного при изучении состояния здоровья 2 436 детей дошкольного возраста с рекуррентными респираторными инфекциями и находящихся под диспансерным наблюдением в группе часто болеющих, показал, что у 935 пациентов был выставлен диагноз «ЧБД», несмотря на четко сформулированную позицию ведущих педиатров России: ЧБД – это не диагноз [5, 6].

В педиатрической популяции наиболее высокий уровень респираторной заболеваемости регистрируется среди так называемых часто болеющих детей, которых в англоязычной литературе терминологически обозначают как «дети с рекуррентными респираторными инфекциями»

При этом в 65,4% случаев имела место недооценка клинических особенностей, анамнеза, результатов ранее проведенного обследования, а также эпидемиологических и социально-бытовых условий. Анализ указанных данных позволил у 38,1% детей впервые (несмотря на длительный период диспансерного наблюдения в группе ЧБД – от 1 до 3 лет) выявить различные заболевания и функциональные нарушения состояния здоровья. Так, среди впервые выявленной патологии наиболее часто верифицировали такие хронические и рецидивирующие заболевания, как тонзиллит, аденоидит, различные нарушения желудочно-кишечного тракта (особо следует отметить высокую частоту гастроэзофагеального рефлюкса), а также аллергические поражения органов дыхания. В ряде случаев были диагностированы приобретенные нейтропении, первичные иммунодефициты и другие заболевания, клинические проявления которых также длительное время лечащие врачи ошибочно принимали за РРИ [13]. Следует отметить, что анализ данных литературы свидетельствует о том, что аналогичные результаты были получены и другими авторами [11, 16].

При этом особый интерес представляют исследования, посвященные изучению роли иммунных нарушений в формировании повышенной респираторной заболеваемости, а также уточнению нозологической структуры заболеваний, которые ошибочно рассматривают как ЧБД.

При наблюдении за ЧБД, как правило, не проводится нозологическая верификация, недооценивается значение коморбидных состояний, эпидемиологических, социально-бытовых и других условий, а сама реабилитация проводится по шаблону

Так, результаты исследований Н.Г. Herrod (1997) и Н. Ozkan (2005) позволяют сделать вывод о том, что в основе рекуррентных респираторных инфекций действительно нередко лежат различные нарушения иммунитета [17, 18]. При этом подчеркивается, что снижение концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови не только приводит к частым инфекционно-воспалительным поражениям бронхов и легких, но и встречается в более легких случаях, обуславливая повышенную заболеваемость инфекциями верхних отделов респираторного тракта. Так, по данным Н. Ozkan (2005), дефицит IgA и/или подклассов IgG встречается у 25% детей с рекуррентными инфекциями верхних дыхательных путей, у 22% пациентов с хроническими пневмониями и у 12,3% детей с рецидивирующими бронхолитами [18].

Результаты исследования Н.В. Зиновьевой и соавт. (2007), в котором проводили изучение состояния здоровья 90 ЧБД, также свидетельствуют о гетерогенности причин повышенной респираторной заболеваемости и значимой этиологической роли в этом иммунных нарушений [11]. Авторы особое внимание обращают на то, что у 40% пациентов с изолированными рецидивирующими вирусными инфекциями и у 23% детей с сочетанием рецидивирующих вирусных и бактериальных инфекций под маской ЧБД протекала бронхиальная астма. Поздно установленный диагноз при этом приводил к отсутствию адекватной терапии и определял неконтролируемое течение заболевания. Кроме этого, было установлено, что у детей с частыми (8 и более в год) респираторными инфекциями вирусной этиологии в большинстве случаев иммунологические изменения не выявлялись либо имели место транзиторные нарушения, в то время как при сочетании рекуррентных вирусных и рецидивирующих бактериальных инфекций у 74% детей верифицировали первичные иммунодефициты. При этом в большинстве случаев это были некритичные (малые) В-клеточные дефекты иммунной системы (селективный дефицит IgA, дефицит субклассов IgG, селективный дефект антителообразования, транзиторная гипогаммаглобулинемия детского возраста). В единичных случаях у детей, которых наблюдали в группе ЧБД, выявляли такие тяжелые первичные иммунодефицитные состояния, как агаммаглобулинемия и гиперIgM-синдром. Учитывая полученные результаты, делается вывод о нецелесообразности выделения группы ЧБД. При

этом авторы рекомендуют в каждом конкретном случае уточнять особенности течения заболевания и анамнез, что позволит, выявив на ранних этапах факторы высокого риска аллергопатологии или иммунологических нарушений, своевременно провести углубленное обследование и установить диагноз [11].

Принимая во внимание высокую распространенность иммунологических нарушений среди педиатрических пациентов с рецидивирующими вирусно-бактериальными инфекциями органов дыхания, а также транзиторные возрастные особенности иммунитета у детей (сохранение первичного иммунного ответа на многие антигены, более поздний синтез антител IgG2 и IgG4-изотипов, незрелость местного иммунитета и др.) в период их активной социализации, становится объясним интерес исследователей и практикующих врачей к поиску эффективных способов иммунокоррекции этих состояний. Однако необходимо особо подчеркнуть, что результативная иммунотерапия возможна только в тех случаях, когда она основана на этиопатогенетических принципах. Это определяет необходимость своевременной верификации причин и провоцирующих факторов повышенной респираторной заболеваемости, а также ранней диагностики патологических состояний, протекающих под маской ЧБД. Для решения этих задач особое внимание целесообразно уделять анамнезу, клиническим особенностям, эпидемиологическим и социально-бытовым условиям.

Интерес представляют исследования, посвященные изучению роли иммунных нарушений в формировании повышенной респираторной заболеваемости, а также уточнению нозологической структуры заболеваний, которые ошибочно рассматривают как ЧБД

Так, если ребенок не имеет отягощенного семейного, а также ante-, intra- и раннего постнатального анамнеза, а частые ОРВИ напрямую связаны с дебютом социализации (чаще всего это начало посещения детского сада), то, вероятно, причина в расширении числа контактов. При этом, как правило, дети постепенно адаптируются к коллективу – «набираются иммунологического опыта» и уже к концу первого года посещения детского сада болеют реже. Следует отметить, что если ребенок не посещает детский коллектив, но все равно преждевременно социализируется (для детей раннего возраста неоправданным следует считать частое пребывание в местах скопления людей: магазинах, транспорте и др.), то он также может начать часто болеть. Аналогично этому повышение уровня респираторной заболеваемости у домашнего ребенка может быть обусловлено увеличением риска инфицирования от других членов семьи, проживающих вместе (в первую очередь от детей, посещающих организованный коллектив), и особенно при неблагоприятных социально-бытовых условиях. Во всех перечисленных случаях, если эпизоды ОРВИ протекают

без бактериальных осложнений, нетяжело и в дальнейшем их частота становится реже, можно сделать вывод о транзиторно повышенной восприимчивости ребенка к инфекциям в период начала социализации. У подавляющего большинства детей при этом нет серьезных нарушений здоровья.

В тех же случаях, когда домашний ребенок, несмотря на отсутствие указанных эпидемиологических и/или социально-бытовых факторов, болеет значительно чаще сверстников, и при этом заболевания характеризуются тяжелым или затяжным течением, бактериальными осложнениями, недостаточной эффективностью стандартной терапии, необходимо проводить дифференциальный диагноз с целым рядом патологических состояний. Так, если при этом семейный анамнез отягощен по рецидивирующим заболеваниям органов дыхания (бронхит, тонзиллит, синусит, отит, пневмония и др.), кожи (фурункулез, кандидоз), слизистых (язвенные поражения, кандидоз) и других, целесообразно проведение иммунологического обследования. В свою очередь, при затяжном течении эпизодов ОРВИ, особенно при наличии аллергопатологии у ближайших родственников, а у самого ребенка – пищевой аллергии, атопического дерматита, план обследования необходимо согласовать с аллергологом. Нередко в основе РПИ с клиническими проявлениями тонзиллофарингита и аденоидита лежат такие функциональные нарушения моторики верхних отделов ЖКТ, как гастроэзофагеальный рефлюкс. Комплекс обследования такого ребенка должен не только включать обязательные консультации специалистов (оториноларинголог, гастроэнтеролог), но и подкрепляться сонографическим исследованием желудка и пищевода с проведением водно-сифонной пробы. У ряда детей требуется поиск маркеров герпетических и других внутриклеточных инфекций, уточнение содержания в сыворотке крови витамина Д и др. Таким образом, в каждом конкретном случае необходимо уточнить, что лежит в основе повышенной респираторной заболеваемости.

Предложенный подход имеет четкую практическую направленность, т.к. определяет индивидуальную тактику наблюдения за ребенком. Детализация семейного анамнеза, внутриутробного и раннего постнатального развития, клинических проявлений, эпидемиологических особенностей и социально-бытовых условий позволяет уже при первом обращении за медицинской помощью выбрать правильный вектор в поиске основных причин и провоцирующих факторов. Раннее их уточнение – залог своевременной верификации диагноза и назначения адекватной терапии. При этом понятно, что эффективность общепринятых оздоровительных мероприятий (в т.ч. с использованием и иммуномодуляторов) будет недостаточна, если РПИ связаны с первичными иммунодефицитами, цитопеническими состояниями, аллерго- и гастропатологией, микроэлементозами и др., т.к. в этих случаях требуется специальная терапия. В то же время при отсутствии указанных патологических состояний комбинация неспецифических реабилитационных мероприятий (рациональный режим дня и питания, полноценная воз-

растная диета, достаточное пребывание на свежем воздухе, закаливание, регулярное занятие физкультурой, нормализация психологических и социально-бытовых условий) с плановой вакцинацией и неспецифической иммунопрофилактикой характеризуется высокой результативностью.

Результативная иммунотерапия возможна только в тех случаях, когда она основана на этиопатогенетических принципах. Это определяет необходимость своевременной верификации причин и провоцирующих факторов повышенной респираторной заболеваемости, а также ранней диагностики патологических состояний, протекающих под маской ЧБД

При этом среди неспецифических иммунопрофилактических средств особое место занимают лекарственные препараты, относящиеся к группе бактериальных иммуномодуляторов (бактериолизаты, синтетические аналоги мурамил-дипептида и рибосомально-протеогликановые комплексы) [19]. Среди бактериальных лизатов системного действия наибольшую доказательную базу имеет препарат ОМ-85 (Бронхо-Ваксом, Бронхо-мунал), который включает лиофилизированные экстракты 21 штамма таких бактериальных возбудителей, как *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaena*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis* [20]. Высокая иммунологическая и лечебная эффективность, а также безопасность препарата ОМ-85 были доказаны в многочисленных экспериментальных и рандомизированных клинических исследованиях [7, 21–47].

Важно отметить, что препарат ОМ-85 позитивно влияет на систему как врожденного, так и адаптивного иммунитета. При этом было установлено, что компоненты клеточной стенки бактерий, входящих в состав препарата, распознаются патоген-распознающими рецепторами (в т. ч. и TLR-4), что сопровождается продукцией антимикробных пептидов (дефензин-1) и C1qR, а также повышением активности циркулирующих моноцитов, макрофагов и процессов фагоцитоза в целом. Одновременно происходит стимуляция выработки интерлейкина-6, интерлейкина-8, интерлейкина-11, активируется Th1-вектор иммунного ответа. Отмечено, что увеличивается продукция интерферонов и других цитокинов, активирующих натуральные киллеры. Показано также, что препарат ОМ-85 положительно влияет на созревания дендритных клеток и В-лимфоцитов, что позитивно сказывается на процессах антителообразования, благодаря чему возрастает синтез IgA и IgG как в системе мукозального, так и системного иммунитета [21–42]. При этом установлено, что у большей части детей с транзиторной гипогаммаглобулинемией на фоне терапии также увеличивается в сыворотке крови концентрация IgA и IgG [32].

Учитывая, что на практике при назначении препарата ОМ-85 было отмечено снижение частоты не только бактериальных, но и вирусных респираторных инфекций, особый интерес представляют данные, объясняющие этот эффект. Как ранее уже было отмечено, при использовании препарата повышается продукция интерферонов. Кроме этого, оказалось, что одновременно ингибируется активность молекул клеточной адгезии (ICAM) эпителия респираторного тракта, что сопровождается снижением риска вирусного инфицирования (в первую очередь риновирусом). Было также показано, что препарат ОМ-85 не только способствует повышению продукции противовирусных цитокинов (интерфероны), активации натуральных киллеров и снижает экспрессию ICAM-молекул, но и стимулирует в дыхательных путях CD8+-клетки [40–42]. Все это, вероятно, и лежит в основе противовирусного профилактического действия.

Расшифрованные механизмы действия препарата ОМ-85, определяющие позитивное влияние на различные иммунологические мишени, лежат в основе его высокой лечебно-профилактической результативности у пациентов с рецидивирующими инфекциями органов дыхания. При этом следует отметить, что эффективность препарата у детей с РПИ была доказана в целой серии рандомизированных клинических плацебо-контролируемых исследований, данные которых суммированы в систематическом обзоре и представлены в метаанализе [43, 44].

Если эпизоды ОРИ протекают без бактериальных осложнений, нетяжело и в дальнейшем их частота становится реже, можно сделать вывод о транзиторно повышенной восприимчивости ребенка к инфекциям в период начала социализации

Так, Del-Rio-Navarro B.E. et al. (2006) в своем обзоре, посвященном анализу эффективности иммуностимуляторов, применяемых для снижения респираторной заболеваемости, отмечает, что результаты 9 слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследований свидетельствуют о высокой терапевтической результативности препарата ОМ-85 (рис.). При этом авторы отмечают, что в анализируемые исследования были включены 852 ребенка (437 пациентов использовали препарат ОМ-85 и 415 получали плацебо). В качестве конечных точек были определены следующие показатели: доля пациентов с рецидивирующей респираторной инфекцией (≥ 3 эпизодов за 6 месяцев), доля пациентов с хотя бы одной респираторной инфекцией и число эпизодов респираторной инфекции за 6 месяцев. В результате авторы сообщили об уменьшении доли пациентов с рецидивирующей респираторной инфекцией при использовании препарата ОМ-85 на 35,9% (при доверительном интервале 95%; -49,46 -22,35) в целом и снижении частоты ОРИ на 1,21 эпизода у каждого ребенка (при доверительном интервале 95%; -1,75 -0,66). Авторы

делают также выводы о том, что в изучаемых исследованиях была отмечена хорошая переносимость и высокая безопасность препарата OM-85 [43].

Среди неспецифических иммунопрофилактических средств особое место занимают лекарственные препараты, относящиеся к группе бактериальных иммуномодуляторов (бактериолизаты, синтетические аналоги мурамил-дипептида и рибосомально-протеогликановые комплексы)

Аналогичные результаты были получены и в недавно опубликованном метаанализе всех рандомизированных клинических исследований, посвященных оценке эффективности препарата OM-85 у детей с РПИ [44]. Всего Yin J. et al. (2018) удалось найти в основных информационных базах (PubMed, Embase, Cochrane Library, CBM, CNKI, WanFang Data, VIP data) 53 рандомизированных клинических исследования, выполненных в период 1984–2016 гг. (количество детей 4 851). При этом авторы обращают внимание, что исследования отличались по количеству и возрасту пациентов, дизайну, конечным точкам и длительности наблюдения. Особо отмечено, что 14 исследований были плацебо-контролируемыми. В остальных 39 исследованиях эффективность препарата OM-85 сравнивалась со стандартной терапией. Длительность наблюдения после применения препарата OM-85 варьировала от 3 до 6–12 месяцев. В качестве конечных точек, подлежащих оценке, применялись: частота и длительность респираторных инфекций,

уровень иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM), частота применения антибактериальной терапии, нежелательные реакции, уровень субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+), длительность лихорадки, продолжительность кашля и одышки. При этом лабораторные показатели для оценки иммунологической эффективности определялись не во всех исследованиях. Так, содержание IgG оценивалось в 31 рандомизированном исследовании, уровень IgA – в 30 рандомизированных исследованиях, уровень IgM – в 25 рандомизированных исследованиях. В группе OM-85 было получено достоверное увеличение содержания: IgG на 1,47 г/л ($p < 0,00001$), IgA – на 0,40 г/л ($p < 0,00001$) и IgM – на 0,10 г/л ($p = 0,0003$). Несмотря на то что содержание подклассов Т-лимфоцитов оценивалось не во всех исследованиях, тем не менее было показано, что в группе OM-85 достоверно увеличился уровень CD3+ на 4,12% ($p = 0,004$), CD4+ – на 3,81% ($p = 0,005$) и CD4+/CD8+ – на 0,21% ($p < 0,00001$). Авторы проведенного метаанализа отмечают, что положительные иммунологические сдвиги на фоне приема препарата OM-85 сопровождались и терапевтической эффективностью – частота ОРИ уменьшилась на 2,33 случая, длительность применения антибактериальной терапии – на 4,10 дня, лихорадочный период – на 2,91 дня, продолжительность кашля – на 5,26 дня и одышки – на 3,37 дня (табл.). При этом установлена хорошая переносимость препарата OM-85 и высокая его безопасность [44].

Особый интерес вызывают результаты исследований, которые посвящены не только изучению клинко-иммунологической эффективности и безопасности препарата

Рисунок. Препарат OM-85: результаты метаанализа 9 слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований [43]

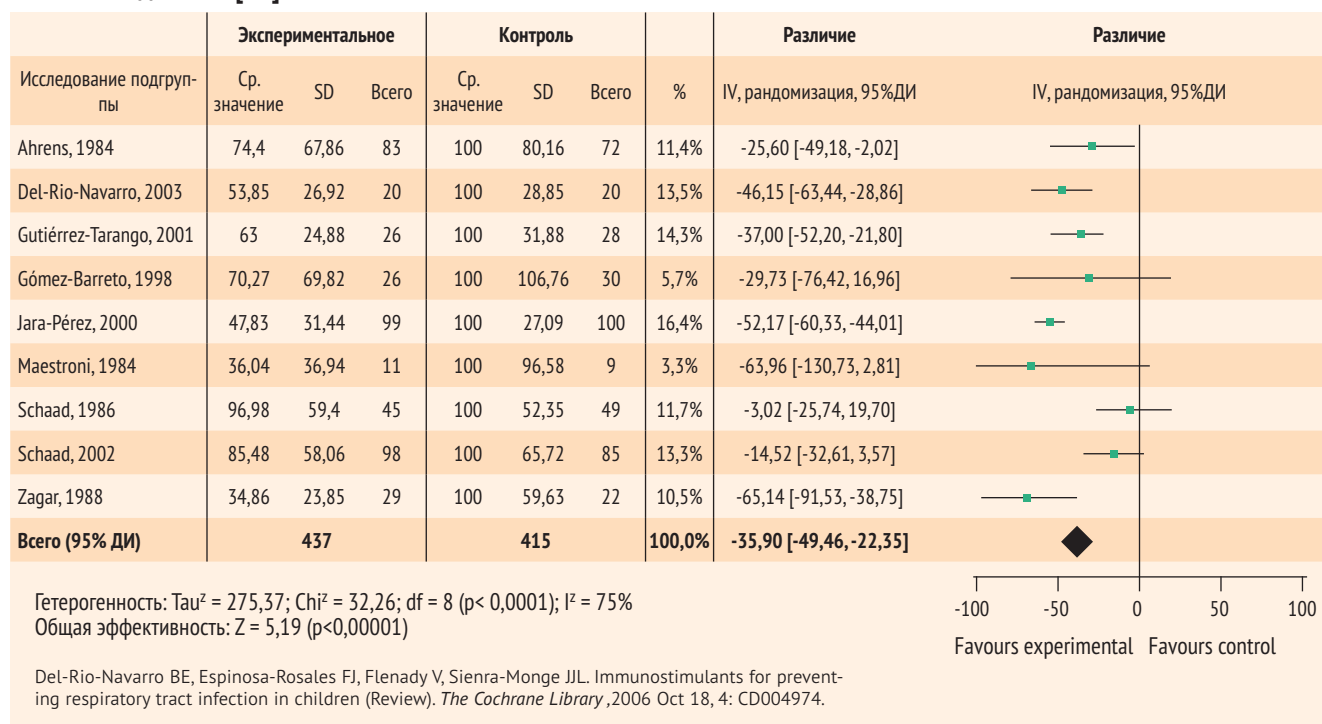


Таблица. Клиническая эффективность препарата ОМ-85 у детей с рекуррентными респираторными инфекциями [44]

Показатели, которые оценивали в исследовании	Количество рандомизированных контролируемых исследований, в которых оценивался показатель	Число детей, получавших:		Средние различия в значениях изучаемых показателей	Доверительный интервал	p
		ОМ-85	плацебо			
Частота острых респираторных инфекций	44	2 056	1 936	-2,33 случая	95% (-2,75–1,90)	<0,00001
Длительность применения антибактериальной терапии	22	1 005	1 002	-4,10 дня	95% (-4,52–3,67)	<0,00001
Продолжительность случая	13	581	586	-3,13 дня	95% (-3,91–2,35)	<0,00001
Длительность лихорадки	15	722	716	-2,91 дня	95% (-3,75–2,07)	<0,00001
Длительность кашля	12	580	581	-5,26 дня	95% (-6,41–4,12)	<0,00001
Длительность одышки	8	365	337	-3,37 дня	95% (-4,52–2,22)	<0,00001

ОМ-85 у детей с РПИ, но и возможности его потенцирования других профилактических мероприятий и/или позитивного влияния на течение других хронических заболеваний [45–47]. Так, Esposito S. et al. (2014) исследовали возможность вакцинации детей с РПИ против гриппа в сочетании с приемом препарата ОМ-85. На основании полученных данных авторы делают вывод: сочетанное применение препарата ОМ-85 и инактивированной вакцины против сезонного гриппа не снижает иммуногенность прививки и не приводит к учащению поствакцинальных реакций [45]. При этом установлено, что указанная комбинированная иммунизация у детей с повторными респираторными инфекциями безопасна и характеризуется повышением профилактической эффективности за счет сочетания специфического эффекта вакцины и неспецифического протективного действия бактериального лизата [45].

Razi C. et al. (2010) изучали влияние препарата ОМ-85 на частоту эпизодов респираторной инфекции у детей с РПИ и рецидивирующей бронхообструкцией. Результаты проведенного исследования позволили сделать вывод о том, что указанная терапия не только способствовала уменьшению заболеваемости респираторными инфекциями, но и сопровождалась снижением частоты бронхообструкции на 37,9% ($p < 0,001$) [46]. В свою очередь, полученные данные явились основанием для изучения возможности профилактического применения препарата ОМ-85 у детей и взрослых с аллергическим ринитом, бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [47]. Теоретическим обоснованием назначения препарата ОМ-85 пациентам данной категории являются результаты экспериментальных работ, свидетельствующих, что указанный бактериальный лизат обладает позитивным действием на некоторые ключевые звенья патогенеза аллергических заболеваний [36, 40, 48–55]. Так, установлено, что под действием препарата ОМ-85 снижается

продукция IgE, увеличивается количество T-reg-связанных CD103+ в брыжеечных лимфатических узлах и ускорение их продвижения из кишечника в бронхолегочную систему. Кроме этого, уменьшается плотность Th2-ассоциированных маркеров на индуцированных дендритных клетках и количество самих Th2-клеток, а также снижается продукция ими таких цитокинов, как IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 и IL-13. Индуцируется синтез цитокинов Th1-профиля, что приводит к нормализации соотношения IL-4/ИФН-гамма. В результате указанных выше эффектов тормозятся процессы инфильтрации слизистой эозинофилами, нейтрофилами, моноцитами и лимфоцитами, что в целом способствует снижению активности воспаления [36, 40, 48–55]. В настоящее время использование бактериальных иммуномодуляторов при аллергических заболеваниях активно изучается и потенциально может открыть новые перспективы в достижении контроля определенных форм бронхиальной астмы, аллергического ринита и ХОБЛ [56–58].

Снижение респираторной заболеваемости возможно только при раннем выявлении у ребенка причин и провоцирующих факторов РПИ и своевременном назначении этиопатогенетической терапии, что определяет необходимость перехода от ЧБД к нозологической верификации диагноза

Таким образом, разработка и внедрение в практику эффективных методов профилактики и лечения РПИ у детей являются одними из актуальных разделов современной педиатрии. Следует отметить, что помимо медицинских эта проблема имеет еще и социально-экономические аспекты, т. к. частые респираторные заболевания приводят к значительным материальным потерям, отрицательно сказываются на социальной и педагогической

адаптации детей, ухудшают психоэмоциональный климат в семье и качество жизни в целом. При этом доказано, что снижение респираторной заболеваемости возможно только при раннем выявлении у ребенка причин и провоцирующих факторов РПИ и своевременном назначении этиопатогенетической терапии, что определяет необходимость перехода от ЧБД к нозологической верификации диагноза. В тех случаях, когда у детей отсутствует серьезная патология (тяжелые первичные иммунодефициты, пороки развития, врожденные нарушения метаболизма и др.), можно ожидать высокую эффективность от оздоровительных программ, включающих рациональный режим дня и питания, полноценную возрастную диету, достаточное пребывание на свежем воздухе, закаливание, регулярное занятие физкультурой, нормализацию психологи-

ческих и социально-бытовых условий, плановую вакцинацию и неспецифическую иммунопрофилактику. При этом среди неспецифических иммунопрофилактических лекарственных средств наиболее высокий уровень доказательности имеют иммуномодуляторы бактериального происхождения, одним из которых является препарат ОМ-85 (Бронхо-мунал). Следует отметить, что в случае развития ОРВИ на фоне терапии ОМ-85 целесообразно продолжить его прием во время заболевания, а также после купирования симптомом ОРВИ. При этом, учитывая механизм действия ОМ-85, нет необходимости в дополнительном назначении противовирусных препаратов. 

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. Инфекционные болезни у детей. М.: Гэотар Медиа, 2013, 688 с. /Uchaikin VF, Nisevich NI, Shamsheva OV. Infectious diseases in children. M.: Geotar Media, 2013, 688 p.
- Red Book: 2018. Report of the Committee on Infection Diseases. 31th ed., Ed. D.W. Kimberlin, Brady M.T., Jackson M.A., Long S.S. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics, 2018.
- Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь-декабрь 2014 г. Роспотребнадзор, 2015. [Электронный ресурс] Режим доступа: http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=10049 (Дата обращения: 19.09.2018). / Infectious morbidity in the Russian Federation in January-December 2014. Rospotrebnadzor, 2015. [Electronic resource] Access mode: http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=10049 (Treatment date: September 19, 2017).
- Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. Изд-во Саратовского университета, 1986, 183 с. /Albitsky VYu, Baranov AA. Frequently ill children. Clinical and social aspects. Methods of health improvement. Publishing house of Saratov University, 1986, 183 p.
- Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Чебуркин А.В., Захарова И.Н. Часто и длительно болеющие дети: современные возможности иммунореабилитации. М.: Контимед, 2001. 68 с. /Korovina NA, Zaplatnikov AL, Cheburkin AV, Zakharova IN. Frequently and long ill children: modern possibilities of immunorehabilitation. M.: Kontimed, 2001. 68 p.
- Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. М.: Международный Фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2002. 69 с. /Acute respiratory infections in children: treatment and prevention. Scientific and practical program of the Union of Pediatricians of Russia. M.: International Foundation for Maternal and Child Health, 2002. 69 p.
- Schaad U. OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review. *World J Pediatr*, 2010, 6(1): 5-12.
- Jiang X, Sun L, Wang B, Yang X, Shang L, Zhang Y. Health-Related Quality of Life among Children with Recurrent Respiratory Tract Infections in Xi'an, China. *PLoS ONE*, 2013, 8(2): e56945. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056945>.
- Самсыгина Г.А. Проблема часто болеющих детей в педиатрии. *Педиатрия*, 2015, 1: 167-169. /Samsygin GA. The issue of frequently ill children in paediatrics. *Pediatr*, 2015, 1: 167-169.
- Зайцева О.В. Рекуррентные респираторные инфекции: можно ли предупредить? *Педиатрия*, 2015, 94(2): 185-192. /Zaitseva OV. Recurrent respiratory infections: can they be prevented? *Pediatr*, 2015, 94 (2): 185-192.
- Зиновьева Н.В., Давыдова Н.В., Шербина А.Ю. Часто болеющие дети: чем они больны на самом деле. *Трудный пациент*, 2007, 2: 40-43. /Zinov'yeva NV, Davydova NV, Shcherbina AYU. Frequently ill children: what is the real cause of their illness? *Trudny Patsient*, 2007, 2: 40-43.
- Иванов В.А., Шарапов Н.В., Заплатников А.Л. Состояние здоровья часто болеющих детей и повышение эффективности их санаторного оздоровления. *РМЖ*, 2007, 21(302): 1559-1564. /Ivanov VA, Sharapov NV, Zaplatnikov AL. The state of health of frequently ill children and improvement of effectiveness of their rehabilitation in sanatoriums. *RMJ*, 2007, 21 (302): 1559-1564.
- Заплатников А.Л., Гирин А.А. К дискуссии о «часто болеющих детях». *Педиатрия*, 2015, 4: 215-221. /Zaplatnikov AL, Girina AA. Revisiting the discussion of frequently ill children. *Pediatr*, 2015, 4: 215-221.
- Землякова Э.И., Шакирова Э.М., Сафина Л.З.. Экспертный анализ лечения острых респираторных инфекций участковыми педиатрами. *Практическая медицина*, 2012, 7: 121-125. /Zemlyakova EI, Shakirova EM, Safina LZ. Expert analysis of the treatment of acute respiratory infections by local paediatricians. *Prakticheskaya Meditsina*, 2012, 7: 121-125.
- Федоров Ф.М., Саломова С.Р. Полипрагмазия в педиатрии. *Педиатрическая фармакология*, 2009, 6(5): 107-109. /Fedorov FM, Salomova SR. Polypragmasy in paediatrics. *Pediatricheskaya Farmakologiya*, 2009, 6 (5): 107-109.
- Делягин В.М. Повторные респираторные инфекции у детей (часто болеющие дети). *РМЖ. Педиатрия*, 2013, 25: 1237-1240. /Delyagin VM. Recurrent respiratory infections in children (frequently ill children). *RMJ. Pediatr*, 2013, 25: 1237-1240
- Herrod HG. Follow-up of pediatric patients with recurrent infection and mild serologic immune abnormalities. *Ann Allergy-Asthma-Immunol*, 1997, 79(5): 460-464.
- Ozkan H. IgA and/or IgG subclass deficiency in children with recurrent respiratory infections and its relationship with chronic pulmonary damage. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2005, 15(1): 69-74.
- Государственный реестр лекарственных средств РФ, М., 2018. [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/> (Дата обращения: 10.09.2018). /State Register of Medicinal Products of the Russian Federation, M., 2018. [Electronic resource] Access mode: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/> (accessed date: 09/10/2018).
- Бронхо-Ваксом®. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Государственный реестр лекарственных средств РФ, М., 2018. [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (Дата обращения: 10.09.2018). / Broncho-Vaxom®. Patient Information Leaflet. State Register of Medicinal Products of the Russian Federation, M., 2018. [Electronic resource] Access mode: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (accessed date: 10.09.2018).
- Puigdollers JM, Serna GR, Hernandez del Rey I, Barruffet MT, Torroella JJ. Immunoglobulin production in man stimulated by an orally administered bacterial lysate. *Respiration*, 1980, 40(3): 142-149.
- Mauel J, Van Pham T, Kreis B, Bauer J. Stimulation by a bacterial extract (Broncho-Vaxom) of the metabolic and functional activities of murine macrophages. *Int J Immunopharmacol*. 1989, 11: 637-645.
- Martin du Pan R, Kochli B. Interferon induction by the bacterial lysate Broncho-Vaxom: a double-blind clinical study in children. *Der Kinderarzt*, 1984, 15: 646-651.
- Paupé J. Immunotherapy with an oral bacterial extract (OM-85 BV) for upper respiratory infections. *Respiration*, 1991, 58: 150-154.
- Duchow J, Marchant A, Delville JP, Schandene L, Goldman M. Upregulation of adhesion molecules induced by Broncho-Vaxom® on phagocytic cells. *Int J Immunopharmacol*, 1992, 14: 761-766.
- Mauel J. Stimulation of immuno-protective mechanisms by OM-85 BV. *Respiration*, 1994, 61: 8-15.

Бронхо-Мунал®

ВИРУСЫ



ПРОСТУДА

БАКТЕРИИ



ОСЛОЖНЕНИЯ



ПРОТИВ ВИРУСОВ И БАКТЕРИЙ ОТ ПРОСТУДЫ И ОСЛОЖНЕНИЙ

СПОСОБСТВУЕТ СНИЖЕНИЮ РИСКА ОСЛОЖНЕНИЙ В 3 РАЗА*

*Джара-Перез Дж.В./Клиническая терапия, 2000, том 22, стр. 748—759. Риск осложнений в виде среднего отита, по сравнению с отсутствием адекватной терапии. Jara-Perez Двойное слепое, плацебо-контролируемое клиническое исследование в параллельных группах. В исследование включено 200 девочек в возрасте 6–13 лет, проживающих в детском доме. 2 группы: группа плацебо и группа ОМ-85, получали плацебо и ОМ-85 по 10 дней в течение 3 последовательных месяцев. Участники находились под наблюдением в течение 6 месяцев, включая дни приема препарата. За весь период исследования у пациентов группы ОМ-85 возникло 143 случая ОРВИ (135 ОРВИ верхних дыхательных путей и 8 случаев отита) и у группы плацебо возникло 299 случаев ОРВИ (273 ОРВИ верхних дыхательных путей, 1 ОРВИ нижних дыхательных путей и 25 случаев отита). В основной группе 50% участников перенесли не более 1 случая ОРВИ, в то время как в группе плацебо — 3 случая. В основной группе также были лучшие результаты в отношении медианы продолжительности заболеваний, медианы количества пропущенных дней в школе по причине болезни, медианы количества курсов антибиотиков. Все различия были статистически достоверны ($p < 0,001$).

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: БРОНХО-МУНАЛ®. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: лизаты бактерий. РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П N011632/01. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: капсулы 7,0 мг. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Бронхо-мунал® применяется в составе комплексной терапии острых инфекций дыхательных путей; для профилактики рецидивирующих инфекций дыхательных путей и обострений хронического бронхита. ПРОТИВПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к компонентам препарата; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 12 лет (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. 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® 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. Если капсулу трудно проглотить, ее нужно раскрыть, содержимое смешать с небольшим количеством жидкости (чай, молоко или сок). ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Бронхо-мунал® обычно хорошо переносится. 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.

RU181089896 Реклама

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

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

SANDOZ A Novartis Division

27. Keul R, Roth M, Papakonstantinou E et al. Induction of interleukin 6 and interleukin 8 expression by Broncho-Vaxom (OM-85B V) via C-Fos/serum responsive element. *Thorax*, 1996, 51: 150-154.
28. Litzman J, Lokaj J, Gerylova A. Characterization of intracellular signalling transduction and transcription factors involved in Broncho-Vaxom (OM-85 BV) – induced expression of interleukin-6 and interleukin-8 in human pulmonary fibroblasts. *Allerg Immunol (Paris)*, 1996, 28(3): 81-85.
29. Lusuadi M. Lung immune defences after stimulation of gut-associated lymphoid tissue with OM-85 BV: a double-blind study in patients with chronic bronchitis. *Eur Respir Rev*, 1996, 6: 182-185.
30. Bessler WG, Huber M, Baier W. Bacterial cell wall components as immunomodulators-II. The bacterial cell wall extract OM-85-BV as unspecific activator, immunogen and adjuvant in mice. *Int J Immunopharmac*, 1997, 19: 551-8.
31. Quezada A, Maggi L, Perez M, Rodriguez J. Effect of bacterial antigen lysate on IgG and IgA levels in children with recurrent infections and hypogammaglobulinemia. *J Invest Allergol Clin Immunol*, 1999, 9(3): 178-82.
32. Jara-Perez JV, Berber A. Primary prevention of acute respiratory tract infections in children using a bacterial immunostimulant: a double-masked, placebo-controlled clinical trial. *Clin Ther*, 2000, 22(Suppl. 6): 748-749.
33. Gutierrez-Tarango M, Berber A. Safety and efficacy of two courses of OM-85 BV in the prevention of respiratory tract infections in children during 12 months. *Chest*, 2001, 119: 1742-1744.
34. Schaad UB, Mütterlein R, Goffin H et al. BV-Child Study Group. Immunostimulation with OM-85 in children with recurrent infections of the upper respiratory tract: a double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Chest*, 2002, 122: 2042-2049.
35. Spisek R, Brazova J, Rozkova D, et al. Maturation of dendritic cells by bacterial immunomodulators. *Vaccine*, 2004, 22: 2761-2768.
36. Huber M, Mossmann M, Bessler WG. Th1-orientated immunological properties of the bacterial extract OM-85 BV. *Eur J Med Res*, 2005, 10: 209-217.
37. Bessler WG, Vor dem Esche U, Masihi N. The bacterial extract OM-85 BV protects mice against influenza and *Salmonella* infection. *Int Immunopharmacol*, 2010, 10(9): 1086-1090.
38. Parola C, Salogni L, Vaira X, et al. Selective activation of human dendritic cells by OM-85 through a NF- κ B and MAPK dependent pathway. *PLoS One*, 2013, 8: e82867.
39. Dang AT, Pasquali C, Ludigs K, Guarda G. OM-85 is an immunomodulator of interferon- β production and inflammasome activity. *Sci Rep*, 2017, 7: 43844.
40. Pasquali C, Salami O, Taneja M, Gollwitzer ES, Trompette A, Pattaroni C, Yadava K, Bauer J, Marsland BJ. Enhanced mucosal antibody production and protection against respiratory infections following an orally administered bacterial extract. *Front Med*, 2014, 1: 41.
41. Coviello S, Wimmenauer V, Polack FP, Irusta PM. Bacterial lysates improve the protective antibody response against respiratory viruses through Toll-like receptor 4. *Hum Vaccin Immunother*, 2014, 10(10): 2896-2902.
42. Roth M, Pasquali C, Stolz D, Tamm M. Broncho Vaxom (OM-85) modulates rhinovirus docking proteins on human airway epithelial cells via Erk1/2 mitogen activated protein kinase and cAMP. *PLOS ONE* November 28, 2017. [Electronic resource] Access mode <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188010> (Дата обращения: 12.09.2018).
43. Del-Rio-Navarro BE, Espinosa Rosales F, Flenady V, Sienra-Monge JJ. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, Oct 18, 4: CD004974.
44. Yin J, Xu B, Zeng X, Shen K. Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *International Immunopharmacology*, 2018, 54: 98-209.
45. Esposito S, Marchisio P, Prada E et al. 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, 32: 2546-52.
46. Razi C, Harmanc K, Keskin F. The immunostimulant OM-85 BV prevents wheezing attacks in preschool children. *J Allergy Clinical Immunol*, 2010, 126(4): 763-769.
47. Koatz AM, Zakari L, Ciceran A. Cost consequence of preventive treatment with OM85 bacterial lysate compared the same patient without OM85 the previous year in allergic rhinitis, asthma and COPD in Argentina. *Value in health*, 2015, 18: A335-A776.
48. Strickland DH, Judd S, Thomas JA et al. Boosting airway T-regulatory cells by gastrointestinal stimulation as a strategy for asthma control. *Mucosal Immunol*, 2011, 4: 43-52.
49. Navarro S, Cossalter G, Chiavaroli C et al. The oral administration of bacterial extracts prevents asthma via the recruitment of regulatory T cells to the airways. *Mucosal Immunol*, 2011, 4: 53-65.
50. Fu R, Li J, Zhong H et al. Broncho-Vaxom attenuates allergic airway inflammation by restoring GSK3 β -related T regulatory cell insufficiency. *PLoS One*, 2014, 9: e92912.
51. Han L, Zheng CP, Sun YQ et al. A bacterial extract of OM-85 Broncho-Vaxom prevents allergic rhinitis in mice. *Am J Rhinol Allergy*, 2014, 28: 110-116.
52. Zhong H, Wei J, Yao Y et al. A bacterial extract of OM-85 Broncho-Vaxom suppresses ovalbumin-induced airway inflammation and remodeling in mouse chronic allergic asthma model. *Int J Clin Exp Pathol*, 2017, 10: 1149-1157.
53. Chen ZG, Ji JZ, Li M et al. Effect and analysis of clinical efficacy of immunomodulator on serum levels of IL-4 and IFN- γ in asthmatic children. *J Sun Yat-sen Univ Med Sci*, 2009, 30: 100-103.
54. Lu Y, Li Y, Xu L et al. Bacterial lysate increases the percentage of natural killer T cells in peripheral blood and alleviates asthma in children. *Pharmacology*, 2015, 95: 139-144.
55. Han RF, Li HY, Wang JW, Cong XJ. Study on clinical effect and immunologic mechanism of infants capillary bronchitis secondary bronchial asthma treated with bacterial lysates Broncho-Vaxom. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20: 2151-2155.
56. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Бурцева Е.И. и др. Иммунопрофилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций в достижении контроля над течением бронхиальной астмы у детей. *Педиатрия*, 2013, 92(1): 51-56. / Zaplatnikov AL, Girina AA, Burtseva EI, et al. Immunoprophylaxis of influenza and other acute respiratory viral infections in achieving control over the course of bronchial asthma in children. *Pediatrics*, 2013, 92 (1): 51-56.
57. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Харит С.М. и др. Комбинированная иммунопрофилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций у детей с бронхиальной астмой: клинико-иммунологическая эффективность. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*, 2013, 3. / Zaplatnikov AL, Girina AA, Kharit SM, et al. Combination immunoprophylaxis of influenza and other acute respiratory viral infections in children with bronchial asthma: clinical and immunological efficacy. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*, 2013, 3.
58. Бокучава Е.Г., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А. и др. Применение иммуномодуляторов для профилактики респираторных инфекций у детей с аллергическими болезнями. *Педиатр. фармакология*, 2016, 13(6): 544-548. / Bokuchava EG, Namazova-Baranova LS, Alekseeva AA, et al. The use of immunomodulators for the prevention of respiratory infections in children with allergic diseases. *Pediatr. Farmakologia*, 2016, 13 (6): 544-548.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Заплатников Андрей Леонидович – д.м.н., профессор, декан педиатрического факультета ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Гирина Асия Ахмедовна – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой педиатрии БУ ВО ХМАО – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»

Локшина Эвелина Эдуардовна – к.м.н., доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Леписева Инга Владимировна – главный врач ГБУЗ «Детская республиканская больница Республики Карелия», Петрозаводск

Майкова Ирина Дмитриевна – к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой ДЗМ»

Кузнецова Ольга Александровна – заведующая отделением ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой ДЗМ»

Воробьева Александра Сергеевна – к.м.н., врач-педиатр ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой ДЗМ»

Гончарова Людмила Викторовна – врач-педиатр ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой ДЗМ»

Дубовец Наталья Федоровна – заведующая отделением ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой ДЗМ»

О.А. РЫЧКОВА¹, М.А. ГРАХОВА², А.С. САГИТОВА¹, Л.А. КОЖЕВНИКОВА¹, О.В. СТАРОСТИНА³, К.П. КУЗЬМИЧЁВА¹¹ ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет»² ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №1»³ ММАУ «Городская поликлиника №5», Тюмень

РОТАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

ВОЗМОЖНОСТИ СВОЕВРЕМЕННОЙ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ

В России заболеваемость острыми кишечными инфекциями занимает 3–4-е место среди всех инфекционных болезней, а самым частым этиологическим фактором у детей до 5 лет является ротавирус. Практически 40% детей в возрасте до двух лет переносят три эпизода ротавирусной инфекции, в этой же группе наблюдается наиболее тяжелое течение заболевания. Ежегодно с ротавирусным гастроэнтеритом связано 197 000 смертей, каждый час от этой инфекции погибает 23 ребенка. Высокая устойчивость ротавируса в окружающей среде, простота передачи и большое количество бессимптомного носительства определяют необходимость своевременной вакцинации. На международном рынке присутствуют 2 лицензированных оральных живых аттенуированных ротавирусных вакцины, одной из которых является пентавалентная вакцина.

Ключевые слова: ротавирусная инфекция, вакцинация, инфекционные болезни.

О.А. RYCHKOVA¹, M.A. GRAKHOVA², A.S. SAGITOVA¹, L.A. KOZHEVNIKOVA¹, O.V. STAROSTINA³, K.P. KUZMICHYOVA¹¹ Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of Russia² Regional Clinical Hospital No.1³ City Polyclinic No.5, Tyumen

ROTAVIRUS INFECTION. THE POSSIBILITIES OF TIMELY VACCINATION

The incidence of acute intestinal infections in Russia is ranked 3rd - 4th among all infectious diseases, and rotavirus is the most frequent etiologic factor in children under 5 years old. Almost 40% of children under the age of two have three episodes of rotavirus infection, the same group undergo the most severe course of the disease. Rotavirus gastroenteritis causes 197,000 annual deaths, 23 children die due to this infection every hour. The high resistance of rotavirus in the environment, the ease of transmission and the large number of asymptomatic carriers predetermine the need for timely vaccination. There are 2 licensed oral live attenuated rotavirus vaccines on the international market, one of which is RotaTaq pentavalent vaccine.

Keywords: rotavirus infection, vaccination, infectious diseases.

ВВЕДЕНИЕ

Острые кишечные инфекции (ОКИ) являются глобальной проблемой благодаря своей повсеместной распространенности и высокой летальности, особенно среди детей раннего возраста [21]. В России заболеваемость ОКИ занимает 3–4-е место среди всех инфекционных болезней [1], а самым частым этиологическим фактором у детей до 5 лет является ротавирус (РВ) [29]. Практически 40% детей в возрасте до двух лет переносят по меньшей мере три эпизода ротавирусной инфекции (РВИ) [26], вне зависимости от санитарной обстановки в регионе и уровня дохода [9]. Пик заболеваемости ОКИ приходится на 2-летний возраст, и при отсутствии профилактических мер это может способствовать нарушению когнитивных способностей ребенка: влиять на процессы запоминания и обработку информации [17]. Наиболее эффективным методом контроля уровня заболеваемости является вакцинация (уровень доказательности 1А в отношении РВИ у детей младшего возраста) [11]. В настоящее время вакцинация против РВИ включена в национальные календари 94 стран. С 2014 г. вакцинация против РВИ включена в Национальный календарь прививок России, проводимых по эпидемическим показаниям, а ряд регионов (Москва, Краснодар, Свердловская область, Смоленск, Тюмень, Ярославль, Владивосток, Санкт-Петербург, Сахалин) включил этот метод профилактики в региональные календари.

ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЗБУДИТЕЛЯ

Ротавирус (семейство Reoviridae, подсемейство Sedoreovirinae, под Rotavirus)

Группа исследователей под руководством R. Townley и R. Bishop в 1973 г. из Королевского детского госпиталя в Мельбурне (Австралия) занимались воспалительными заболеваниями кишечника и при исследовании биоптатов верхнего отдела тонкого кишечника обнаружили многочисленные частицы в эпителиоцитах. При рассмотрении с помощью электронного микроскопа найден вирус, который по внешнему виду напоминал колесо со спицами, что и определило его название «ротавирус» (от *lat. rota* – колесо) [10]. Являясь антропонозным высококонтагиозным острым инфекционным заболеванием, способен вызывать гастроэнтериты у млекопитающих и птиц [1]. РВ животных даже при высокой инфицирующей дозе не вызывают клинически значимых инфекций у человека, но они могут индуцировать протективный иммунный ответ, что оказалось полезным для разработчиков вакцин [21].

РВ частицы довольно крупные (100 нм), вирион РВ состоит из 1) сердцевины (вирусный геном, состоящий из 11 сегментов двунитчатой РНК (dsРНК)); 2) внутреннего капсида: включает в себя белок VP6 (основная группоспецифическая антигенная детерминанта ротавируса, в зависимости от строения которой вирус под-

разделяют на 7 серологических групп – А, В, С, D, E, F, G), в 98% случаев РВИ у человека вызывают РВ серогруппы А; 3) наружного капсида: включает в себя два структурных белка: VP7 (гликопротеиновый белок, или G-протеин) и VP4 (белок, чувствительный к действию протеаз, или Р-протеин) [20, 23]. На данные белки вырабатываются вируснейтрализующие антитела после проникновения вируса в организм человека или после вакцинации; также они обеспечивают адсорбцию вируса и его проникновение в эпителиоциты тонкого кишечника [21]. Помимо перечисленных структурных белков, вирион также имеет NSP-белки, которые синтезируются в инфицированной клетке и участвуют в репликации вируса, а также играют важную роль в патогенезе инфекции и иммунном ответе на нее [4].

По данным Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора и Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России, РВИ в России обусловлена 5 ведущими серотипами: G1, G2, G3, G4 и G9 [8].

РВ стабилен в окружающей среде: выживаемость в водопроводной воде – до 60 дней; на объектах внешней среды – 10–30 дней; в фекалиях – 1–2 недели – 7 месяцев; на фруктах – 5–30 дней; на тканях из хлопка и шерсти – 12–45 дней; на различных поверхностях – до 10 дней.

РВ устойчив: к хлорсодержащим дезинфицирующим средствам, в том числе к хлорированию воды в водопроводных сооружениях; к препаратам на основе перекиси водорода; к низким температурам; к эфиру; к хлороформу; к детергентам; к гипохлориту (в низких концентрациях); к ультразвуку; к протеолитическим ферментам желудочно-кишечного тракта (панкреатин, трипсин, эластаза усиливают инфекционную активность возбудителя).

Источник инфекции: человек (больной или вирусовыделитель). Механизм передачи: фекально-оральный (пищевой, водный и контактно-бытовой путь). Такая высокая устойчивость и контагиозность вируса предопределяет важность своевременной вакцинации [1].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РВИ

В европейских странах доля ротавирусного гастроэнтерита во всех случаях варьирует от 25,3% (в Греции) до 63,5% (в Норвегии). В других странах эта доля составляет 36–45% [30]. В развивающихся странах случаи РВИ регистрируются практически круглый год. В России среди всех инфекционных болезней заболеваемость РВИ занимает 3–4-е место, чаще вспышки регистрируются в зимне-весенний период (декабрь – апрель) [1]. РВ является причиной обращения к врачу каждого пятого заболевшего; 1 из 65 больных требует госпитализации и 1 из 293 пациентов погибает от обезвоживания. Около 40% всех госпитализаций у детей до 5 лет по поводу диарей, согласно данным ВОЗ, связаны с РВИ, а наиболее тяжелое течение наблюдается в группе детей от 6 до 24 месяцев жизни [2]. Это подтверждается полученными данными международного проекта «Эпидемиология вирусных кишечных инфекций в России: разработка новых подходов для выявления и характеристики возбудителей», который с

2005 по 2007 г. проходил в 8 городах РФ: Москве, Санкт-Петербурге, Челябинске, Нижнем Новгороде, Тюмени, Хабаровске, Махачкале и Якутске. Согласно результатам частота выявления РВ у детей до 4 лет варьировала от 37,66 до 48,65%, а у детей от 4 до 6 лет составляла 31,20%. Рост показателей заболеваемости населения РВИ: с 3,2 на 100 тыс. населения в 1993 г. до 83,26 в 2016 г. – говорит об улучшении диагностических возможностей выявления РВ, благодаря которым можно проанализировать рост заболеваемости и принять соответствующие меры. В довакцинальную эру от ротавирусного гастроэнтерита (РВГЭ) в мире ежегодно погибало 440 000 детей младше 5-летнего возраста [1].

ПАТОГЕНЕЗ И ИММУННЫЙ ОТВЕТ

РВ поражает зрелые энтероциты тонкого отдела кишечника. Первоначально прилипание вируса к поверхности клеток происходит с помощью белков VP4 и VP7 наружного капсида. После dsPHK вирус распознается с помощью паттерн-распознающих рецепторов (TLR-3, RIG-1, MDA-5) энтероцитов, запускается ряд внутриклеточных сигнальных каскадов, которые активируют транскрипционные факторы (NFκB и IRF3), приводящие к выработке цитокинов и хемокинов энтероцитами (CXCL10, ИЛ-8, ИЛ-6, ИФН, MCP-1, ФНО-альфа, ИФН), что ведет к активации и пролиферации клеток врожденного иммунитета (макрофагов и NK-клеток) и запуску по средствам ИФН противовирусного ответа в месте внедрения.

Учитывая высокую степень бессимптомного носительства (встречается в 3–4 раза чаще, чем с выраженной клинической картиной), которое может служить причиной внутрибольничных диарей и вспышечной заболеваемости, вакцинация становится средством, способным не только обезопасить себя и близких, но и снизить затраты на лечение

Параллельно с этим дендритные клетки (находящиеся в lamina propria тонкого отдела кишечника), имея на своей поверхности как TLR-3, так и RIG-1, также считывают информацию, выделяют цитокины (ИЛ-12, ИЛ-6, ФНО-альфа, ИФН), и через MCH II – после передачи информации об VP7 и VP4 CD3+4+-клеткам – запускается иммунный ответ и вырабатываются нейтрализующие антитела, главным образом иммуноглобулины классов G и A (IgG и IgA) [27]. Наряду с гомотипическими антителами (т. е. нацеленными против вируса того типа, который вызвал инфекцию), при первичной ротавирусной инфекции обнаруживают и гетеротипические антитела, способные нейтрализовать другие варианты вирусов [12], но большая их часть вырабатывается при повторной встрече с возбудителем. Часть энтероцитов погибает при встрече с вирусом, что является основной причиной осмотической диареи при РВГЭ, за счет NSP4 (первый и пока единственный известный вирусный энтеротоксин) путем активации

хлоридных каналов и нарушения в связи с этим секреции воды и электролитов. В патогенезе диарейного синдрома также имеет значение активация локальной нервной системы и усиление перистальтики кишечника [1].

Выработка мукозальных антител IgA в кишечнике составляет один из основных механизмов местного иммунитета. Большинство интестинальных IgA нацелены против внутреннего белка ротавирусов VP6 (не являются нейтрализующими). Лимфоциты, циркулирующие в крови, образованные после контакта с РВ, несут на своей поверхности рецепторы (специфический хоуминг-рецептор $\alpha 4\beta 7$), которые обеспечивают их прицельную миграцию в лимфоидные ткани кишечника [20], где и происходит их превращение в плазматические клетки, а также клетки памяти, что обеспечивает защиту от повторных инфекций. Невосприимчивость к РВИ коррелировала с высоким уровнем копроантител IgA в ряде исследований [13]. Эффективная защита обеспечивается именно активным иммунным ответом на ротавирусную инфекцию. Пассивная иммунизация по средствам материнских антител дает лишь слабую устойчивость к РВ в первые месяцы жизни [17].

РВ инфицирует неделящиеся дифференцированные энтероциты апикальных отделов ворсинок тонкой кишки, что ведет к нарушению всасывания и ионного транспорта, вызывая тем самым осмотическую диарею. В отличие от бактериальных диарей в инфицированном кишечнике практически отсутствует воспаление

Если взглянуть с точки зрения патогенеза на составляющие вакцины РВ (содержит пять живых реассортантных штаммов ротавируса), то благодаря наличию в ее составе VP7 (серотипы G1, G2, G3 или G4 человеческого родительского штамма и серотип G6 бычьего родительского штамма ротавируса) совместно с белком VP4 (серотип Р7 бычьего родительского штамма и серотипа Р1А человеческого родительского штамма ротавируса) происходит запуск иммунного ответа с выработкой нейтрализующих антител, циркуляция которых будет предотвращать проникновение и дальнейшее распространение РВ. Кроме того, учитывая высокую степень бессимптомного носительства (встречается в 3–4 раза чаще, чем с выраженной клинической картиной), которое может служить причиной внутрибольничных диарей и вспышечной заболеваемости, вакцинация становится средством, способным не только обезопасить себя и близких, но и снизить затраты на лечение [1, 6].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Для РВИ характерно острое начало с гиперпиретической лихорадкой (у 90% больных лихорадка достигает 39 °С). Диспепсические расстройства: диарея и рвота – являются главными симптомами ротавирусного гастроэнтерита. Диарейный синдром продолжается от 3 до 9

суток, у 80% детей ему предшествует рвота. Клинические формы варьируют от бессимптомного течения или легкой диспепсии до тяжелой профузной диареи с жизнеугрожающей дегидратацией (до 20 эпизодов стула за день), что частично зависит от дозы инфекции и природы ротавирусного штамма. Инкубационный период составляет от 48 часов до 7 суток. РВ инфицирует неделящиеся дифференцированные энтероциты апикальных отделов ворсинок тонкой кишки, что ведет к нарушению всасывания и ионного транспорта, вызывая тем самым осмотическую диарею. В отличие от бактериальных диарей в инфицированном кишечнике практически отсутствует воспаление [1, 4].

ПРОФИЛАКТИКА РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Вакцинация – единственный наиболее эффективный метод контроля уровня заболеваемости. ВОЗ рекомендует включить ротавирусную вакцину в национальные программы иммунизации всех стран мира. Отсутствие этиотропной терапии РВИ, высокая контагиозность и недостаточная эффективность неспецифических мер профилактики также определяют необходимость вакцинации (рекомендации о всеобщей иммунизации детей младенческого возраста против РВИ имеют уровень доказательности 1А).

В РФ зарегистрирована единственная вакцина против РВИ пентавалентная ротавирусная вакцина (ПВРВВ) – раствор для приема внутрь. Одна доза вакцины (2 мл) содержит живые реассортанты человеческого и бычьего ротавирусов, выращенные на культуре клеток Веро: ротавирус типа G1, G2, G3, G4, Р1А [1].

СХЕМА И ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОВЕДЕНИЯ ВАКЦИНАЦИИ

Вакцина в виде раствора в объеме 2 мл (1 доза) предназначена только для перорального приема. Курс вакцинации состоит из 3 доз препарата ПВРВВ с интервалом между введениями от 4 до 10 недель. Первая доза ПВРВВ вводится в возрасте от 6 до 12 недель (максимальная безопасность пациента). Все три дозы рекомендуется ввести до достижения ребенком возраста 32 недель жизни. Эффективность и безопасность ПВРВВ не были установлены у детей в возрасте младше 6 и старше 32 недель жизни. При этом ПВРВВ может вводиться одновременно (в один день) с любыми вакцинами Национального календаря профилактических прививок и прививок по эпидемиологическим показаниям, кроме БЦЖ/БЦЖ-М-вакцинации [1]. Однако ряд авторов не отрицает возможного снижения эффективности вакцины от РВИ при совместном введении с вакциной против полиомиелита [15].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАКЦИНЫ

Степень эффективности полного курса 3 доз ПВРВВ (эффективность оценивалась относительно последующей

госпитализации с РВГЭ и амбулаторных обращений) составила 92–98% в Финляндия, Франции и Испании, что в целом согласовалось с эффективностью вакцинации в США [29].

По данным многоцентрового исследования в США (включающего 402 случая с выявленной ротавирусной инфекцией), проведенного в период с 2012 по 2013 г., пентавалентная вакцина была эффективна в 80% случаев вне зависимости от возраста, национальной принадлежности или пола и перекрывала наиболее часто встречаемые штаммы на территории США (даже GP12, не входящий в состав вакцины) [14].

С 2014 г. в России вакцинация против РВИ включена во вторую часть национального календаря профилактических прививок, ряд регионов (Москва, Краснодар, Свердловская область, Смоленск, Тюмень, Ярославль, Владивосток, Санкт-Петербург, Сахалин) включил этот метод профилактики в региональные календари. Согласно исследованиям пентавалентная вакцина зарекомендовала себя как безопасная, хорошо переносимая и эффективная.

В Ханты-Мансийском автономном округе – Югре в 2016 г. из вакцинированных детей ни один ребенок не заболел среднетяжелым и тяжелым гастроэнтеритом, не было случаев госпитализации в связи с ОКИ, не зарегистрирован ни один случай РВИ. Помимо этого, в городах Ханты-Мансийск, Нягань, Нижневартовск произошло снижение заболеваемости РВИ [3].

В Тюмени среди вакцинированных от РВИ детей в течение 6 месяцев не зарегистрированы случаи инфицирования РВ. Частота госпитализаций в связи с ОКИ любой этиологии была в 4 раза меньше в группе вакцинированных, чем в группе невакцинированных [7].

По результатам программы вакцинации против РВИ в 2015 г. в Красноярском крае зарегистрировано снижение числа госпитализаций и обращений за неотложной помощью по поводу ОКИ в группе как вакцинированных, так и невакцинированных детей (от 1 до 3 лет) [5].

В Московской области программа вакцинации пентавалентной вакциной оказала влияние как на снижение заболеваемости РВИ, так и на уменьшение числа госпитализаций детей первого года жизни (среди госпитализированных больных привитых не было) [8].

БЕЗОПАСНОСТЬ ВАКЦИНАЦИИ

Пентавалентная вакцина при использовании в рамках указанной инструкции не увеличивала риск серьезных побочных явлений, в том числе кишечной инвагинации, по сравнению с плацебо [25].

Крупномасштабное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности пентавалентной вакцины (REST) было проведено в 11 странах в период с 2001 по 2004 г. путем введения вакцины (3 дозы по 2 мл) 2 074 здоровым недоношенным детям в возрасте 6–12 месяцев. Случай ротавирусного гастроэнтерита фиксировался, если у ребенка был трижды водянистый стул (в течение 24 ч) и/или сильная рвота наряду с обна-

ружением антигена РВ (ПЦР кала, собранного в течение 14 дней от начала вышеуказанных симптомов). Все новорожденные наблюдались в течение 42 дней после введения каждой дозы. В результате неблагоприятные эффекты, зафиксированные в течение указанного времени, были сопоставимы у основной и плацебо групп. Не было выявлено ни одного случая кишечной инвагинации, смерти, а также госпитализации или обращения в отделение неотложной помощи в связи с явлениями ротавирусного гастроэнтерита (G1-4 серотипа), связанного с применением вакцины [16].

В России острые кишечные инфекции ротавирусной этиологии продолжают занимать лидирующие позиции, учитывая низкий процент охвата вакцинацией (за 2016 г. он составил 1,97%): на сегодняшний день сохраняется необходимость включения вакцинации от ротавирусной инфекции в первую часть Национального календаря профилактических прививок

Помимо безопасности и эффективности, применение пентавалентной вакцины влияет на экономическую составляющую, позволяя сократить количество койко-дней (случаи, требующие госпитализации пациентов с ротавирусными гастроэнтеритами), тем самым уменьшив затраты медицинского учреждения. После внедрения пентавалентной вакцины в финских больницах удалось уменьшить количество койко-дней для пациентов с острыми РВГЭ на 100 000 детского населения в возрасте от 0 до 2 лет: с 1 942 (925 койко-дней – госпиталь в Тампере и 1 017 койко-дней в Оулу) до 240 койко-дней (70 койко-дней – госпиталь в Тампере и 170 койко-дней в Оулу) [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Польза от внедрения вакцинации против ротавирусной инфекции, характеризующаяся снижением количества тяжелых случаев ротавирусного гастроэнтерита, сокращением количества обращений и сроков госпитализации детей первых лет жизни в России, а в связи с этим и уменьшением расходов системы здравоохранения, подчеркивает необходимость повсеместного использования вакцинопрофилактики с охватом не менее 95% населения. В России острые кишечные инфекции ротавирусной этиологии продолжают занимать лидирующие позиции, учитывая низкий процент охвата вакцинацией (за 2016 г. он составил 1,97%): на сегодняшний день сохраняется необходимость включения вакцинации от ротавирусной инфекции в первую часть Национального календаря профилактических прививок.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рычкова О.А. и др. Профилактика ротавирусной инфекции: путь расширения региональной программы вакцинации Тюменской области. *Фарматека*, 2016, 11: 7–12. /Rychkova OA, et al. Prevention of rotavirus infection: the way to expand the regional vaccination program in the Tyumen region. *Farmateca*, 2016, 11: 7–12.
2. Вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции у детей: Федеральные клин. рекомендации. Минздрав России, Союз педиатров России. М.: Педиатр, 2016, 40 с. /Vaccine prophylaxis of rotavirus infection in children: Federal guidelines. Ministry of Health of Russia, Union of Pediatricians of Russia. M.: Pediatrician, 2016, 40 p.
3. Гирина А.А., Курганская А.Ю. Клинико-эпидемиологическая характеристика и возможности профилактики ротавирусной инфекции у детей в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре. *Инфекционные болезни*, 2018, 16(1): 87–92. doi: 10.20953/1729-9225-2018-1-87-92. /Girina AA, Kurganskaya AYU. Clinico-epidemiological characteristics and possibilities of prevention of rotavirus infection in children in the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug - Ugra. *Infectsionnye Bolezni*, 2018, 16 (1): 87-92. doi: 10.20953 / 1729-9225-2018-1-87-92.
4. Куличенко Т.В. Ротавирусная инфекция у детей. *Вопросы диагностики педиатрии*, 2009, 1(2): 17–23. /Kulichenko TV. Rotavirus infection in children. *Voprosy Diagnostiki Pediatrii*, 2009, 1 (2): 17-23.
5. Мартынова Г.П., Южакова А.Г. и др. Ротавирусная инфекция у детей в Красноярском крае: первые шаги к снижению заболеваемости. *Фарматека*, 2016, 11: 1–6. /Martynova GP, Yuzhakova AG. Rotavirus infection in children in the Krasnoyarsk Krai: the first steps towards reducing the incidence. *Farmateca*, 2016, 11: 1-6.
6. Рудакова А.В., Харит С.М., Подколзин А.Т., Усков А.Н., Лобзин Ю.В. Оценка эффективности затрат на вакцинацию детей 5-валентной вакциной против ротавирусной инфекции в Российской Федерации. *Педиатрическая фармакология*, 2017, 14 (6): 501–507. doi: 10.15690/pf.v14i6.1833. /Rudakova AV, Harit SM, Podkolzin AT, Uskov AN, Lobzin YuV. Evaluation of the cost effectiveness of children vaccination with 5-valent rotavirus vaccine in the Russian Federation. *Pediatricheskaya Farmakologiya*, 2017, 14 (6): 501-507. doi: 10.15690 / pf.v14i6.1833.
7. Баранов А.А. и др. Ротавирусная инфекция у детей – нерешенная проблема. Обзор рекомендаций по вакцинопрофилактике. *Педиатрическая фармакология*, 2017, 14 (4): 0–0. doi: 10.15690/pf.v14i4.1756. /Baranov AA, et al. Rotavirus infection in children is an unsolved problem. Review of recommendations on vaccine prevention. *Pediatricheskaya Farmakologiya*, 2017, 14 (4): 0-0. doi: 10.15690 / pf.v14i4.1756.
8. Феклисова Л., Шаповалова Р. Динамика заболеваемости и оценка вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции на примере Московской области. *Врач*, 2017, 8: 83–87. /Feklisova L, Shapovalova R. Disease dynamics and evaluation of rotavirus vaccine prophylaxis by the example of the Moscow Region. *Vrach*, 2017, 8: 83-87.
9. Bernstein DI. Rotavirus overview. *Pediatr Infect Dis J*, 2009, 28(3 Suppl): S50–S53.
10. Bishop R. Discovery of rotavirus: Implications for child health. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 24(3): 81–85.
11. Chandran A et al. Nosocomial Rotavirus Infections: A Systematic Review. *J Pediatr*, 2006 Oct, 149(4): 441–7. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.04.054.
12. Chiba Set al. Protective effect of naturally acquired homotypic heterotypic rotavirus antibodies. *Lancet*, 1986, 2: 417–421.
13. Coulson BS et al. Role of coproantibody in clinical protection of children during reinfection with rotavirus. *J Clin Microbiol*, 1992, 30: 1678–1684.
14. Daniel C et al. Long-term Consistency in Rotavirus Vaccine Protection: RV5 and RV1 Vaccine Effectiveness in US Children, 2012–2013. *Clin Infect Dis*, 2015 Dec 15, 61(12): 1792–9. doi: 10.1093/cid/civ872.
15. Glass RI et al. Rotavirus vaccines: current prospects and future challenges. *Lancet*, 2006, 368: 323–332.
16. Goveia MG et al. Safety and efficacy of the pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine in healthy premature infants. *Pediatr Infect Dis J*, 2007 Dec, 26(12): 1099–104. doi: 10.1097/INF.0b013e31814521cb.
17. Greenberg HB, Estes MK. Rotaviruses: from pathogenesis to Vaccination. *Gastroenterology*, 2009, 136: 1939–1951.
18. Guerrant DL et al., Association of early childhood diarrhea and cryptosporidiosis with impaired physical fitness and cognitive function four-seven years later in a poor urban community in northeast Brazil. *Am J Trop Med Hyg*, 1999, 61: 707–713.
19. Hartwig S et al. Hospital bed occupancy for rotavirus and all cause acute gastroenteritis in two Finnish hospitals before and after the implementation of the national rotavirus vaccination program with RotaTeq. *BMC Health Services Research*, 2014, 14: 632. <http://www.biomedcentral.com/1472-6963/14/632>.
20. Jaimes MC et al. Maturation trafficking markers on rotavirus specific B cells during acute infection and convalescence in children. *J Virol*, 2004, 78: 10967–10976.
21. Liu K, et al. Rotavirus strategies to evade host antiviral innate immunity. *Immunol Lett*, 2009, 127: 13–18.
22. McClain B et al. X-ray crystal structure of the rotavirus inner capsid particle at 3.8 Å resolution. *J Mol Biol*, 2010, 397(2): 587–599. doi: 10.1016/j.jmb.2010.01.055.1.
23. Mokomane M et al. The global problem of childhood diarrhoeal diseases: emerging strategies in prevention and management. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, 2018, 5(1): 29–43.
24. Patton JT. Rotavirus diversity and evolution in the post-vaccine world. *Discov Med*, 2012, 13(68): 85–972.
25. Soares-Weiser K et al., Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochr Database Syst Rev*, 2012, 14: 11.
26. Velazquez F et al. Rotavirus Infection in Infants as Protection against Subsequent Infections. *N Engl J Med*, 1996, 335: 1022–8.
27. Villena J et al. Intestinal Innate Antiviral Immunity and Immunobiotics: Beneficial Effects against Rotavirus infection. *Frontiers in immunology*, 2016, 7: 563. doi:10.3389/fimmu.2016.00563.
28. Walker CL, Rudan I, Liu L, Nair H, Theodoratou E, Bhutta ZA, et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhea. *Lancet*, 2013 Apr 20, 381(9875): 1405–16. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60222-6.
29. Yahiya Y, Katherine A. Pentavalent rotavirus vaccine (RotaTeq) in the prevention of rotavirus gastroenteritis: a profile of its use in the EU. *Drugs Ther Perspect*, 2018, 34: 143–149.
30. Yih WK et al. Intussusception risk after rotavirus vaccination in U.S. infants. *N Engl J Med*, 2014, 370: 503–512.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Рычкова Ольга Александровна – д.м.н., профессор, завкафедрой детских болезней лечебного факультета с курсом иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ Минздрава России»

Грахова Мария Андреевна – врач аллерголог-иммунолог БУЗ ТО ОКБ№1

Сагитова Альмира Самигуловна – к.м.н., доцент кафедры детских болезней лечебного факультета с курсом иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ Минздрава России»

Кожевникова Любовь Александровна – к.м.н., доцент кафедры детских болезней лечебного факультета с курсом иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ Минздрава России»

Старостина Ольга Владимировна – заместитель главного врача ММАУ «Городская поликлиника №5», Тюмень

Кузьмичева Ксения Павловна – ординатор кафедры детских болезней лечебного факультета с курсом иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ Минздрава России»

М.И. ПЫКОВ^{1,2}, Е.А. ФИЛИПОВА², О.В. ТЕПЛЯКОВА², Е.И. ДОРОФЕЕВА², Н.Н. ДЖАНДЖГАВА²¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ГАСТРОШИЗИСОМ

Гастрошизис – сложный порок передней брюшной стенки, требующий экстренной хирургической помощи. В результате одно- или двухэтапной операции погружения кишечника в брюшную полость возможно развитие острой почечной недостаточности. Сохранение просвета Аранциева протока провоцирует серьезные изменения в системе воротной вены. Состояние микроциркуляторного русла в кишечной стенке четко коррелирует с клиническими данными, свидетельствующими о восстановлении пассажа по желудочно-кишечному тракту.

Ключевые слова: гастрошизис, почечная недостаточность, Аранциев проток, незавершенный поворот кишечника, оценка микроциркуляции кишечной стенки.

М.И. ПЫКОВ^{1,2}, Е.А. ФИЛИПОВА², О.В. ТЕПЛЯКОВА², Е.И. ДОРОФЕЕВА², Н.Н. ДЖАНДЖГАВА²¹ Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow² Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Moscow

NEW PROSPECTS FOR ULTRASOUND EXAMINATION OF ABDOMINAL ORGANS STATE IN NEWBORN CHILDREN WITH GASTROSCHISIS

Gastroschisis is a complex anterior abdominal wall defect requiring urgent surgical repair. One- or two-stage surgery to return the intestines to the abdominal cavity may result in developing acute renal failure. Preservation of the Arantsiev duct lumen provokes serious changes in the portal vein system. The state of the microcirculatory bloodstream in the intestinal wall clearly correlates with the clinical data indicating the restoration of the passage through the gastrointestinal tract.

Keywords: gastroschisis, renal failure, Arantsiev duct, intestinal malrotation, assessment of microcirculation in the intestine wall

Гастрошизис – врожденный порок развития передней брюшной стенки, при котором через параумбиликальный дефект ее мягких тканей эвентрируют органы брюшной полости. Частота встречаемости данного порока в среднем 1:5000, а среди матерей моложе 20 лет более чем в три раза выше – 1 на 1500 живорожденных детей [1–3]. Во всем мире в течение последних 20 лет отмечают неуклонный рост рождаемости детей с гастрошизисом [2–6]. Благодаря активному внедрению пренатальной ультразвуковой диагностики в клиническую практику, выявление гастрошизиса у плода возможно начиная с 12–17 недель гестации. Однако, несмотря на готовность медицинского персонала к рождению ребенка с данным пороком развития, показатель смертности в группе новорожденных детей с этим пороком в отдельных странах Африки и Европы составляет от 6,5 до 45%, а в некоторых регионах достигает 95%. В ведущих мировых клиниках этот показатель остается в пределах 3–10% [2, 3, 10–12].

Лечение новорожденных детей с гастрошизисом является одной из сложных задач в неонатологии, включая хирургическую коррекцию порока и интенсивную терапию пред- и послеоперационного периодов. Учитывая накопленный опыт, тактика хирургического лечения

достаточно отработана, однако в интенсивной терапии детей с гастрошизисом актуальными остаются неразрешенными ряд вопросов. В частности, важнейшей задачей послеоперационного периода является правильная оценка степени восстановления функциональных возможностей кишечника с определением сроков введения энтерального питания. До настоящего времени эти сроки определяли исключительно по совокупности клинических признаков разрешения пареза кишечника (появление стула, снижение объема застойного отделяемого из желудка), инструментальные методы применялись только как вспомогательные. К другим проблемам ведения этой категории детей можно отнести послеоперационное сдавление нижней полой вены, почек, а также персистенцию Аранциева протока.

Ультразвуковое исследование является наиболее доступным диагностическим методом, позволяющим в режиме реального времени оценить анатомическое строение и функциональное состояние органов брюшной полости и забрюшинного пространства [13]. При проведении анализа периодической литературы нам не удалось обнаружить работы, посвященные комплексной оценке состояния петель кишечника у пациентов с гастрошизисом, а также измерениям показателей кровотока в

Рисунок 1. Внешний вид новорожденного с 1-м типом гастрошизиса (без признаков висцеро-абдоминальной диспропорции)



стенке кишки, состояние мочевыделительной системы, портальной гемодинамики.

Мы представляем опыт ведения больных новорожденных с различными видами гастрошизиса. По своему развитию этот порок можно разделить на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия висцеро-абдоминальной диспропорции. Иными словами, если существует диспропорция, то объем эвентрированных внутренних органов превышает объем брюшной полости.

Если диспропорция отсутствует, то после рождения ребенку проводят радикальную хирургическую коррекцию с ушиванием дефекта передней брюшной стенки. В другом варианте эвентрированные органы опускаются только частично, а другая, наружная часть закрывается пластиковым контейнером, создавая временную брюшную полость. После определенного периода времени, обычно на 5–6 сутки, проводят отсроченную пластику передней брюшной стенки.

На всех этапах ведения пациентов необходим ультразвуковой контроль с оценкой всех паренхиматозных органов живота и петель кишечника. В связи с наличием у детей с гастрошизисом незавершенного поворота и, соответственно, атипичным расположением кишечника исследование выполняется по четырем квадрантам. Определяется диаметр кишки, толщина стенки, оценивается дифференцировка стенки, наличие перистальтики, внутрипросветное содержимое и свободная жидкость в межпетлевых пространствах. В доплеровской составляющей оцениваются сосуды печени, почек, стенки кишечника. Специальной медикаментозной подготовки новорожденных к сосудистым исследованиям не проводят.

Новорожденным I группы комплекс ультразвуковых исследований выполняется при поступлении в отделение в первые часы жизни (до оперативного вмешательства) и в послеоперационном периоде (на 1, 5, 7 сутки после операции) (рис. 1).

Детям из II группы оценку показателей проводят также при поступлении, затем через пластиковый контейнер на 1 и 4 сутки после операции формирования вре-

менной брюшной полости и после отсроченной пластики передней брюшной стенки на 1, 5, 7 сутки послеоперационного периода (рис. 2).

В связи с хорошими акустическими возможностями в условиях пареза кишечника оценку микрогемодинамики стенки кишки проводят до 10 суток жизни.

В силу особенностей положения петель кишечника у детей с гастрошизисом отмечены существенные различия полученных величин индекса резистентности (IR).

Результатом повышения внутрибрюшного давления в периоперационном периоде, которое связано с погружением петель кишечника в брюшную полость, является сдавление нижней полой вены, что приводит к снижению почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации.

При погружении петель кишки в брюшную полость почки, как правило, оттесняются вниз, к малому тазу. Непосредственное механическое сдавление мочеточников ведет к развитию уретерогидронефроза, что в совокупности вызывает снижение темпа диуреза и развитие острой почечной недостаточности.

Лечение новорожденных детей с гастрошизисом является одной из сложных задач в неонатологии, включая хирургическую коррекцию порока и интенсивную терапию пред- и послеоперационного периодов

Почки увеличиваются в размерах, экзогенность паренхимы увеличивается, теряется ее дифференцировка. Кровоток при ЦДК в мелких артериях не определяется. На уровне магистральных сосудов ИР приближается к 1. Эта фаза во всех случаях является транзиторной, длится она не более 2 суток. Подобные изменения наблюдаются практически у половины детей первой группы, во второй группе – до 10%. Это связано с тем, что проблема повы-

Рисунок 2. Новорожденный с гастрошизисом 2-го типа (с признаками висцеро-абдоминальной диспропорции) после первого этапа оперативного лечения – формирование временной брюшной полости. Условное разделение брюшной полости на 4 квадранта

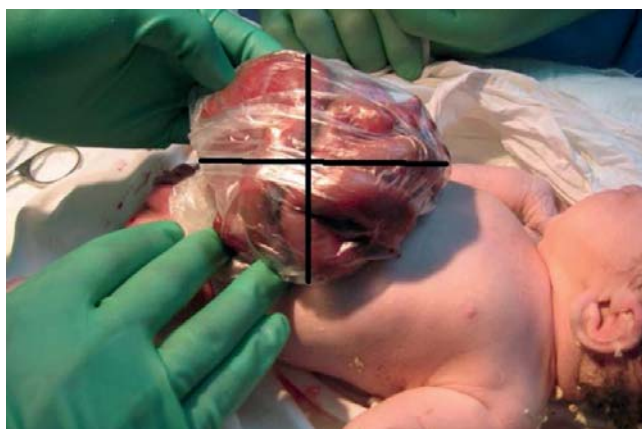


Рисунок 3. Почка новорожденного с гастрошизисом, 1 сут. после операции



Рисунок 4. Почка новорожденного с гастрошизисом, 2 сут. после операции



Рисунок 5. Аранциев проток – узкий и короткий желтый сосуд, соединяющий нижнюю полую вену с левой долевой ветвью воротной вены (выделен темно-зеленым цветом)

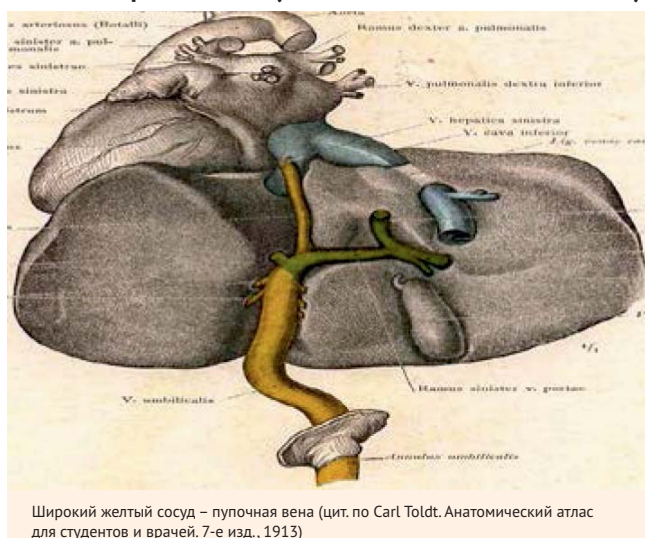


Рисунок 6. Изображение Аранциева протока, отходящего от левой долевой ветви воротной вены, у здорового новорожденного 3 суток жизни



Рисунок 7. Широкий Аранциев проток у ребенка с гастрошизисом, 6 суток жизни



шения внутрибрюшного давления при поэтапном погружении выражена в меньшей степени (рис. 3, 4).

Еще одна из особенностей гемодинамики у новорожденных с гастрошизисом – длительная персистенция фетальных коммуникаций. Пупочная вена и Аранциев проток внутриутробно взаимодействуют с левой ветвью воротной вены и, по сути, являются порто-кавальными анастомозами (рис. 5).

У здорового новорожденного можно увидеть Аранциев проток до 10-й недели жизни. В режиме ЦДК поток крови в протоке определяется до 10–16 суток жизни. Диаметр Аранциева протока в норме составляет 1,5–3 мм.

У детей с гастрошизисом функционирование протока происходит гораздо дольше – поток крови регистрируется в среднем до 30 суток жизни. Просвет его при этом расширен до 3,5–5 мм. Средняя скорость в левой ветви ВВ у новорожденного составляет около 6–10 см/с, в пупочной вене – от 3 до 7 см/с, а в Аранциевом протоке она достигает 40–90 см/с (рис. 6, 7).

Активное и длительное внеутробное существование этих трех сосудистых систем ведет к формированию венозных полостей с разнонаправленным и разнородным кровотоком, который, в свою очередь, способствует

Рисунок 8. Расширенная левая ветвь воротной вены. В ее просвете фиксируется тромб



тромбообразованию. Нет достоверных различий в группах по длительности персистенции коммуникаций. Тромбозы и расширение левой ветви воротной вены встречаются в 27,3% случаев от общего количества (1 и 2 группы) (рис. 8).

Все дети после операции получают гепарин в профилактических дозах, вероятно, поэтому даже при массивных тромбозах полной обтурации ствола воротной вены обычно не наблюдается.

У всех детей с гастрошизисом имеется незавершенный поворот кишечника. Причина его возникновения кроется в отсутствии типичных фаз поворота и фиксации кишечника во время внутриутробного развития, поскольку он развивается вне брюшной полости плода. У этой категории пациентов отсутствует связка Трейца, тонкая и толстая кишка имеют общую брыжейку на узком основании.

Этому состоянию сопутствуют особенности отхождения сосудов брыжейки от аорты и нижней полой вены. У здорового новорожденного верхняя брыжеечная артерия отходит под углом 45–50° и имеет прямолинейный ход. У ребенка с гастрошизисом ход артерии меняется, становится извитым, и она отходит от аорты под углом 80–90° (рис. 9, 10).

На всех этапах ведения пациентов необходим ультразвуковой контроль с оценкой всех паренхиматозных органов живота и петель кишечника. В связи с наличием у детей с гастрошизисом незавершенного поворота и, соответственно, атипичным расположением кишечника исследование выполняется по четырем квадрантам

Это, безусловно, изменяет кровоток на уровне ствола и ветвей. У пациентов с гастрошизисом показатели гемодинамики в верхней брыжеечной вене с первых суток жизни и на протяжении длительного времени значимо не меняются в отличие от мелких артерий в стенке кишки.

В отечественной литературе нет научных исследований, посвященных изучению ультразвуковых критериев

Рисунок 9. Отхождение верхней брыжеечной артерии от аорты под острым углом у здорового новорожденного



Рисунок 10. Необычный характер отхождения верхней брыжеечной артерии от аорты у новорожденного с гастрошизисом (незавершенным поворотом кишечной трубки)



оценки микроциркуляции стенки кишки в норме, а также у детей с пороками развития передней брюшной стенки. Оценивая периодику, отмечаем, что во всех случаях выполняется оценка показателей васкулярного резерва крупных сосудов, авторы статей сожалеют о невозможности прямого обследования мелких артерий [14, 15].

У детей с гастрошизисом до операции и в раннем послеоперационном периоде имеется стойкий парез желудочно-кишечного тракта. На этом этапе создаются хорошие акустические возможности для ультразвукового исследования в В-режиме, подробной доплерографической оценки. Перистальтика снижена или отсутствует, стенка утолщена, небольшое количество внутрипросветного газа, вплоть до полного его отсутствия, свободная жидкость в брюшной полости (рис. 11, 12).

У новорожденных с гастрошизисом в первые 2–3 суток после операции стенка кишки отечна, снижена дифференцировка. Петли кишечника спавшиеся или заполнены густым гипозоогенным химусом, с незначительным количеством внутрипросветного газа. Перистальтика резко снижена, в некоторых участках отсут-

Рисунок 11. Оценка степени васкуляризации стенки кишки в режиме ЦДК, 2 сутки после операции



Рисунок 13. Внешний вид петель кишечника на 7 сутки после операции



Рисунок 12. Оценка показателей периферического сопротивления в режиме ИД, 2 сутки после операции

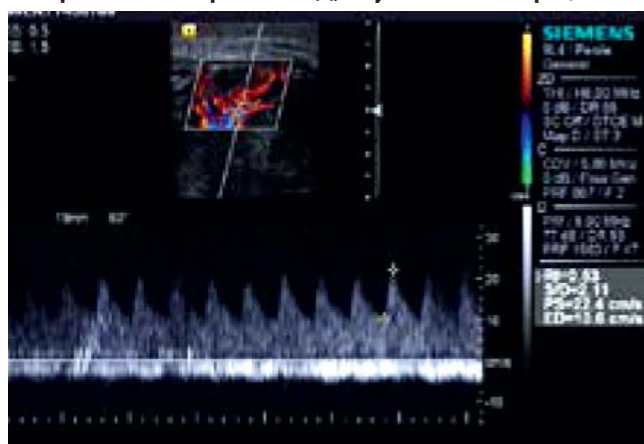
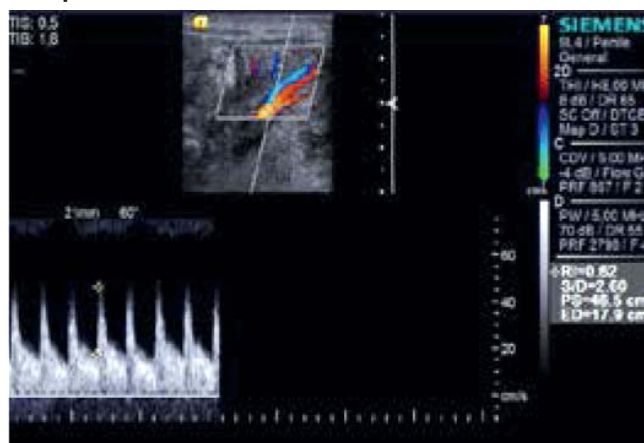


Рисунок 14. Кровоток в стенке кишки на 7 сутки после операции



ствует. Во всех отлогах местах брюшной полости, межпетлевых пространствах определяется большое количество свободной жидкости. Кровоток в стенке кишки различается по квадрантам, мозаичный. В основном отмечается резкое усиление кровотока (гиперемия).

Результатом повышения внутрибрюшного давления в периоперационном периоде, которое связано с погружением петель кишечника в брюшную полость, является сдавление нижней полой вены, что приводит к снижению почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации

Показатели периферического сопротивления снижаются до ИР 0,49-0,54, однако также встречаются участки с выраженным повышением ИР до 0,85. На этом этапе очень важно обследовать все отделы кишечника, чтобы не пропустить участки кишки с резким снижением или отсутствием кровотока.

К 5-6 суткам жизни стенка кишки остается умеренно утолщенной. Петли кишечника равномерны, не расшире-

ны. Внутриспросветное содержимое густое, с умеренным количеством газа. Перистальтика определяется во всех отделах. Свободная жидкость в незначительном количестве видна в межпетлевых пространствах. ИР в сосудах стенки кишки приближается к нормальным значениям и составляет от 0,58 до 0,72.

К 7-9 суткам жизни петли кишки незначительно утолщены, приобретают четкую дифференцировку. Перистальтика определяется во всех отделах. Увеличивается количество внутриспросветного газа, что становится существенным препятствием в оценке кровотока в стенке кишки. Сохраняются следы свободной жидкости в межпетлевых пространствах. Показатели периферического сопротивления стремятся к нормативным значениям и составляют от 0,62 до 0,67 (рис. 13, 14).

В результате нашей работы мы пришли к выводу, что нормализация кровотока в стенке кишки может служить объективным признаком начала энтерального кормления и позволяет избегать нецелесообразной нагрузки на кишечник. В нашей серии наблюдений кормление начиналось в среднем на 8-9 сутки после операции.

ВЫВОДЫ

В первые двое суток после погружения петель кишечника определяются эхографические признаки почечной недостаточности: увеличенные размеры почек, повышенная эхогенность паренхимы, повышение ИР в сосудах почек до 1, появление отрицательной диастолы, в 65% случаев с нарушением уродинамики.

Длительно персистирующие фетальные коммуникации могут приводить к возникновению тромбоза левой ветви воротной вены.

У всех детей с гастрошизисом имеется незавершенный поворот кишечника и определяется аномальный ход верхней брыжеечной артерии.

У хирурга есть возможность оценки петель кишки как в брюшной полости, так и вне, что особенно актуально при повторной пластике.

На протяжении всего периода наблюдения кровотока в верхней брыжеечной артерии значимо не меняется, в то время как в мелких сосудах стенки кишки ИР имеет мозаичный характер на ранних этапах, с последующим выравниваем и приближением к нормальным значениям к 9–12 суткам после операции.

Показатели кровотока стенки кишки сопоставимы с клиническими данными, свидетельствующими о восстановлении пассажа по желудочно-кишечному тракту. Врач получает возможность клинико-ультразвукового мониторинга состояния кишечника в послеоперационном периоде, что позволяет объективно оценить готовность пациента к введению энтерального питания и избежать нецелесообразной нагрузки на ЖКТ.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Loane M, Dolk H, Bradbury I, EUROCAT Working Group. Increasing prevalence of gastroschisis in Europe 1980-2002: a phenomenon restricted to younger mothers? *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 2007, 21(4): 363–9.
- JohnWiley & Sons, Ltd. The Cochrane Collaboration. Elective preterm birth for fetal gastroschisis (Review) Copyright, 2013.
- Castilla EE, Mastroiaco P, Oriol IM. Gastroschisis: international epidemiology and public health perspectives. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2008, 148: 162–179.
- Kilby MD. The incidence of gastroschisis. *BMJ*, 2006, 332: 250–251.
- Di Tanna GL, Rosano A, Mastroiaco P. Prevalence of gastroschisis at birth: retrospective study. *BMJ*, 2002, 325: 1389–1390.
- International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. Annual Report 2008. Rome: International Centre for Birth Defects, 2008.
- Salihu HM, Pierre-Louis BJ, Druschel CM, Kirby RS. Omphalocele and gastroschisis in the State of New York. *Birth Defects Research Part A, Clinical And Molecular Teratology*, 2003, 67(9): 630–636.
- Пренатальная эхография. Под ред. М.В.Медведева. 1-е изд. М.: Реальное время, 2005: 435–8. /Prenatal echography. Under the editorship of Medvedeva MV. 1st ed. M.: Realnoe Vremya, 2005: 435–8.
- Garne E, Loane M, Dolk H, et al. Prenatal diagnosis of severe structural congenital malformations in Europe. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2005 Jan, 25(1): 6–11.
- Bradnock TJ, Marven S, Owen A, Johnson P, Kurinczuk JJ, Spark P, et al. Gastroschisis: one year outcomes from national cohort study. *BMJ*, 2011, 15: 343.
- Baerg J, Kaban G, Tonita J, Pahwa P, Reid D. Gastroschisis: A sixteen-year review. *J Pediatr Surg*, 2003, 38 (5): 771.
- Feldkamp ML, Carey JC, Sadler TW. Development of gastroschisis: Review of hypotheses, a novel hypothesis, and implications for research. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2007, 143A(7): 639–52.
- Детская ультразвуковая диагностика. Под общ. ред. Пыков М.И., Ватолин К.В. М.: Видар, 2001. 680 с. /Diagnostic pediatric ultrasound. Under the general editorship of Pykov MI, Vatinin KV. Moscow: Vidar, 2001. 680 p.
- Жариков А.Н., Лубянский В.Г., Кантеева Ю.Л., Лядгина Т.В. Влияние нарушений региональной гемодинамики и микроциркуляции кишечной стенки на возникновение острых перфораций тонкой кишки. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*, 2015, 8(1): 34–44. /Zharikov AN, Lubyansky VG, Kanteeva YuL, Lyadgina TV. Effect of violations regional hemodynamics and microcirculation of the intestinal wall on the occurrence of acute perforation of the small intestine. *Vestnik Eksperimentalnoy i Klinicheskoy Khirurgii*, 2015, 8 (1): 34–44.
- Мидленко В.И., Мидленко О.В., Смолькина А.В., Кожевников В.В. Изменение характера кровотока по верхней брыжеечной артерии у пациентов с острой кишечной непроходимостью. *Медицинские науки. Клиническая медицина*, 2011, 3(19). /Midlenko VI, Midlenko OV, Smolkina AV, Kozhevnikov VV. Change in the blood flow within the superior mesenteric artery in patients with acute intestinal obstruction. *Meditsinskie Nauki. Klinicheskaya Meditsina*, 2011, 3 (19).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Пыков Михаил Иванович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики детского возраста ФГБУ РМАНПО МЗ РФ, врач отделения ультразвуковой диагностики в неонатологии и педиатрии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Филиппова Елена Александровна – к.м.н., заведующая отделением ультразвуковой диагностики в неонатологии и педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России

Теплякова Ольга Викторовна – к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог отделения хирургии новорожденных ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Дорофеева Елена Игоревна – к.м.н., заведующий по клинической работе отделения хирургии новорожденных ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Джанджгава Нино Николаевна – врач отделения ультразвуковой диагностики в неонатологии и педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА КОРИЛИП

У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

В статье представлен опыт применения препарата, содержащего комплекс витаминов в ректальных суппозиториях (рибофлавин, кокарбоксилаза, липоевая кислота) у новорожденных детей и детей раннего возраста.

Ключевые слова: новорожденные дети, многоплодная беременность, липоевая кислота, рибофлавин, кокарбоксилаза.

T.I. KAGANOVA, A.A. LOGINOVA, M.A. KAGANOVA

The Samara city children's clinical hospital of Samara state budgetary institution of health care of the Samara region. N.N. Ivanova, Samara

THE EXPERIENCE OF THE DRUG CORILIP IN CHILDREN OF EARLY AGE

The article presents the experience of application of preparation containing vitamin in complex rectal suppositories (riboflavin, cocarboxylase, lipoic acid) in infants and young children .

Keywords: newborn babies, multiple pregnancy, lipoic acid, riboflavin, cocarboxylase.

При современном уровне развития медицины вопрос о применении средств метаболической терапии широко обсуждается как в научной среде, так и в системе здравоохранения. Привлекательной стороной терапии является возможность воздействия на обменные процессы ребенка, вместе с тем количество препаратов, разрешенных к применению у детей раннего возраста, чрезвычайно мало, и их эффективность и безопасность малоизучены [1–3].

Патент на изобретение «Суппозитории ректальные, содержащие витаминный комплекс» был разработан в Научном центре здоровья детей Российской академии медицинских наук в 2000 г. Предпосылкой для разработки препарата послужила необходимость создания комплекса витаминов и коферментов, направленных на улучшение энергетики в клетках и тканях путем регулирования двух важнейших этапов цикла Кребса: включение пировиноградной кислоты – окисление ее до ацетил-КоА и окислительное декарбоксилирование α-кетоглутаровой кислоты, которое можно было бы применять у детей раннего возраста.

Препарат Корилип появился на российском фармацевтическом рынке в 2003 г. Название препарата – первые буквы действующих компонентов «КО» – кокарбоксилаза, «РИ» – рибофлавин, «ЛИП» – липоевая кислота. Для периода новорожденности и раннего возраста был создан препарат Корилип-НЕО, который содержит в одном суппозитории 12,5 мг кокарбоксилазы, 1 мг рибофлавина, 6 мг липоевой кислоты. Таким образом, Корилип-НЕО – комбинированный препарат, действие которого определяется эффектами входящих в его состав витаминов и коферментов, а также их синергичным действием.

Кокарбоксилазы гидрохлорид является дифосфорным эфиром тиамин (витамин В1). И является коферментом ферментов, участвующих в процессах углеводного обмена. Две основные реакции в организме – кокарбоксили-

рование и декарбоксилирование пировиноградной кислоты осуществляется при участии кокарбоксилазы.

Рибофлавин (витамин В2) 6,7-диметил-9-(рибитил)-изоалаксодин. При поступлении в организм рибофлавин взаимодействует с аденозинтрифосфорной кислотой и образует флавиномононуклеотид и флавинадениндуклеотид. Последние являются коферментами флавопротеинов и участвуют в переносе водорода и регулировании окислительно-восстановительных процессов. Рибофлавин принимает участие в процессах углеводного, белкового и жирового обмена. Он играет также важную роль в поддержании нормальной длительной функции глаза и синтеза гемоглобина.

Кислота липоевая является коферментом, участвующим в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и α-кетокислот, и играет важную роль в процессе образования энергии в организме. По характеру биохимического действия липоевая кислота приближается к витаминам группы В. Липоевая кислота участвует в регулировании липидного и углеводного обмена, оказывает липотропный эффект, влияет на обмен холестерина, улучшает функцию печени, помогает в процессе детоксикации при отравлениях солями тяжелых металлов и при других интоксикациях.

Показания к назначению препарата Корилип-НЕО, согласно инструкции к препарату: хроническая тканевая гипоксия, внутриутробная инфекция, синдром угнетения нервно-рефлекторной деятельности, метаболический ацидоз, неонатальная желтуха, гипотрофия [4–7].

Цель исследования: изучить влияние препарата Корилип-НЕО на адаптацию детей раннего возраста на примере детей от многоплодной беременности.

Материалы и методы: Исследование выполнено на базе отделения патологии новорожденных и недоношенных детей ГБУЗ СО СГДКБ №1 им. Н.Н. Ивановой за период с 2012 по 2018 гг. В исследовании приняли участие 20 пар близнецов. Единоутробное развитие создавало оди-

наковые условия для плодов в отношении реализации пренатальных факторов риска, таких как хроническая внутриутробная гипоксия, внутриутробное инфицирование. Общий генетический материал и возраст детей создавал оптимальные условия для анализа результатов: 6 двоен дихориальные, 4 монохориальные. Проводимая детям в каждой паре терапия была идентична, за исключением факта назначения одному из близнецов препарата Корилип-НЕО. Метаболическая терапия с использованием препарата Корилип-НЕО назначалась тому ребенку из двойни, который хуже адаптировался к внеутробной жизни, а именно: имел меньший вес, синдром срыгивания, более выраженный синдром угнетения, метаболические нарушения.

Данные о распределении детей представлены в *таблице 1*.

Таблица 1. Распределение детей по группам наблюдения

Критерии распределения	Группа 1 (основная) n = 20 детей	Группа 2 (контрольная) n = 20 детей	Статистически значимый результат (P<0,05)
Состав группы	дети, получающие препарат Корилип-НЕО	дети, не получающие препарат Корилип-НЕО	
Распределение по полу			
Девочки, n	12	8	P=0,34
Мальчики, n	8	12	
Распределение по возрасту на момент исследования, дни			
Me [Q10÷Q90]	17,8 [4;70]	17,8 [4;70]	-
Распределение по сроку гестации на момент родов, недели			
M ± δ	36,6 ± 0,9	36,6 ± 0,9	-

Таким образом, распределение по группам однородное, не имеет статистически значимых различий и позволяет провести анализ эффективности терапии с использованием препарата Корилип-НЕО.

За всеми детьми проводилось клиническое наблюдение, определялись общеклинические и биохимические показатели крови и мочи, кислотно-основное состояние, проводились ультразвуковые обследования. Срок наблюдения составлял десять дней, т. е. был эквивалентен времени приема первого курса препарата Корилип-НЕО.

Полученные при исследовании данные были внесены в электронную базу на персональном компьютере в среде Windows 7 с использованием программы Microsoft Office Excel 2007 с последующей статистической обработкой с применением программы Statistica 6.0 фирмы STATSOFT.

Весь полученный цифровой материал подвергался статистической обработке с заданным уровнем значимости (p) полученных результатов менее 0,05. Абсолютные величины представлены количеством матерей (детей) в выборке (n). Относительные величины выражены в процентах (%).

В схему статистического анализа входили: дескриптивная статистика с вычислением для каждого показателя выборочной совокупности среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (δ) при нормальном распределении, медианы (Me) и интерперцентильного размаха [Q10÷Q90] при распределении, отличном от нормального, также проведен дисперсионный анализ повторных измерений и использовался двусторонний точный критерий Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди матерей наблюдаемых детей более чем у половины беременность протекала на фоне угрозы прерывания беременности, хронической фетоплацентарной недостаточности, гестоза, а родоразрешение произошло путем кесарева сечения. Из 20 двоен 12 были зачаты путем экстракорпорального оплодотворения.

Анамнез данных об акушерском анамнезе матерей и состоянии их здоровья представлен в *таблицах 2 и 3*.

Среди наблюдаемых детей в качестве основного диагноза зарегистрированы по МКБ-Х: недоношенность (P07.1), малый размер плода к гестационному возрасту (P05.1), гипоксически-ишемическая энцефалопатия (P91.6), неонатальная желтуха (P59.8), инфекционные болезни (P37.8), родовая травма (P13.4). Распределение по количеству детей представлено на *рисунке 1*.

Течение заболеваний протекало с различными симптомами, которые нередко сочетались. Недоношенность среди наблюдаемых детей не менее 36 недель, однако в половине случаев сопровождалась малым размером плода к гестационному возрасту, синдромом церебрального угнетения, метаболическим ацидозом, нарушением толерантности к питанию, нарушениями периферического кровотока в виде мраморности, также у детей отмеча-

Таблица 2. Особенности акушерского анамнеза матерей в группах наблюдения

Данные анамнеза	n = 20	%
Акушерский анамнез		
Первобеременные первородящие	8	40
Повторнобеременные первородящие	8	40
Повторнобеременные повторнородящие	4	20
Отягощенный акушерский анамнез (медицинские аборт, выкидыши, неразвивающаяся беременность)	8	40
Самопроизвольные роды	8	40
Оперативные роды (кесарево сечение)	12	60
Особенности течения настоящей беременности		
Угроза прерывания беременности	12	60
Хроническая фетоплацентарная недостаточность	8	40
Гестоз	12	60

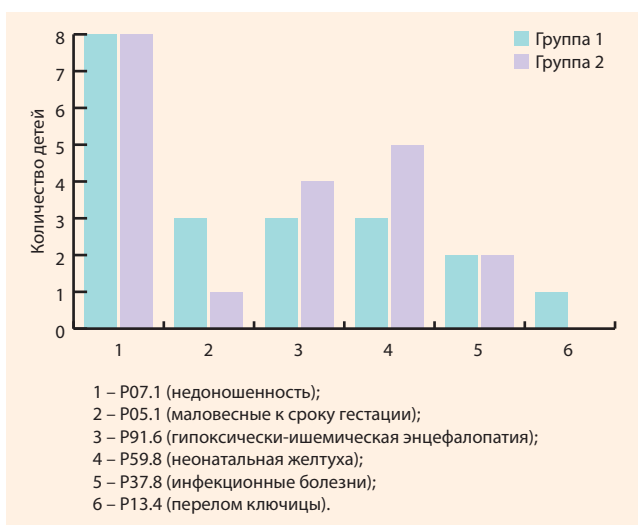
Таблица 3. Состояние здоровья матерей

Данные анамнеза	n = 20	%
Соматические заболевания матерей		
Аллергические болезни (бронхиальная астма, нейродермит, поллиноз)	8	40
Острые и обострение хронических респираторных заболеваний во время беременности	10	50
Обострение хронических оториноларингологических заболеваний	2	10
Обострение хронического пиелонефрита	4	20
Анемия беременных	4	20
Гипотиреоз	2	10

лось длительное сохранение нейтрофильного лейкоцитоза. У детей, родившихся доношенными, но имеющими малые размеры к гестационному возрасту, также отмечалось сочетание вышеперечисленных симптомов, кроме того, в 4 случаях регистрировался полицитемический синдром. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия проявлялась синдромом церебрального угнетения, нарушением толерантности к питанию, мраморностью кожных покровов. Неонатальная желтуха и родовая травма у детей также были неединственными диагнозами у детей. Поэтому статистическая обработка проведена по ведущим клиническим синдромам (табл 4).

Дети основной группы, то есть те, которые получали препарат Корилип-НЕО, имели больше отклонений в состоянии здоровья на момент начала лечения. Несмотря

на этот факт, на фоне терапии у детей в первой группе быстрее купировались вегетативные дисфункции и метаболический ацидоз (получены статистически значимые результаты). Интересен факт, что дети во второй группе наблюдения в 20% случаев сохраняли длительно полицитемический синдром, но этого не наблюдалось среди детей, получавших препарат Корилип-НЕО. Полицитемический синдром является проявлением хронической гипоксии, сгущения крови у новорожденных детей, то есть является неблагоприятным исходом адаптации новорожденного ребенка. При представлении результатов оценки эффективности лечения рассчитывали показате-

Рисунок 1. Заболеваемость детей в группах наблюдения**Таблица 4. Патологические синдромы периода новорожденности и длительность их проявления в группах наблюдения**

Отклонения в состоянии здоровья детей	Группа 1. Основная n = 20 детей Дети, получающие препарат Корилип-НЕО		Группа 2. Контрольная n = 20 детей Дети, не получающие препарат Корилип-НЕО		Статистически значимый результат* (при p ≤ 0,05)
	Количество детей, n	Длительность проявления, М ± δ	Количество детей, n	Длительность проявления, М ± δ	
Церебральное угнетение	16	7,2 ± 3,4	16	9,8 ± 0,5	0,07
Синдром срыгивания у новорожденных	4	4 ± 1,4	0	-	
Мраморность кожных покровов	16	4,0 ± 1,6	16	8,5 ± 2,3	0,0001*
Нейтрофильный лейкоцитоз	8	8,0 ± 1,4	8	8,5 ± 0,7	0,52*
Метаболический ацидоз (BE более 5,0)	12	5,3 ± 1,5	12	3,0 ± 1,0	0,01*
Полицитемический синдром	1	2	7	6,0 ± 1,4	0,11
Травматические повреждения	1	-	0	-	-
Стигмы дисэмбриогенеза	2	-	0	-	-
Синдром гипербилирубинемии*	16	10 ± 0	16	10 ± 0	-
Среднее количество нозологических форм на одного ребенка группы	3,9		3,6		

*Уровень билирубина за указанный период наблюдения у детей не соответствовал норме, динамика уровня билирубина представлена в таблице 6.

Таблица 5. Таблица сопряженности для оценки эффективности лечения препаратом Корилип-НЕО

	Исследуемый эффект (исход), случаи осложнений		
	Есть	Нет	Всего
Группа 1 (основная)	1 (А)	19 (В)	20 (А+В)
Группа 2 (контрольная)	7 (С)	13 (Д)	20 (С+Д)

ли, принятые в доказательной медицине. Была составлена таблица сопряженности (табл. 5), в которой приводили частоту развития полицитемии в группе детей, получавших препарат Корилип-НЕО (основная группа), и группе детей, не получавших препарат Корилип-НЕО (контрольная группа). $P = 0,04$ (двусторонний точный критерий Фишера).

Затем рассчитывали рекомендованные показатели:

ЧИЛ – частота исходов в группе лечения $A/(A+B)$

ЧИК – частота исходов в группе контроля $C/(C+D)$

СОР (снижение относительного риска) – относительное уменьшение частоты осложнений в изучаемой группе по сравнению с контрольной группой, рассчитываемое как (ЧИЛ-ЧИК)/ЧИК, приведен с 95% ДИ. Значения более 50% всегда соответствуют клинически значимому эффекту.

САР (снижение абсолютного риска) – абсолютная арифметическая разница в частоте неблагоприятных исходов между группами лечения и контроля, ЧИЛ-ЧИК.

ЧБНЛ – число больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение определенного времени, чтобы предотвратить неблагоприятный исход у одного больного, равно $1/САР$.

ОШ – отношение шансов показывает, во сколько раз вероятность неблагоприятного исхода в основной группе выше или ниже, чем в контрольной ($A/B)/(C/D)$. Значения ОШ от 0 до 1 соответствовало снижению риска, более 1 – его увеличению, ОШ, равное 1, означает отсутствие эффекта.

Количественные результаты оценки показателей, характеризующих эффективность изучаемого и обычного методов лечения, по влиянию на частоту развития осложнений представлены в таблице 6.

Таблица 6. Ключевые показатели эффекта приема препарата Корилип-НЕО в основной группе по сравнению с контрольной группой

Показатель	Результат
ЧИЛ, %	5,0%
ЧИК, %	35,0%
САР, %, 95% ДИ	$30,0 \pm 11,7$ 7,02–52,98
СОР, %, 95% ДИ	85,5 (5,7–98,1)
ОШ, 95% ДИ	0,098 (0,011–0,89)
ЧБНЛ, 95% ДИ	3,33 (1,88–14,25)

Таким образом, применение препарата Корилип-НЕО значительно снижает абсолютный риск развития полицитемии в среднем на 30%, а относительный риск на 85%. Для того чтобы предотвратить развитие полицитемии у 1 новорожденного, необходимо пролечить около 3,33 новорожденных (ЧБНЛ).

Повышенный уровень билирубина сохранялся у всех детей на протяжении всего времени наблюдения, однако динамика снижения уровня билирубина у детей в основной группе была более выражена, чем у детей в контрольной группе (табл. 7).

Таблица 7. Динамика уровня билирубина за 10 дней лечения препаратом Корилип-НЕО

	Уровень билирубина на начало курса, ммоль/л	Статистически значимый результат (при $p \leq 0,05$)	Уровень билирубина на конец курса, ммоль/л	Статистически значимый результат (при $p \leq 0,05$)*
Группа 1	$166,00 \pm 10,44$	0,59	$82,94 \pm 6,77$	0,0001
Группа 2	$172,81 \pm 10,45$		$51,42 \pm 6,77$	

Анализ динамики уровня билирубина также проводился с помощью дисперсионного анализа повторных измерений. Данные представлены в таблице 8 и на рисунке 2.

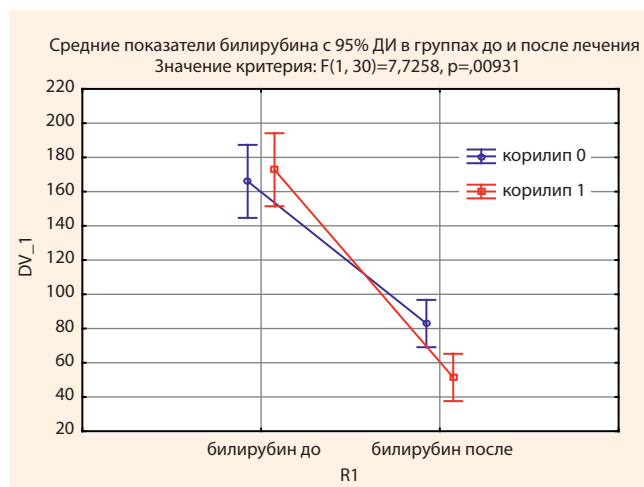
Таблица 8. Результаты дисперсионного анализа повторных измерений для групп наблюдения

Параметры дисперсионного анализа	MS	F	p
Свободный член	895578,3	520,9087	0,000000
Основная/контрольная группы	2440,4	1,4194	0,242839
Ошибка дисперсии	1719,3		
Повторные измерения	167199,2	219,8630	0,000000
Повторные измерения билирубина в группах	5875,2	7,7258	0,009307
Ошибка дисперсии	760,5		

Статистически значимых отличий по уровню билирубина в начале исследования получено не было ($p = 0,59$). На фоне лечения у всех пациентов произошло статистически значимое снижение уровня билирубина, но за 10 дней наблюдения у детей, получающих Корилип-НЕО, уровень билирубина оказался в 2 раза ниже, чем у детей в контрольной группе, хотя он и не достиг возрастной нормы.

При наблюдении за динамикой веса у детей в группах наблюдения выявлены следующие закономерности: у детей основной группы (получавших препарат Корилип-НЕО) вес при рождении был меньше, чем у детей контрольной группы. Соответственно, вес детей в первой

Рисунок 2. Динамика уровня билирубина в группах наблюдения



группе – 2410 ± 247 г, второй – 2594 ± 242 г ($p = 0,04$). Также у детей основной группы потеря в весе в первые дни жизни была несколько больше ($p = 0,9$), чем у детей контрольной группы – 132 ± 55 г ($6 \pm 2,4\%$) и 131 ± 74 г ($5,2 \pm 3,0\%$) соответственно. Несмотря на это, дети, получающие препарат Корилип-НАО (основная группа), за 10 дней терапии имели более выраженную весовую прибав-

ку, чем дети в контрольной группе: 314 ± 96 г и 280 ± 69 г ($p = 0,34$) соответственно. Таким образом, несмотря на то что дети при рождении имели меньший вес (статистически значимый результат) и чуть большую потерю в весе в первые дни жизни, но получали препарат Корилип-НАО, они сравнивались по антропометрическим показателям с детьми второй группы.

По данным инструкции к препарату, возможны побочные действия на препарат Корилип-НАО в виде общих и местных аллергических реакций, диспептических явлений. Однако при проведении наблюдательного исследования побочных реакций зарегистрировано не было.

ВЫВОДЫ:

1. Препарат Корилип-НАО показал себя как безопасное лекарственное средство у детей раннего возраста.
2. Более выраженный эффект отмечен при применении препарата в лечении гипотрофии, неонатальной желтухи, вегетативных нарушений, субкомпенсированных метаболических нарушений.
3. Менее выраженное воздействие отмечено на синдром угнетения нервно-рефлекторной деятельности.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Житникова Л.М. Метаболическая терапия, или кардиоцитопротекция, как необходимый компонент комбинированной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. *РМЖ*, 2012, 4: 137-141. / Zhitnikova LM. Metabolic therapy, or cardiocytoprotection, as a necessary component of the combined therapy of cardiovascular diseases. *RMJ*, 2012, 4: 137-141.
2. Шалькевич Л.В., Малаш А.В. Метаболическая терапия заболеваний нервной системы у детей лекарственными средствами на основе карнитина. *Медицинские новости*, 2016, 4(259): 28-32. / Shalkevich LV, Malash AV. Metabolic therapy of nervous system diseases in children using carnitine-containing drugs. *Meditsinskie Novosti*, 2016, 4 (259): 28-32.
3. Сухоруков С.В., Ключников С.О. Рациональная коррекция метаболических нарушений у детей: энерготропная терапия. *Материнство и детство*, 2006, 51(6): 79-87. / Sukhorukov SV, Klyuchnikov SO. Rational correction of metabolic disorders in children: energy-tropic therapy. *Materinstvo i Detstvo*, 2006, 51 (6): 79-87.
4. Захарова Л.И., Воронкова О.Ф., Самусевич Л.В. и др. Клиническая оценка эффективности метаболического комплекса Корилип-нео у новорожденных с перинатальной патологией. *Тольяттинский медицинский консилиум*, 2011, 3-4: 66-68. / Zakharova LI, Voronkova OF, Samusevich LV. Clinical evaluation of the efficacy of the metabolic combined drug Corilip-neo in newborns with perinatal pathology. *Toliat-tinskiy Meditsinskiy Konsilium*, 2011, 3-4: 66-68.
5. Гулиев Н.Д., Алиева Л.Ф. Применение метаболического препарата Корилип в терапии гемолитической болезни новорожденных. *Український журнал екстремальної медицини імені Г.О. Можаява*, 2012, 13(4): 90-93. / Guliyev ND, Aliyeva LF. The use of the metabolic drug Corilip in the treatment of hemolytic disease of newborns. *G.O.Mozhaev Ukrainian Journal of Extreme Medicine*, 2012, 13 (4): 90-93.
6. Патент на изобретение. Петричук С.В.; Шищенко В.М.; Духова З.Н.; Киселева Г.С.; Сологуб Л.В. «Суппозитории ректальные, содержащие витаминный комплекс» свидетельство о государственной регистрации №2000130487/14 от 2002.01.10 г. / Patent for invention. Petrichuk SV; Shishchenko VM; Dukhova ZN; Kiseleva GS; Sologub LV. «Vitamin Complex Containing Rectal Suppositories» State Registration Certificate No. 000130487/14 of 2002.01.10.
7. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств 2016: Вып. 24-й. Под ред. Г.Л. Вышковского. М.: ВЕДАНТА, 2015.1176 с. / Medicinal Product Register of Russia. Encyclopedia of medicinal products. 24th. Edited by Vyshkovsky GL. Moscow: Vedanta, 2015.1176 p.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Каганова Татьяна Ивановна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии Института последипломного образования ФГБОУ ВО САМГМУ МЗ РФ.

Логинова Анна Андреевна – к.м.н., врач-неонатолог отделения патологии новорожденных и недоношенных детей ГБУЗ СО СГДКБ №1 им. Н.Н. Ивановой, доцент кафедры педиатрии Института последипломного образования ФГБОУ ВО САМГМУ МЗ РФ.

Каганова Мария Александровна – к.м.н., врач акушер-гинеколог, ассистент кафедры акушерства и гинекологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО САМГМУ МЗ РФ.



Состав на 1 суппозиторий:

Активные вещества:

кокарбоксилазы гидрохлорид – 25 мг, рибофлавин – 2 мг, липоевая кислота (тиоктовая кислота) – 12 мг.

Вспомогательные вещества:

жир твердый (жирных кислот глицериды) – 911 мг.

Регистрационный номер: P N002545/01-2003

(495) 234-46-40

БУДУЩИМ МАМАМ

- в период подготовки к беременности: три компонента, входящие в состав препарата, способствуют нормализации энергетического обмена в клетках (так называемая метаболическая терапия).

БЕРЕМЕННЫМ

- с первых недель беременности. Обеспечивает более высокий уровень энергетики тканей и клеток беременной женщины, плаценты, тканей плода;
- способствует нормальному течению беременности;
- снижает риск развития осложнений.

ДЕТЯМ ДО 1 ГОДА

- на этапе становления новых функций (ребенок начинает держать голову, сидеть, стоять, ходить и т. д.);
- в период инфекционных эпидемий;
- при подготовке к плановым прививкам;
- детям с недостаточной массой тела.

ДЕТЯМ ОТ ГОДА

- перед поступлением в детское дошкольное учреждение или в школу;
- в период инфекционных эпидемий;
- в предоперационный и послеоперационный период;
- при повышенных физических и эмоциональных нагрузках.

ПОЖИЛЫМ ЛЮДЯМ

- при упадке сил;
- в период инфекционных эпидемий;
- в предоперационный и послеоперационный период;
- в период стрессовых ситуаций.



Мобилизует
собственные силы
организма



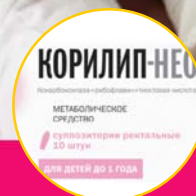
Подходит детям
от года и беременным
женщинам



Объединяет в себе
витамин B₂
и коферменты



Удобная форма выпуска
(не вредит ЖКТ и безболез-
ненный в отличие от инъекций)



Корилип-НЕО
(Уникальное средство для раз-
вития детей возрастом до 1 года)

С.А. КОРОВИН¹, А.В. ДЗЯДЧИК², Е.В. ДВОРОВЕНКО², Ю.Ю. СОКОЛОВ¹¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва² Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

У ДЕТЕЙ С ОСЛОЖНЕННЫМ АППЕНДИЦИТОМ

В статье представлен опыт лапароскопических аппендэктомий у 3766 детей с осложненным аппендицитом в клинике кафедры детской хирургии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования. Показана высокая эффективность лапароскопических методик при оперативном лечении. Освещены особенности тактики при деструктивном аппендиците и перитоните.

Ключевые слова: острый аппендицит, перитонит, лапароскопическая аппендэктомия, послеоперационные осложнения.

S.A. KOROVIN¹, A.V. DZYADCHIK², E.V. DVOROVENKO², YU.YU. SOKOLOV¹¹ Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow² Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital of the Moscow Health Department

LAPAROSCOPIC INTERVENTIONS IN CHILDREN WITH COMPLICATED APPENDICITIS

The article presents an overview of laparoscopic appendectomy experience in 3,766 children with complicated appendicitis in the clinic of the Department of Paediatric Surgery of the Russian State Medical Academy of Continuous Vocational Education (Moscow). The authors showed the high efficiency of laparoscopic techniques in the operative treatment. The features of tactics in destructive appendicitis and peritonitis are highlighted.

Keywords: acute appendicitis, peritonitis, laparoscopic appendectomy, postoperative complications.

Вопросы лечения осложненного аппендицита в детском возрасте остаются в числе актуальных до настоящего времени [1–4]. Предметом обсуждения в медицинской литературе становятся тактические подходы оперативного лечения больных, вопросы классификационной оценки осложненного аппендицита, протоколы ведения послеоперационного периода с учетом антибактериальной и иной медикаментозной терапии [5]. При этом характер и число послеоперационных осложнений у детей с осложненным аппендицитом сохраняются в пределах 12–15%, свидетельствуя о сложности в отдельных наблюдениях, своевременной диагностике и лечении. Совершенствование диагностики, оперативного лечения и ведения послеоперационного периода у детей с осложненным аппендицитом является первоочередной задачей, стоящей перед детскими хирургами.

В связи с вышеизложенным представляет интерес уточнение возможностей мини-инвазивных методик оперативного лечения, оценка влияния лапароскопии на классификацию осложненного аппендицита, а также особенностей течения послеоперационного периода у детей, оперированных лапароскопическим доступом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За исследуемый период с 2007 по 2016 г. в Детской городской клинической больнице им. З.А. Башляевой было оперировано 3766 больных с острым аппендицитом и перитонитом. Возраст больных был от 6 месяцев до 18 лет. В клинике была использована классификация

аппендикулярного перитонита, которая предусматривала подразделение разлитого и отграниченного перитонита на три соответствующие стадии [7]. При разлитом аппендикулярном перитоните определяли тяжесть поражения на основании клинических симптомов, лабораторных исследований и интраоперационных проявлений воспаления в брюшной полости. Учитывали форму аппендицита, степень изменения брюшины, характер и количество выпота в брюшной полости, выраженность пареза кишечника. При отграниченном аппендикулярном перитоните оценивали степень отграничения гноя брюшной полости.

В группе 3276 (87%) больных с неосложненным аппендицитом (НА) и начальными стадиями разлитого и отграниченного аппендикулярного перитонита (РП и ОАП I стадии) оперативное вмешательство предполагало лапароскопическую аппендэктомию.

В группе 25 (0,7%) больных с разлитым перитонитом после предоперационной подготовки выполнялась лапароскопическая аппендэктомия и санация (по показаниям – промывание) брюшной полости с дренированием последней однопросветным дренажом. Конверсии были выполнены в 6 наблюдениях, когда после аппендэктомии и санации брюшной полости оперативные вмешательства были завершены трансанальной интубацией кишечника и дренированием брюшной полости. Методика лапаростомии с этапными санациями брюшной полости в 1 наблюдении была использована при разлитом перитоните III стадии.

В группе 465 (12%) больных с отграниченным перитонитом объем оперативного вмешательства предпола-

гал лапароскопическую аппендэктомию и дренирование остаточной полости гнойника. Конверсии были выполнены в 66 наблюдениях, когда из оперативного доступа в правой подвздошной области выполнялись аппендэктомия и активное дренирование брюшной полости.

Лапароскопическая трехпортовая аппендэктомия

В левой подвздошной области в контрлатеральной точке МакБурнея по кожной складке выполняли разрез кожи до 5 мм, через который с помощью иглы Вереща накладывался карбоксиперитонеум. В параумбиликальной области ниже пупка выполнялся разрез кожи до 5 мм, вводился 5-миллиметровый троакар и телескоп. После оценки брюшной полости, осмотра червеобразного отростка и необходимости выполнения аппендэктомии производили смену 5-миллиметрового троакара в околопупочной области на 10-миллиметровый (или 11-миллиметровый) троакар. Третий 5-миллиметровый троакар устанавливался над лоном. Мобилизация червеобразного отростка выполнялась путем обработки брыжейки монополярной коагуляцией. С помощью многозарядного устройства для лапароскопического проведения лигатурной петли в брюшную полость (патент RU № 108286 от 20.09.2011 г.) на основание червеобразного отростка и выше на 1,5–2 см накладывались две лигатурные петли, между которыми червеобразный отросток пересекался ножницами. Культю червеобразного отростка обрабатывали с помощью монополярной коагуляции, выжигая слизистую до образования коагуляционного струпа. Червеобразный отросток извлекали из брюшной полости через 10-миллиметровый (или 11-миллиметровый) троакар в околопупочной области.

Санацию брюшной полости осуществляли посредством аспирации патологического выпота из брюшной полости или промыванием последней стерильным физиологическим раствором (или раствором фурацилина) с помощью системы ирригации – аспирации под визуальным контролем до чистых промывных вод.

Дренирование брюшной полости выполняли однопросветным страховым дренажом при разлитых формах или двухпросветным дренажом при отграниченных формах аппендикулярного перитонита по методике клиники (патент RU №108286 от 20.09.2011 г.) [6].

После устранения пневмоперитонеума операционную рану после 10-миллиметрового (или 11-миллиметрового) троакара в околопупочной области ушивали внутрикожными швами, закрытие ран после 5-миллиметрового троакара осуществляли лейкопластырными швами.

Послеоперационное ведение больных предполагало применение современных антибактериальных препаратов, по показаниям – парентеральное и энтеральное питание, а также симптоматическую терапию, направленную на купирование болевого абдоминального синдрома, раннее восстановление перистальтики и активизации больных. В ряде наблюдений при явлениях умеренно выраженного пареза кишечника для снижения

газообразования, а также с целью подготовки пациентов к ультразвуковому исследованию в раннем послеоперационном периоде (на 3-е сутки) назначали препарат на основе симетикона Боботик в возрастной дозировке за сутки до предполагаемого исследования. В ряде случаев также требовалась медикаментозная стимуляция перистальтики кишечника, которую осуществляли посредством комплексной терапии с препаратами, направленными на восстановление перистальтики кишечника и препаратом Боботик. Включение в терапию препарата на основе симетикона позволило уменьшить чувство дискомфорта и болезненные ощущения у пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Хирургическая тактика при осложненном аппендиците у детей в последние годы претерпела существенные изменения. Так, были отработаны и внедрены активные методы дренирования отграниченных аппендикулярных перитонитов, уточнены возможности и ограничения лапароскопических методик оперативного лечения, разработаны протоколы ведения послеоперационного периода, определено место лапароскопии для коррекции послеоперационных осложнений, предложена лапароскопически-ориентированная классификация осложненного аппендицита.

Мини-инвазивные вмешательства в клинике стали широко применяться с 2005 г. в режиме круглосуточного оказания хирургической помощи детям в связи с технической оснащенностью, подготовленностью специалистов, а также адаптации подходов лечения острого аппендицита и перитонита у детей к лапароскопии. В настоящее время объем лапароскопических аппендэктомий достигает 97% [9].

Применение монополярной коагуляции при мобилизации червеобразного отростка и резекции сальника может в ряде случаев приводить к выявлению в ходе ультразвукового исследования брюшной полости в раннем послеоперационном периоде эхографических признаков тифлита или явлений оментита

В группе 3276 больных с острым и осложненным аппендицитом (начальными стадиями перитонита) лапароскопия была эффективна в большинстве наблюдений. Конверсии имели относительные показания и были отмечены в 27 (1%) случаях в период освоения методики. В настоящее время все оперативные вмешательства в указанной группе больных выполняются в лапароскопическом варианте.

Характер и частота послеоперационных осложнений при лапароскопической аппендэктомии в различных группах больных представлены в *таблице*.

Осложнения были отмечены у 23 (0,7%) больных в виде формирования инфильтратов (15) и абсцессов (2) брюшной полости, разлитого перитонита (1), гематом

передней брюшной стенки (1) и брюшной полости (1), нагноений операционной раны и лигатурных свищей (3). Анализ причин развития инфильтратов брюшной полости указывает на взаимосвязь между применением лапароскопии и формированием последних. Так, применение монополярной коагуляции при мобилизации червеобразного отростка и резекции сальника может в ряде случаев приводить к выявлению в ходе ультразвукового исследования брюшной полости в раннем послеоперационном периоде эхографических признаков тифлита или явлений оментита. Последнее могло трактоваться специалистами лучевой диагностики как эхографические признаки инфильтратов брюшной полости. При этом отсутствие клинико-лабораторных проявлений отграниченных перитонитов позволяло расценивать подобные эхографические находки как проявление асептического воспаления без необходимости интенсификации лечебных мероприятий. Нами не было получено достоверных отличий встречаемости подобного рода эхографических проявлений при применении би- и монополярной коагуляции, что не позволило сделать выводы в пользу преимуществ какой-либо методики. Вместе с тем удобство, простота выполнения отдельных этапов аппендэктомии (в частности, мобилизации брыжейки отростка и резекции сальника) делает монополярную коагуляцию методом выбора.

Таблица. Характер и частота послеоперационных осложнений лапароскопических аппендэктомий

Характер осложнения	Форма аппендицита и перитонита			Итого (n=3766)
	НА и РП I (n=3276)	РП II, II–III (n=25)	ОАП (n=465)	
Инфильтрат брюшной полости	15	1	3	19 (0,5%)
Абсцесс брюшной полости	2			2 (0,05%)
Разлитой перитонит	1			1 (0,003%)
Гематома брюшной полости	1		2	3 (0,08%)
Гематома передней брюшной стенки	1			1 (0,003%)
Нагноение операционной раны	1			1 (0,003%)
Лигатурный свищ	2			2 (0,05%)
Кишечный свищ			2	2 (0,05%)
Внутрибрюшное кровотечение			1	1 (0,003%)
Ранняя спаечная кишечная непроходимость			2	2 (0,05%)
Всего	23(0,7%)	1(4%)	10 (2,2%)	34 (0,9%)

Формирование гематом передней брюшной стенки и брюшной полости было связано с техническими погрешностями оперативного вмешательства при постановке троакаров, а также обработке брыжейки червеобразного отростка. Релапароскопия и дренирование гематомы брюшной полости в раннем послеоперационном периоде была выполнена в 1 наблюдении.

В некоторых наблюдениях лапароскопическая аппендэктомия была затруднена при выраженном отграничении и сложностях визуальной дифференцировки периаппендикулярных тканей и червеобразного отростка. Существенное значение для успешной лапароскопической аппендэктомии в подобных случаях имела локализация червеобразного отростка

Развитие разлитого перитонита у 1 больного стало следствием ятрогенного повреждения тонкой кишки и потребовало выполнения срединной лапаротомии, ушивания дефекта тонкой кишки, санации и дренирования брюшной полости.

Нагноение операционных ран и образование лигатурных свищей были отмечены в различные сроки послеоперационного периода в месте проведения 10-миллиметровым (или 11-миллиметровым) троакаром в период освоения методики у 3 больных. Развитие указанных осложнений у детей с выраженной подкожно-жировой клетчаткой возможно было связать с нерациональными местами введения 10-миллиметрового (или 11-миллиметрового) троакара в подвздошных областях или над лоном, а также необходимостью закрывать послеоперационные дефекты передней брюшной стенки шовным материалом послойно. Перенос 10-мм (или 11-мм) троакара в околопупочную область для извлечения червеобразного отростка и фрагментов сальника из брюшной полости исключил развитие подобных осложнений.

В группе 25 больных с разлитым перитонитом лапароскопия была эффективна у 19 (76%) больных. Конверсии были выполнены в 6 (24%) наблюдениях, когда при разлитом перитоните II–III (5) и III (1) стадии лапароскопия носила исключительно диагностический характер, в дальнейшем были установлены показания для срединной лапаротомии. Осложнение в послеоперационном периоде в виде формирования оментита было отмечено в 1 (4%) наблюдении.

В группе 465 больных с отграниченными и комбинированными формами аппендикулярного перитонита было отмечено наибольшее число конверсий – 66 (14%). Переход на оперативный доступ в правой подвздошной области у каждого четвертого больного был определен рядом причин. Так, в некоторых наблюдениях лапароскопическая аппендэктомия была затруднена при выраженном отграничении и сложностях визуальной дифференцировки периаппендикулярных тканей и червеобразного отростка. Существенное значение для

успешной лапароскопической аппендэктомии в подобных случаях имела локализация червеобразного отростка. Так, «удобное» передне-восходящее или латеральное расположение червеобразного отростка для доступа в правой подвздошной области создавало технические сложности при лапароскопической аппендэктомии. Последнее подтверждалось возможностью выполнения аппендэктомии в ходе конверсии у большинства больных с абсцессом II–III стадии. Осложнения в группе детей с отграниченным перитонитом были отмечены в 10 (2,2%) наблюдениях: гематомы брюшной полости (2), кишечные свищи (2), ранняя спаечная кишечная непроходимость (2), внутрибрюшное кровотечение (1), инфильтраты брюшной полости (3). Из представленных осложнений заслуживает внимания формирование кишечных свищей и развитие внутрибрюшного кровотечения, потребовавшего выполнения по экстренным показаниям срединной лапаротомии. Так, в 2 наблюдениях лапароскопическая аппендэктомия была выполнена в условиях выраженного отграниченного процесса и сопровождалась значительными техническими трудностями. В раннем послеоперационном периоде было отмечено отхождение калового отделяемого по дренажу из брюшной полости, кишечные свищи самостоятельно закрылись на фоне проводимой терапии.

Развитие внутрибрюшного кровотечения в 1 наблюдении стало результатом технически сложной лапароскопической аппендэктомии с медиально расположенным червеобразным отростком с формированием периаппендикулярного абсцесса у входа в малый таз, стенкой которого являлась брюшина пресакральной области. Интенсивность кровотечения в 1 сутки послеоперационного периода потребовала выполнения срединной лапаротомии и остановки кровотечения путем тампонирувания салфетками с перекисью водорода и Тахокомбом. Представленный случай стал нетипичным осложнением для «открытой» хирургии из-за технической невозможности аппендэктомии при подобной локализации червеобразного отростка из доступа в правой подвздошной области и первым в клинике при лапароскопической аппендэктомии. Становится очевидным, что лапароскопические технологии существенно расширяют возможности аппендэктомии при атипичных локализациях червеобразного отростка, вместе с тем возрастает вероятность возникновения ряда осложнений при выраженных инфильтративных изменениях периаппендикулярных тканей, что требует разумной достаточности при технически сложных случаях и отказа в ряде случаев от выполнения аппендэктомии в пользу лапароскопического дренирования брюшной полости. Релапароскопия была выполнена у детей по поводу ранней спаечной кишечной непроходимости в 2 наблюдениях, во всех случаях была эффективна.

При хроническом аппендиците у 18 (0,3%) больных была выполнена плановая лапароскопическая аппендэктомия, которая была эффективна во всех случаях. Осложнений не было. В настоящее время представляет



ВСЕГО
8
КАПЕЛЬ НА ПРИЕМ*
*ДЛЯ ДЕТЕЙ ДО 2-х ЛЕТ



Рег. № ЛСР – 006455/09 от 13.08.2009. Реклама

- 💧 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

интерес оценка частоты использования термина «хронический аппендицит». Последний в период «открытой» хирургии был весьма невысоким и отражал все случаи технически невыполнимой аппендэктомии при периаппендикулярных абсцессах или инфильтратах. На протяжении многих лет в наших клиниках число

Внедрение лапароскопических технологий в режиме круглосуточного оказания медицинской помощи возможно в стационаре, обладающем материально-технической базой, высоким уровнем подготовки специалистов и интеллектуальным потенциалом

подобных наблюдений не превышает 0,5–0,6% от общего количества больных с острым аппендицитом и перитонитом и не имеет тенденции к росту. Увеличение количества больных с диагнозом «хронический аппендицит» в других лечебных учреждениях свидетельствует о расширении показаний к лапароскопическому дренированию абсцессов и отказе в ряде случаев от конверсии с последующей аппендэктомией. При очевидных преимуществах плановой лапароскопической аппендэктомии при хроническом аппендиците, с нашей точки зрения, указанная позиция является неоднозначной и требует дальнейшего изучения.

ВЫВОДЫ

1. Лапароскопические технологии эффективны у 99% больных с неосложненным аппендицитом и перитонитом I стадии, у 88% больных с ограниченным перитонитом, у 76% больных с разлитым перитонитом.
2. Лапароскопия является объективным методом оценки распространенности воспалительного процесса и возможности выполнения аппендэктомии при сформированных периаппендикулярных абсцессах.
3. Частота послеоперационных осложнений после лапароскопической аппендэктомии на современном этапе при неосложненном аппендиците и начальных стадиях разлитого перитонита составляет 0,7%, при ограниченном аппендикулярном перитоните – 2,2%, при разлитом аппендикулярном перитоните – 4%. Релапароскопия является высокоэффективным методом выявления и коррекции послеоперационных осложнений при остром аппендиците и перитоните.
4. Внедрение лапароскопических технологий в режиме круглосуточного оказания медицинской помощи возможно в стационаре, обладающем материально-технической базой, высоким уровнем подготовки специалистов и интеллектуальным потенциалом.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дронов А.Ф., Поддубный И.В., Котловский В.И. Эндоскопическая хирургия у детей. Под ред. Ю.Ф. Исакова, А.Ф. Дронова. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. 404 с. /Dronov AF, Poddubny IV, Kotlovsky VI. Endoscopic surgery in children. Under the editorship of Isakova YuF, Dronova AF. M.: GEOTAR-MED, 2002. 404 p.
2. Карасева О.В., Капустин В.А., Брянцев А.В. Лапароскопические операции при абсцедирующих формах аппендикулярного перитонита у детей. *Детская хирургия*. 2005. 3. 25-29 /Karaseva OV, Kapustin VA, Bryantsev AV. Laparoscopic surgeries in abscessed forms of appendicular peritonitis in children. *Detskaya Khirurgiya*. 2005. 3. 25-29.
3. Faiz O, Blackburn SC, Clark J et al. Laparoscopic and conventional appendicectomy in children: outcomes in English hospitals between 1996 and 2006. *Pediatr Surg Int*, 2008. 24: 1223-1227
4. Corey W. Iqbal, Daniel J. Ostlie. The Minimally Invasive Approach to Appendectomy: Is Less Better? *Eur J Pediatr Surg*, 2012, 22: 201–206.
5. George W. Holcomb III, Shawn D. St. Peter. Current Management of Complicated Appendicitis in Children. *Eur J Pediatr Surg* 2012, 22: 207–212.
6. Щитинин В.Е., Коровин С.А., Дворовенко Е.В. Хирургическая тактика при аппендикулярном перитоните у детей. *Детская хирургия*. 2000. 4: 13-15 /Shchitinin VE, Korovin SA, Dvorenko EV. Surgical tactics in appendicular peritonitis in children. *Detskaya Khirurgiya*. 2000. 4: 13-15
7. Долецкий С.Я., Щитинин В.Е., Арапова А.В. Осложненный аппендицит у детей. Л.: Медицина, 1982. 192 с. /Doletsky SYa, Shchitinin VYe, Arapova AV. Complicated appendicitis in children. L.: Medicine, 1982. 192 p.
8. Щитинин В.Е., Пыков М.И., Галкина Я.А. и др. Возможности эхографии при лечении аппендикулярного перитонита у детей. *Ультразвуковая диагностика*. 2000. 3: 52-55 / Shchitinin VE, Pykov MI, Galkina YaA et al. Prospects for echography in the treatment of appendicular peritonitis in children. *Ultrazvukovaya Diagnostika*. 2000, 3: 52-55.
9. Соколов Ю.Ю., Недумов Ю.Н., Коровин С.А. и др. Опыт организации круглосуточной лапароскопической службы в детском хирургическом стационаре. *Бюллетень национального научно-исследовательского Института общественного здоровья*. М., 2012, 3: 130-132 / Sokolov YuYu, Nedumov YuN, Korovin SA, et al. Experience in organizing the round-the-clock laparoscopic service in a children's surgical hospital. *Byulleten Natsionalnogo Nauchno-Issledovatel'skogo Instituta Obshchestvennogo Zdorovia*. Issue 3. Moscow, 2012: 130-132.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Коровин Сергей Афанасьевич – к.м.н., доцент кафедры детской хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ

Соколов Юрий Юрьевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детской хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ

Дзядчик Александр Валерьевич – ординатор отделения экстренной хирургии ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой» ДЗМ

Вилесов Алексей Владимирович – ординатор отделения эндоскопии ГБОУ здравоохранения г. Москвы ДГКБ св. Владимира ДЗМ

Министерство здравоохранения Российской Федерации
ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России
РОО «Общество специалистов по неотложной кардиологии»

XI

ВСЕРОССИЙСКИЙ ФОРУМ

ВОПРОСЫ НЕОТЛОЖНОЙ КАРДИОЛОГИИ-2018



**07-09 ноября
2018 года**

ВЛИЯНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ В КОМПЛЕКСЕ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ У ДЕТЕЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Цель работы: оценить здоровье и качество жизни детей с рецидивирующей респираторной патологией и обосновать эффективность комплексных реабилитационных мероприятий по улучшению здоровья с использованием дополнительной нутритивной поддержки.

Материалы и методы: проведено несравнительное клиническое обследование и реабилитация 101 ребенка в возрасте от 5 до 9 лет с рецидивирующей респираторной патологией. Первая группа включала 75 детей с выявленным нарушением нутритивного статуса по показателям физикального обследования, антропометрических измерений, включая анализ состава тела (биоимпедансометрия), биохимических параметров и оценкой фактического питания. Наблюдаемые дети основной группы для восполнения рациона основными питательными веществами, витаминами и микроэлементами получали в составе комплексной реабилитационной терапии функциональный продукт Педиашур с пищевыми волокнами. В целях оценки влияния нутритивного дефицита на выраженность рецидивирующей респираторной патологии была выделена вторая группа из 26 детей, сопоставимых по возрасту и полу, но не имевших нарушения нутритивного статуса, эти дети получали только общеоздоровительную терапию и обычное санаторное традиционное питание. Эффективность проводимой терапии оценивали на основании положительной динамики нутритивного статуса и исследования качества жизни с использованием опросника Pediatric Quality of Life Questionnaire (Generic Core Scales). Исследование проведено на базе детского санатория «Дуслык» г. Уфы.

Результаты: комплексные оздоровительные мероприятия с использованием дополнительной нутритивной поддержки у детей с рецидивирующей респираторной патологией показали значимое улучшение антропометрических данных, снижение в 2,5 раза среднего числа ($p < 0,05$) и в 1,8 раза средней длительности ($p < 0,05$) эпизодов рецидивирующих респираторных инфекций, а также позволили достичь значимого улучшения всех показателей качества жизни детей.

Заключение: комплексные оздоровительные мероприятия с использованием дополнительной нутритивной поддержки у детей с рецидивирующей респираторной патологией способствуют улучшению качества жизни, повышению адаптационных возможностей, снижению частоты и длительности течения эпизодов острых респираторных инфекций.

Ключевые слова: дети с рецидивирующей респираторной патологией, нутритивный статус, лечебное питание, опросник PedsQL, качество жизни, дополнительная нутритивная поддержка, Педиашур с пищевыми волокнами.

R.Z. AKHMETSHIN, N.A. DRUZHININA, L.M. NASIBULLINA, G.P. SHIRYAEVA, CH.R. BAKIEVA, L.YU. SEMAVINA

Bashkir State Medical University, Department of Paediatrics of the Institute of Further Postgraduate Education

THE EFFECT OF ADDITIONAL NUTRITIONAL SUPPORT AS PART OF the REHABILITATION program ON THE QUALITY OF LIFE AND MORBIDITY IN CHILDREN WITH RECURRENT RESPIRATORY PATHOLOGY

Objective of the study: Assess the health and quality of life in children with recurrent respiratory pathology and justify the effectiveness of comprehensive rehabilitation program to improve health involving additional nutritional support.

Materials and methods: 101 children aged 5–9 years with recurrent respiratory pathology received a non-comparative clinical examination and rehabilitation. The first group included 75 children with disorders of nutritional status that were identified upon results of physical examination, anthropometric measurements, including body composition analysis (bioimpedance measurement), biochemical parameters and actual nutrition evaluation. The observed children of the main group received «PediaSure with fiber» functional product as part of the complex rehabilitation therapy to replenish the diet with the basic nutrients, vitamins and trace elements. The second group of 26 children comparable in age and gender, but not having disorders of nutritional status was allocated in order to assess the impact of the nutritional deficiency on the severity of recurrent respiratory disease. Those children received only general health therapy and usual sanatorium traditional food. The effectiveness of the therapy was assessed on the basis of the positive dynamics of the nutritional status and the quality of life study using the questionnaire Pediatric Quality of Life Questionnaire (Generic Core Scales). The study was conducted in Duslyk children's sanatorium in Ufa.

Results: The comprehensive health improvement program and additional nutritional support in children with recurrent respiratory pathology showed a significant improvement in anthropometric data, a 2.5-fold decrease in the average number (from 7.12 to 2.9, $p < 0.05$), and 1.8 -fold decrease in the average duration (from 11.88 to 6.76 days, $p < 0.05$) of episodes of recurrent respiratory infections, and also allowed to achieve significant improvement in all parameters of the children's quality of life.

Conclusion: The comprehensive health improvement program and additional nutritional support in children with recurrent respiratory pathology contribute to improving the quality of life, increasing adaptive capacity, reducing the frequency and duration of acute respiratory infections.

Keywords: children with recurrent respiratory pathology, nutritional status, nutritional therapy, PedsQL questionnaire, quality of life, additional nutritional support, PediaSure with fiber.

ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные заболевания у детей занимают первое место среди всех болезней и являются одной из самых серьезных проблем здравоохранения во всем мире в связи с их широкой распространенностью, ежегодно наносимым экономическим ущербом как отдельным лицам, так и обществу в целом [1].

Детей с более высоким, чем у сверстников, уровнем заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ) условно называют «дети с рецидивирующими респираторными инфекциями», или «часто болеющие дети» (ЧБД) [2,3]. По данным многочисленных авторов, сохраняется рост ЧБД, составляющих до 65% детской популяции [4].

Наиболее часто острые респираторные инфекции встречаются у детей дошкольного и младшего школьного возраста, особенно в первый год посещения организованного коллектива [2]. Рекуррентные респираторные заболевания неблагоприятно влияют на состояние здоровья детей, ухудшают качество жизни пациентов, нарушают их социальную адаптацию, приводят к возникновению педагогических проблем и ограничению общения со сверстниками [5, 6]. В 40% случаев к 7–8 годам у ЧБД формируется хроническая патология. Более 70% родителей, дети которых часто болеют ОРЗ, констатируют ухудшение качества своей жизни [3]. Изучение качества жизни данной категории детей может служить важным инструментом оценки эффективности проводимой терапии. Показатель качества жизни является одним из критериев эффективности оздоровительных мероприятий.

Кроме того, нутритивная недостаточность может повышать вероятность рецидивирующей респираторной и гастроинтестинальной патологии, которая в свою очередь может усиливать дефицит питания, формируя порочный круг, негативно влияющий на здоровье ребенка [7].

Целью данного исследования было описать различия в характеристиках детей с рецидивирующей респираторной

патологией в зависимости от их нутритивного статуса, а также оценить влияние дополнительной нутритивной поддержки в комбинации с комплексными оздоровительными мероприятиями на антропометрические характеристики, качество жизни, частоту и длительность острых респираторных инфекций у детей с дефицитом питания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования и пациенты

Исследование представляло собой несравнительное проспективное медицинское наблюдение в двух параллельных группах пациентов. Схематично дизайн исследования приведен на *рисунке 1*.

Всего был включен 101 ребенок в возрасте 5–9 лет. Первая группа включала в себя 75 детей с рецидивирующей респираторной патологией (РРП) с выявленной недостаточностью питания легкой и средней степени тяжести, 2 группа – 26 детей РРП с сохраненным нутритивным статусом.

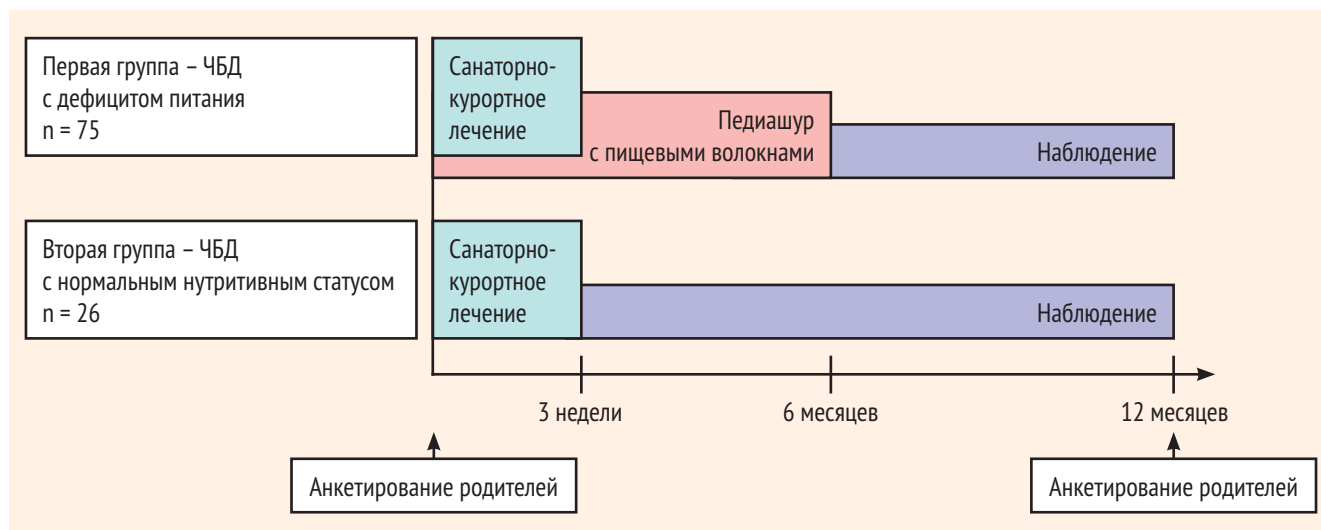
Критерии включения

Возраст от 5 до 9 лет, рецидивирующая респираторная патология, высокая частота рецидивов в анамнезе (от 3 до 12 заболеваний в год), отсутствие острых заболеваний органов дыхания на момент включения, отсутствие наследственных и генетических болезней органов дыхания, врожденных пороков развития органов дыхания, отсутствие обострений хронических заболеваний органов пищеварения, подписанное родителями информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения

Наличие острых заболеваний органов дыхания, наличие острых аллергических реакций, наличие наследственных и генетических болезней органов дыхания, наличие врожденных пороков развития органов дыхания, наличие обострений хронических заболеваний орга-

Рисунок 1. Схематичное изображение дизайна исследования



нов пищеварения, наличие первичных иммунодефицитных состояний, отсутствие подписанного родителями информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Место проведения

Исследование выполнено на базе государственного автономного учреждения здравоохранения Республики Башкортостан «Детский санаторий «Дуслык» г. Уфы.

Продолжительность наблюдения

Курс реабилитации детей в санатории продолжался 21 день. Продолжительность периода наблюдения составила 12 месяцев с оценкой качества жизни и антропометрических данных в динамике. Анкетирование родителей проведено с помощью русской версии опросника оценки качества жизни Pediatric Quality of Life Questionnaire (Generic Core Scales) до и после реабилитации через 12 месяцев [8, 9].

Программа реабилитации

Стратегия комплекса оздоровительных мероприятий, проводимых детям в обеих группах с рецидивирующей респираторной патологией, включала кинезиотерапию, направленную на уменьшение или устранение перенапряжения в различных органах организма. Эта методика включала лечебную гимнастику и специальный комплекс массажа, 12–15 сеансов. Гипокситерапия, сеансы прерывистой нормобарической гипокситерапии проводились с помощью установки «Био-Нова» (НТО «БИО-НОВА», Москва), во время которых активируются процессы клеточного и тканевого дыхания, нормализуется обмен веществ, повышается сопротивляемость организма к различным неблагоприятным факторам. Массаж стоп, кистей рук, спины и области малого таза у детей проводился на объединенном комплексе с эластичным псевдокопящим слоем «Радуга-ЭПС» (ЗАО НПО «Акустмаш», Ижевск) и способствовал активации кровоснабжения, нормализации обмена веществ.

Нутритивная недостаточность может повышать вероятность рецидивирующей респираторной и гастроинтестинальной патологии, которая в свою очередь может усилить дефицит питания, формируя порочный круг, негативно влияющий на здоровье ребенка

Также все дети получали сбалансированное 6-разовое санаторное питание с включением в рацион мяса, рыбы, полноценных полиненасыщенных жирных кислот, овощей, фруктов и кисломолочных продуктов.

Дополнительная нутритивная поддержка

Всем детям первой группы, имеющим признаки недостаточности питания, в дополнение к санаторному питанию проведена коррекция нарушений нутритивного статуса с помощью специализированного продукта Педиашур с

пищевыми волокнами в объеме 200 мл ежедневно на ужин в течение 21 дня (Abbott Nutrition, Нидерланды). Педиашур восполняет повышенную потребность в питательных веществах во время болезни и в период выздоровления, устраняет дефицит энергетических ресурсов и нарушение пластического обмена в тканях, улучшает микрофлору кишечника, способствует повышению иммунной защиты и адаптационных способностей у детей с рецидивирующей респираторной патологией, учитывает все необходимые потребности растущего организма. В 200 мл специализированного продукта содержится 8,4 г белка, 14,94 г жиров, 32,78 г углеводов, 14 витаминов и 15 микроэлементов, L-карнитин, пищевые волокна и пребиотик ФОС.

Показанием для назначения нутритивной поддержки стала выявленная недостаточность питания легкой и средней степени тяжести, снижение аппетита, а также нарушения организации питания, сопровождающиеся дефицитом основных ингредиентов, чаще белков, дефицитом калорийности рационов и преобладанием углеводной составляющей в рационе. Недостаточность питания сопровождалась симптомами гиповитаминоза, отставанием речевых и когнитивных навыков и функций.

После выписки из санатория прием специализированного питания продолжался в домашних условиях под нашим наблюдением по 200 мл в день в течение 6 месяцев.

Обследование перед началом исследования

Проведено комплексное объективное исследование (оценка клинических симптомов на момент начала обследования и в динамике проводимой реабилитации), антропометрия (измерение окружности грудной клетки, роста и веса), оценка физического развития при помощи центильных таблиц, определение индекса массы тела, соматометрия (измерение толщины кожно-жировой складки над трицепсом), лабораторные (гематологические, биохимические, серологические и иммунологические) и инструментальные (биоимпедансометрия) комплексные оценки состояния здоровья по классификации С.М. Громбаха (1984).

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью стандартного пакета статистических программ Statistica for Windows 6,0 методами параметрического и непараметрического анализа. Статистическая обработка включала анализ корреляционной взаимосвязи между показателями качества жизни и нутритивного статуса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Две группы детей, включенных в исследования, несмотря на то, что были отнесены к группе ЧБД, значительно различались между собой по ряду исходных показателей. Так, комплексная оценка состояния здоровья показала, что 48,5% детей первой группы могут быть отнесены к III группе здоровья, 51,5% – ко II группе здоровья, в то время как число детей во второй группе исследования,

Таблица 1. Избранные исходные характеристики питания детей, включенных в исследование

Характеристика	Первая группа (дети с недостаточностью питания) n = 75	Вторая группа (дети с нормальным нутритивным статусом) n = 26	Достоверность различия между группами
Комплексная оценка здоровья II группа здоровья III группа здоровья	51,5% 48,5%	23,4% 0	p < 0,05
Доля детей с кратностью приема пищи ниже рекомендованной по возрасту	90,1%	67,9%	p < 0,05
Кратность приема пищи в день (в среднем)	2–3	3–4	p < 0,05
Доля детей с недостаточным суточным объемом пищи (менее 1 600 мл)	38,6%	6,2%	p < 0,05
Доля детей с перекусами сладостями и фастфудом между приемами пищи	96,0%	54,3%	p < 0,05
Доля детей, получавших не рекомендованные детям продукты питания*	94,1%	55,6%	p < 0,05
Доля детей с недостаточным употреблением основных пищевых продуктов **	72,5%	56,8%	p < 0,05

* Полуфабрикаты, соусы, снеки, колбасные изделия, сладости, сладкие газированные напитки.

** Мясо, рыба, молоко и кисломолочные продукты, овощи, фрукты.

которые были отнесены ко II группе здоровья, было в два раза меньше (23,4%), а детей, отнесенных к III группе здоровья, не зарегистрировано (p < 0,05). Исходные характеристики питания детей первой и второй групп значительно различались между собой на момент включения в исследование (табл. 1).

Результаты антропометрии показали, что дети первой группы имели дисгармоничное физическое развитие за счет дефицита массы тела, их ИМТ находился в пределах ниже 25 перцентиля, и диагностирована легкой и средней степени недостаточность питания, что согласуется с легкой степенью белково-энергетической недостаточности и позволяет рекомендовать корректировать их рационы для профилактики более тяжелых нарушений, которые связаны с дефицитным питанием и частыми рецидивирующими заболеваниями верхних и средних дыхательных путей.

Недостаточность питания характеризовалась снижением тургора тканей – в 3,5 раза (p < 0,05), чаще в первой группе, тонуса мышц – в 4 раза (p < 0,05), признаками витаминно-минеральной недостаточности – в 3 раза (p < 0,05) в сравнении с детьми второй группы.

Результаты биоимпедансометрии у детей первой группы выявили дисбаланс компонентного состава тела с достоверным снижением (p < 0,05) показателей тощей и активной клеточной массы, а также достоверно сниженные показатели индекса массы тела, толщины кожно-жировой складки над трицепсом (p < 0,05), концентрации общего белка (p < 0,05), альбумина (p < 0,05), трансферрина (p < 0,05), абсолютного количества лимфоцитов (p < 0,05).

Кроме того, были выявлены значимые различия между группами при оценке качества жизни детей по результатам анкетирования родителей (табл. 2). В первой группе, по сравнению со второй, зафиксированы значительно более низкие показатели качества жизни по всем шкалам

(p < 0,001): физическое функционирование было ниже на 20,3%, эмоциональное – на 19,5%, социальное – на 21,2%, ролевое – на 25,1%. Наиболее низкие баллы отмечены по эмоциональному и ролевому функционированию.

В целом можно отметить, что ЧБД с дефицитом питания хуже справлялись с физической нагрузкой, быстро уставали, реже участвовали в активных играх. У них чаще наблюдались расстройство сна, беспокойное поведение, эмоциональные нарушения, тревожные проявления, которые приводят к ограничению социальных контактов ребенка, чем у ЧБД с нормальным нутритивным статусом.

Сравнение социального функционирования исследуемых групп показало, что дети первой группы (p < 0,001) испытывали трудности при общении и игре со сверстниками в связи с пропусками по состоянию здоровья, имели сниженный уровень самообслуживания.

Таблица 2. Показатели качества жизни исследуемых групп до реабилитации по результатам опроса родителей (M ± m)

Шкалы	Показатели в баллах	
	Первая группа (n = 75)	Вторая группа (n = 26)
Физическое функционирование	63,2 ± 0,12*	79,3 ± 0,17
Эмоциональное функционирование	58,3 ± 0,18*	72,4 ± 0,18
Социальное функционирование	61,6 ± 0,18*	78,2 ± 0,20
Ролевое функционирование – жизнь в детском саду/школе	52,4 ± 0,19*	70,0 ± 0,19

Примечание. n – количество детей, M – среднее значение, m – стандартная ошибка.
* p < 0,001 – достоверность различий по сравнению с показателями второй группы.

Более низкие значения ролевого функционирования установлены у детей первой группы, в отличие от детей второй группы ($p < 0,001$), что отражает отношение родителей к проблемам обучения, их тревогу по поводу трудностей, испытываемых ребенком. У детей из-за пропусков по причине частых острых респираторных инфекций выявлены затруднения при выполнении заданий в детском саду и школе, снижение способности к сосредоточению и восприятию информации, запоминанию.

По данным анкетирования, более 90% родителей отмечали ухудшение качества жизни детей. Результаты проведенного исследования показали, что рецидивирующая респираторная патология приводит к значительному снижению всех составляющих компонентов качества жизни, причем такое снижение было более выраженным у детей с дефицитом питания.

Кроме того, выполненный нами корреляционный анализ показал, что существует достоверная взаимосвязь нутритивного статуса и показателей качества жизни (табл. 3). Установлена прямая умеренная связь между показателями физического и социального функционирования. Прямая слабая корреляция отмечалась между степенью эмоционального функционирования и содержанием тощей массы, активной клеточной массы, уровнем общего белка в сыворотке крови (показатель острого воспаления). У детей зафиксировано нарушение когнитивных функций – они чаще замкнуты, предпочитают уединенность, не проявляют интереса к творчеству, плохо запоминают стихи. Выявлена обратная корреля-

ционная связь между эмоциональным функционированием и содержанием общей жидкости. Возможно, дефицит белка при удовлетворительном поступлении углеводов создает условия для отека и возникновения окислительного стресса. Физическое функционирование коррелировало с концентрацией трансферрина в сыворотке крови (маркер белково-энергетической недостаточности).

Дефицит питания негативно сказывался на частоте и продолжительности эпизодов РРИ у ЧБД. Так, до включения в исследование среднее количество эпизодов ОРИ в год составило $7,12 \pm 0,19$ и $3,34 \pm 0,08$ в первой и второй группах соответственно ($p < 0,05$). При этом средняя продолжительность эпизода РРИ также была достоверно выше в первой группе – $11,88 \pm 0,29$ дней в сравнении с $6,21 \pm 0,12$ днями у ЧБД с нормальным нутритивным статусом.

После курса реабилитационных мероприятий, по данным анкетирования родителей, у детей первой группы наблюдался значительный достоверный рост баллов ($p < 0,001$) по всем шкалам качества жизни (табл. 4). Наиболее высокие достигнутые баллы наблюдались по шкалам физического и социального функционирования, а наибольший прирост произошел в социальном и ролевом функционировании – на 24 и 25% соответственно. Также удовлетворительный итог был зарегистрирован у 87,1% детей второй группы.

По ответам родителей было выявлено значительное улучшение интеллектуального развития и когнитивных

Таблица 3. Взаимосвязь показателей качества жизни, количества эпизодов и продолжительности ОРИ, показателей нутритивного статуса детей с рецидивирующей респираторной патологией

Показатели	Коэффициент корреляции (r)			
	Физическое функционирование	Эмоциональное функционирование	Социальное функционирование	Ролевое функционирование – жизнь в детском саду/школе
Количество эпизодов ОРИ	-0,31*	-0,24*	-	-
Продолжительность течения ОРИ	-0,30*	-0,29*	-	-
Тощая масса, %	-	0,29*	-	0,38*
Активная клеточная масса, %	-	0,28*	-	0,27*
Жировая масса, %	-	-	0,33*	-
Общая жидкость, %	0,26*	-0,29*	0,29*	0,32*
ИМТ, кг/м ²	-	0,28*	0,30*	0,52**
КЖСТ, мм	0,28*	-	0,30*	0,26*
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	-	-	0,26*	-
Общий белок, г/л	-	0,26*	-	0,25*
Трансферрин, г/л	0,28*	-	-	-
Физическое функционирование	-	-	0,32*	-

Примечание. n – количество детей, M – среднее значение, m – стандартная ошибка, ИМТ – индекс массы тела, КЖСТ – толщина кожно-жировой складки над трицепсом, ОРИ – острая респираторная инфекция.

* $p < 0,05$ – достоверность различий показателей детей первой группы. – ** $p < 0,001$ – достоверность различий показателей детей первой группы.

Таблица 4. Изменение показателей качества жизни исследуемых групп после реабилитации по результатам опроса родителей

Шкалы	Показатели в баллах					
	Группа детей с нутритивным дефицитом (n = 75)			Группа детей с нормальным нутритивным статусом (n = 26)		
	Исходно	Через год	Повышение % к исходному	Исходно	Через год	Повышение % к исходному
Физическое функционирование	63,2	77,4	22,5%	79,3	82,6	4%
Эмоциональное функционирование	58,3	71,1	22%	72,4	74,3	2,6%
Социальное функционирование	61,6	76,5	24%	78,2	81,8	4,6%
Роль в детском саду/школе	52,4	65,7	25,4%	70	73,4	5%

способностей: повысилась способность к сосредоточению, мотивация к обучению, тяга к обучающим играм, отмечались более легкое усвоение учебного материала, заинтересованность в приобретении знаний, возросшая мотивация к обучению, увеличение концентрации внимания, объема запоминаемой информации и скорости мышления.

Повышение ИМТ и КЖСТ в процессе оздоровительных мероприятий по данным корреляционного анализа оказывало положительное влияние на все показатели качества жизни. Уровень лимфоцитов положительно коррелировал с показателем социального функционирования.

При катamnестическом наблюдении пациентов первой группы через 12 месяцев было выявлено, что среднее количество эпизодов острых респираторных инфекций уменьшилось в 2,5 раза (с 7,12 до 2,9 эпизода). Средняя продолжительность течения эпизода болезни снизилась в 1,8 раза (11,88 до 6,76 дней) (рис. 2).

Снижение кратности заболеваний в течение года было отмечено у 81,2% детей. При этом у 74,3% детей

вирусные инфекции протекали в легкой форме (умеренно выраженные симптомы интоксикации, быстро купирующаяся температурная реакция и катаральные симптомы). Особо следует отметить отсутствие случаев осложненного течения острых респираторных инфекций. Кроме того, в приведенном выше корреляционном анализе констатировано повышение функционального и эмоционального функционирования со снижением количества эпизодов и продолжительности течения острых респираторных инфекций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что дети с рецидивирующей респираторной патологией, сопряженной с недостаточностью питания, имеют ограничения всех компонентов качества жизни. Наиболее низкие баллы отмечены по эмоциональному и ролевому функционированию.

Оценка качества жизни является дополнительным критерием анализа эффективности программ реабилитации, дополняет медицинское обследование детей с реци-

ВОСПОЛНЕНИЕ СИЛ И ЭНЕРГИИ

PediaSure

Здоровейка

для болеющих и выздоравливающих детей

Болеющему ребенку очень важно получать питательные вещества во время болезни

PediaSure Здоровейка – это вкусный высококалорийный питательный напиток, который ВОСПОЛНЯЕТ СИЛЫ И ЭНЕРГИЮ В ПЕРИОД БОЛЕЗНИ

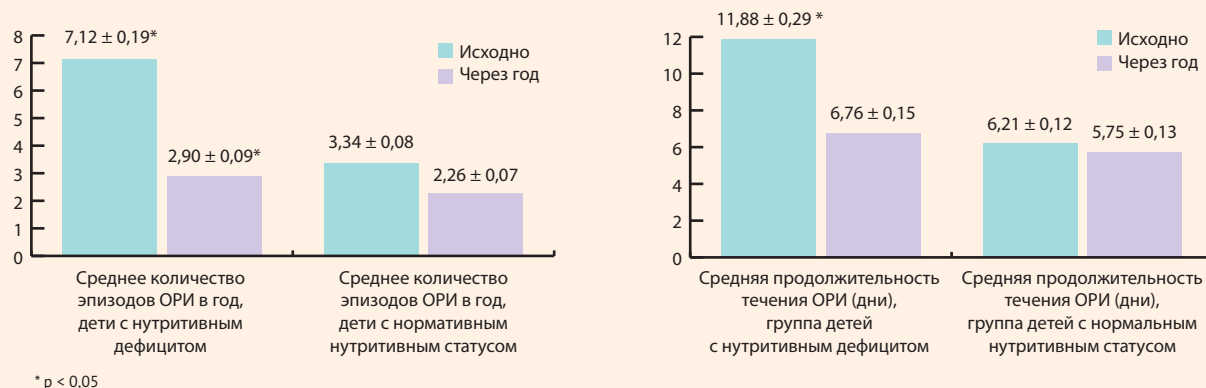
Приятный ванильный вкус

ЕВРОПЕЙСКОЕ КАЧЕСТВО

БОЛЕЕ 20 КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ООО «Эбботт Лабораториз», 125171, Москва, Ленинградское шоссе, д. 16а, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис», Тел.: (495) 250-042-30, факс: (495) 253-42-81, www.abbott-russia.ru
Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Рисунок 2. Число эпизодов и длительность течения РРИ у ЧБД до и после выполнения комплексных оздоровительных мероприятий



диверсифицирующей респираторной патологией, позволяет провести комплексный мониторинг состояния здоровья, повысить качество медицинской помощи в условиях детского санатория.

Комплексные оздоровительные мероприятия с использованием дополнительной нутритивной поддержки у ЧБД с дефицитом питания способствуют улучшению

качества жизни, повышению адаптационных возможностей, снижению частоты и длительности эпизодов острых респираторных инфекций.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Хаитов Р.М. Иммунология: учебник. М.: Гэотар-Медиа, 2013. / Khaitov R.M. Immunology: a textbook. Moscow: Geotar-Media, 2013.
- Зайцева О.В. Рекуррентные респираторные инфекции: можно ли предупредить? *Педиатрия*. 2015; 2(94): 185–192. / Zaitseva O.V. Recurrent respiratory infections: is it possible to warn? *Pediatrics*. 2015; 2(94): 185–192.
- Самсыгина Г.А. Проблема часто болеющих детей в педиатрии. *Педиатрия*. 2015; 1: 167–169. / Samsygina G.A. The Problem of frequently ill children in pediatric. *Pediatrics*. 2015; 1: 167–169.
- Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Чебуркин А.В., Захарова И.Н. Часто и длительно болеющие дети: современные возможности иммунореабилитации. Руководство для врачей. М.: РМАПО, 2011. / Korovina N.A. Frequently and long ill children: modern possibilities of immunorehabilitation. Manual for doctors. Moscow: RMAPO, 2011.
- Абрамова Н.Н., Савенкова М.С. Роль социальных и экологических факторов в формировании группы часто болеющих детей в социально благополучных семьях г. Москвы. *Детские инфекции*. 2013; 1(4): С. 52–57. / Abramova N.N. The role of social and environmental factors in the formation of a group of often ill children in socially prosperous families in Moscow. *Children's infections*. 2013; 12(4): 52–57.
- Маркова Т.П. Часто болеющие дети. Взгляд иммунолога. М.: Тору Пресс, 2014. / Markova T.P. Frequently ill children. The opinion of the immunologist. Moscow: The Torah Press, 2014.
- Leonor Rodriguez, Elsa Cervantes и Rocio Ortiz. Malnutrition and Gastrointestinal and Respiratory Infections in Children: A Public Health Problem. *Int J Environ Res Public Health*. 2011 Apr; 8(4): 1174–205. doi: 10.3390/ijerph8041174.
- Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Добрынина Е.А., Винярская И.В., Алексеева А.А., Черников В.В., Селимзянова Л.П. Оценка качества жизни с помощью вопросника Health Utilities Index у детей с бронхиальной астмой тяжелого персистирующего течения на фоне лечения омализумабом. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14(5): С. 356–365. / Namazova-Baranova L.S., Vishneva E.A., Dobrynya E.A., Vinyarskaya I.V., Alekseeva A.A., Chernikov V.V., Selimsianova L.R. Assessing the quality of life using the Health Utilities Index questionnaire in children with severe persistent asthma during the treatment with omalizumab. *Pediatric pharmacology*. 2017; 14(5): P. 356–365.
- Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Ильин А.Г., Булгакова В.А., Антонова Е.В., Смирнова И.Е. Научные исследования в педиатрии: направления, достижение, перспективы. *Российский педиатрический журнал*. 2013; 5: С.4–14. / Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Ilin A.G., Bulgakova V.A., Antonova E.V., Smirnova I.E. Scientific research in Pediatrics: directions, achievement and prospects. *Russian journal of Pediatrics*. 2013; 5: C. 4–14.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Дружинина Наталья Анатольевна – профессор, д.м.н., профессор кафедры педиатрии ИДПО, Федеральное государственное учебное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет (БГМУ)» Министерства здравоохранения России

Ахметшин Рустем Закиевич – заведующий кафедрой педиатрии ИДПО БГМУ, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», 450000, улица Ленина 3, Уфа, Россия

Ширяева Галина Павловна – профессор кафедры педиатрии ИДПО БГМУ, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», 450000, улица Ленина 3, Уфа, Россия

Семавина Людмила Юрьевна – ассистент кафедры педиатрии ИДПО БГМУ, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», 450000, улица Ленина 3, Уфа, Россия

Насибуллина Лира Мазгутовна – главный врач ООО «Международный медицинский центр Медикал Он Груп-Севастополь»

Бакиева Чулпан Раисовна – заведующая поликлиникой ГБУЗ РБ «Городская больница №1 г. Октябрьский», Республика Башкортостан

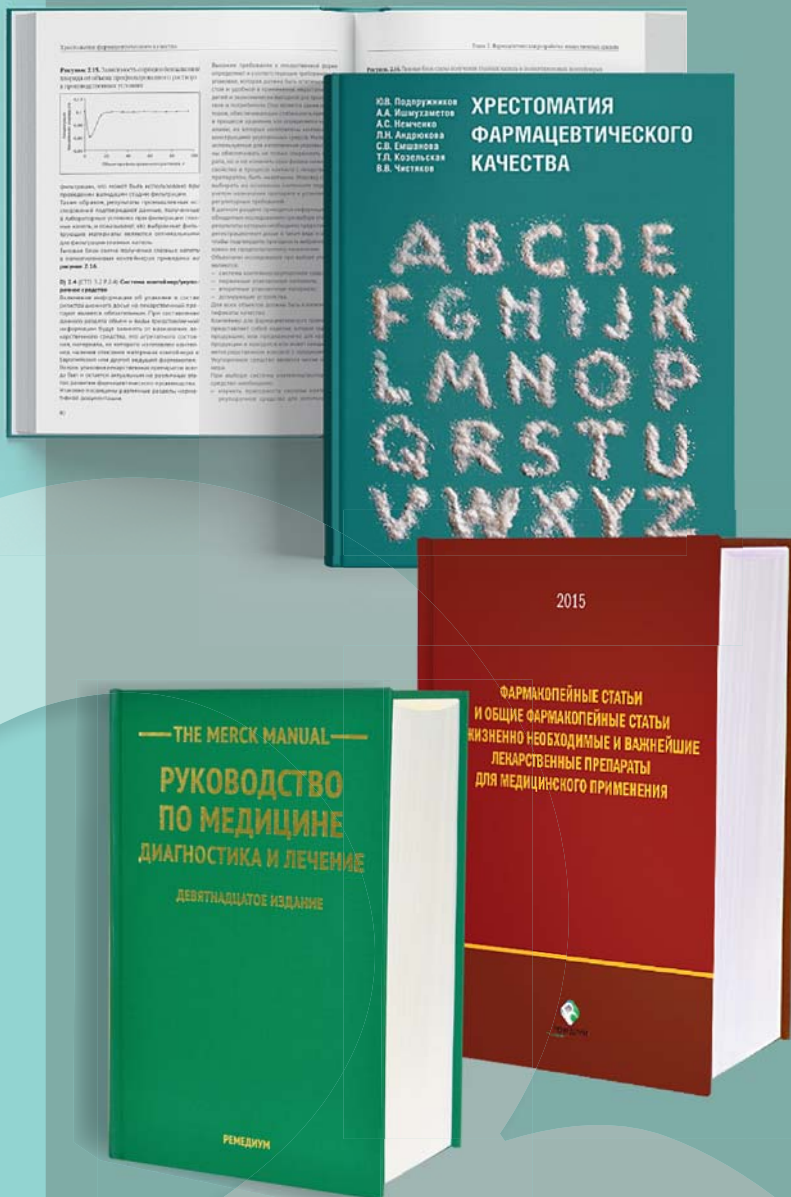
В ПОМОЩЬ ФАРМСПЕЦИАЛИСТУ

ХРЕСТОМАТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО КАЧЕСТВА

СПРАВОЧНИК
И УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Концептуальное изложение системы качества на каждом из этапов «жизненного цикла» лекарственных препаратов: GLP – надлежащей лабораторной практики, GCP – надлежащей клинической практики, GMP – надлежащей производственной практики, GDP – надлежащей практики дистрибуции, GSP – надлежащей практики хранения лекарственных средств, GPP – надлежащей аптечной практики.

С НАМИ ВЫ УСПЕШНЕЕ!



The Merck Manual РУКОВОДСТВО ПО МЕДИЦИНЕ

19-Е ИЗДАНИЕ

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

ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАТЬИ

ВЫДЕРЖКИ ИЗ ФАРМАКОПЕИ США
(USP38-NF33)

Фармакопейные статьи и общие Фармакопейные статьи на препараты, входящие в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения (ЖНВЛП).

www.remedium.ru



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

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

ЧТО МЫ ЗНАЕМ СЕГОДНЯ О ЖИРОВОМ ПРОФИЛЕ ГРУДНОГО МОЛОКА И СОВРЕМЕННЫХ ИСКУССТВЕННЫХ СМЕСЕЙ

ДЛЯ ПИТАНИЯ ДЕТЕЙ С РОЖДЕНИЯ?

В статье представлен современный взгляд на жировой профиль грудного молока (ГМ) и современных искусственных смесей. Молочный жир ГМ является основным источником энергии в организме младенца. Основу жирового компонента ГМ составляют триглицериды, которые представлены жировыми глобулами молока. ГМ характеризуется также оптимальным содержанием и соотношением жирных кислот. В нем присутствуют эссенциальные полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), такие как линолевая и α -линоленовая кислоты с производными. ПНЖК включаются в состав молока, оказывая как краткосрочное, так и долгосрочное влияние на развитие младенца. В статье приведены результаты исследований, показавшие роль добавок рыбьего жира в рацион беременных и кормящих женщин, что приводило к значительному увеличению содержания докозагексаеновой кислоты в молоке. Доказано, что ПНЖК обеспечивают формирование головного мозга, нейросетчатки у младенцев, участвуют в иммунологических процессах. Пальмитиновая кислота является наиболее распространенным насыщенным жиром в ГМ. Если в организм младенца поступает пальмитиновая кислота, расположенная в Sn-1 и Sn-3 положении, это оказывает влияние на образование нерастворимых кальциевых мыл и появление более плотного стула. Эти свойства β -пальмитата учитываются при разработке новых подходов к созданию смесей для питания детей, приближая их жировой состав к составу ГМ. Уникальный запатентованный компонент DigestX[®], входящий в состав смесей на основе козьего молока Kabrita[®]Gold, разработан с целью приближения жирового компонента смесей к уникальной структуре жира ГМ. Показано, что смеси с высоким содержанием β -пальмитата обеспечивают различные метаболические функции, а также влияют на формирование иммунитета малыша, состав его кишечного микробиома. Немаловажное значение придается смесям с β -пальмитатом в формировании костного матрикса организма ребенка.

Ключевые слова: грудное молоко, искусственное вскармливание, жировой компонент, молочный жир, состав, мембраны жировых глобул молока, триглицериды, полиненасыщенные жирные кислоты, минеральная плотность костной ткани, β -пальмитат, пальмитиновая кислота, компонент, DigestX[®].

I.N. ZAKHAROVA, A.N. KASYANOVA

Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education of the Ministry of Health of Russia

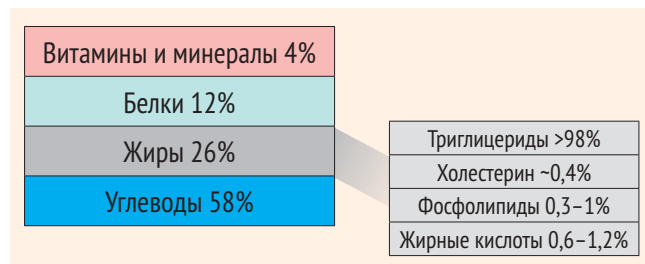
WHAT DO WE KNOW TODAY ABOUT THE FAT PROFILE OF BREAST MILK AND MODERN ARTIFICIAL INFANT FORMULAS?

The article presents a modern view of the fat acid profile of breast milk (BM) and modern artificial formulas. Milk fat of BM is the main source of energy for baby. Triglycerides, which are represented by fat globules of milk form the basis of the fat component of BM. BM is also characterized by the optimal content and ratio of fatty acids. It contains essential polyunsaturated fatty acids (PUFA), such as linoleic and α -linolenic acids with derivatives. PUFAs are included in the milk composition, providing both short-term and long-term effects on infant development. The article presents the results of studies showing the role of fish oil supplements in the diet of pregnant and lactating women, which led to a significant increase of docosahexaenoic acid content in the milk. It is proved that PUFAs are involved in the formation of the brain, neuroretina in infants, participate in immunological processes. Palmitic acid is the most common saturated fat in the BM. If palmitic acid, located in Sn-1 and Sn-3 position, is included in the infant feeding, it affects the formation of insoluble calcium soaps and the formation of a stiffer stool. These properties of β -palmitate are taken into account when developing new approaches to creating formulas for feeding children, bringing their fat composition closer to the composition of GM. The unique patented DigestX[®] component, which is part of Kabrita[®] Gold's goat milk mixes, is designed to bring the fat component of the blends closer to the unique structure of BM fat. It is shown that mixtures with a high content of β -palmitate provide various metabolic functions, and affect the formation of the infant immunity, the composition of its intestinal microbiota. The formulas with β -palmitate play an important role in forming the bone matrix of the child.

Keywords: breast milk, artificial feeding, fat component, milk fat, composition, milk fat globule membranes, triglycerides, polyunsaturated fatty acids, bone mineral density, β -palmitate, palmitic acid, component, DigestX[®]

Известно, что в целом состав зрелого грудного молока (ГМ) относительно стабилен в отношении содержания его основных компонентов (рис. 1).

Рисунок 1. Состав зрелого грудного молока



Молочный жир является основным источником энергии, обеспечивая пул незаменимых жирных кислот (ЖК), способствуя метаболизму жирорастворимых витаминов [2, 4]. Если содержание белков и углеводов в молоке постоянно в течение дня, то содержание жирового компонента ГМ претерпевает изменения в течение суток, достигая максимальных концентраций в дневное время и значительно снижаясь ночью (рис. 2) [3].

Помимо этого, показано значительное колебание содержания жирового компонента в зависимости от периода лактации (рис. 3) [3, 5, 6].

Основу жирового компонента ГМ составляют триглицериды (ТГ), которые представлены жировыми глобулами молока [7]. ТГ образуются в эндоплазматическом ретикулуме из ЖК, поглощенных из кровотока или синтезированных *de novo* в эпителиальных клетках молочной железы из глюкозы. Первой ступенчатой стадией синтеза ЖК является превращение ацетил-КоА в малонил-КоА, затем синтаза-ЖК катализирует последовательные реакции, каждая из которых добавляет двухуглеродистую единицу к растущей цепи ЖК. В большинстве случаев синтез прекращается после образования 16-углеродных цепей, однако содержание в цитозоле эпителиальных клеток молочной железы ацилтиоэфиргидролазы (тиоэстеразы II) обеспечивает прекращение синтеза ЖК при достижении длины цепи в 8–14 звеньев, тем самым синтезируются ЖК со средней длиной цепи, что объясняет их высокий уровень в ГМ [8].

Жировые глобулы молока окружены трехслойной мембраной, называемой мембраной жировых глобул молока (МЖГМ). Она имеет толщину всего несколько нанометров, а сами глобулы достигают в диаметре нескольких микрометров [2, 9]. Но, несмотря на это, данные компоненты являются одними из главных, обеспечивая основные физиологические свойства ГМ.

МЖГМ состоит из белков и липидов, которые составляют более 30% массы сухого вещества мембраны [10]. Основными липидами мембраны являются фосфатидилхолины, фосфатидилэтаноламины и сфингомиелины, каждый из которых составляет от 20 до 40% от общего количества фосфолипидов МЖГМ, тогда как фосфатидино-

зитол и фосфатидилсерин содержатся в количестве от 5 до 10% [11–13].

Доминирующим сфинголипидом МЖГМ является сфингомиелин, содержащий фосфохолин в качестве головной группы [14]. В экспериментах показано, что сфингомиелин ускоряет созревание кишечника у крыс [15]. Дальнейшие исследования среди крыс показывают системные эффекты сфингомиелина, в т. ч. увеличение миелинизации нервных волокон [16, 17].

ГМ характеризуется также оптимальным содержанием и соотношением ЖК. В нем содержится достаточное количество насыщенных и моно- и полиненасыщенных ЖК (табл. 1) [18].

Среди мононенасыщенных ЖК особое значение имеет олеиновая кислота. Она образует с белком α -лактальбумином комплекс HAMLET, который обладает доказанным противоопухолевым эффектом [19, 20]. Причем именно олеиновой кислоте приписывают цитотоксический эффект в отношении опухолевых клеток [20]. В исследованиях продемонстрировано, что комплекс HAMLET индуцирует апоптоз опухолевых клеток [21, 22], взаимодействует с мембранами, ядрами, хроматином и гистонами злокачественных клеток, вызывая их гибель [21, 23]. В экспериментах показано, что использование HAMLET приводит к значительному уменьшению объема глиобластом [24], опухолей мочевого пузыря [25], папиллом кожи человека [26].

Рисунок 2. Изменение содержания макронутриентов грудного молока в течение суток [3]

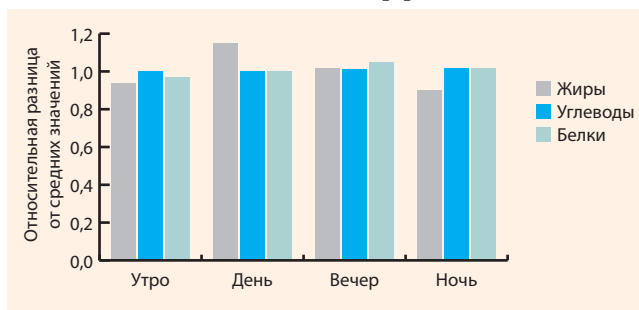


Рисунок 3. Содержание жира в переднем и заднем молоке в зависимости от периода лактации [3]

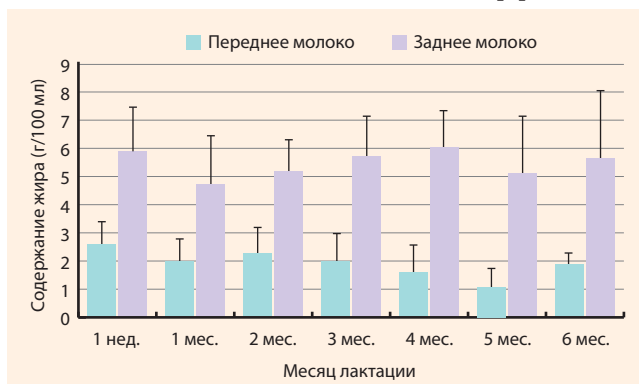


Таблица 1. Жирные кислоты грудного молока [18]

Жирные кислоты	% от общего числа ЖК
Докозгексаеновая	0,19
Каприловая	0,21
Каприновая	1,04–1,39
Капроновая	0,07
Лауриновая	6,48–4,71
Линолевая	16–29–17,73
Линоленовая	0,6–1,36
Масляная	0,6
Миристиновая	7,44–3,92
Олеиновая	32,78–31,26
Пальмитиновая	22,24–18,68
Стеариновая	6,45–5,63
Эйкозопентаеновая	0,1

Особого внимания заслуживает наличие в ГМ эссенциальных ПНЖК, таких как линолевая кислота (C18:2n-6) и ее производные: дигомо-γ-линоленовая кислота (C20:3n-6), арахидоновая кислота (C20:4n-6), относящиеся к семейству ω-6-кислот, а также ПНЖК из семейства ω-3-кислот, включая α-линоленовую кислоту (C18: 3n-3) и ее производные: эйкозопентаеновую (C20:5n-3) и докозгексаеновую (C22: 6n-3) кислоты [2].

Показано, что ПНЖК включаются в состав молока либо посредством прямого поступления из продуктов питания (таким образом опосредуется краткосрочное влияние диеты), либо путем включения их в состав молока из пула ЖК, что характеризует долгосрочный эффект диеты матери [27, 28]. Так, J.T. Brenna et al. в метаанализе, включающем 65 исследований, показали, что уровни арахидоновой и докозгексаеновой кислоты в ГМ различаются между различными группами населения соответственно их пищевым привычкам [29].

Доказано, что употребление жирной рыбы матерью способно обеспечить оптимальное содержание ω-3-кислот для плода во время беременности и для младенца во время периода грудного вскармливания [30]. Показано, что транспорт линолевой кислоты в молоко происходит

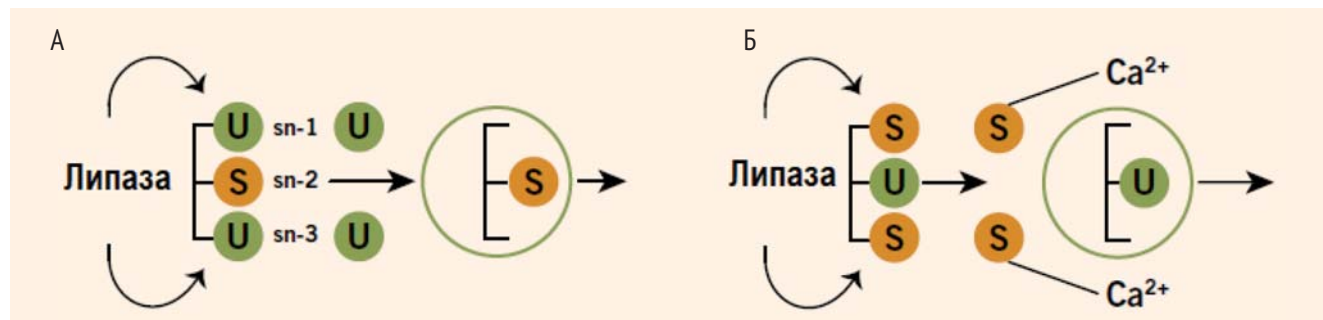
уже через 12 ч после ее употребления [31]. Помимо этого, установлено, что около 30% линолевой кислоты, содержащейся в ГМ, поступают в молоко непосредственно из продуктов питания, тогда как около 11% дигомо-γ-линоленовой кислоты и 1,2% арахидоновой кислоты молока поступают из депо. Таким образом, установлено, что около 65% арахидоновой кислоты молока было непосредственно получено из продуктов, которые употребляет в пищу мать [32].

В нескольких рандомизированных исследованиях показано, что добавление в рацион беременных и кормящих женщин рыбьего жира приводит к значительному увеличению содержания докозгексаеновой кислоты [33–36]. Помимо этого, показано, что для увеличения содержания докозгексаеновой кислоты в ГМ на 1% необходимо ее употребление в количестве 1,1 г [37].

Актуальность эндогенного синтеза длинноцепочечных (ДЦ) ПНЖК, входящих в состав ГМ, также продемонстрирована несколькими исследованиями, которые показали, что, подобно плазме, эритроцитам и жировой ткани, генотип десатуразы и элонгазы, участвующих в превращении незаменимых ЖК в ДЦ ПНЖК, связаны с соответствующими процентными соотношениями ЖК в молоке [38–41].

Жировые глобулы молока окружены трехслойной мембраной, называемой мембраной жировых глобул молока. Она имеет толщину всего несколько нанометров, а сами глобулы достигают в диаметре нескольких микрометров. Но, несмотря на это, данные компоненты являются одними из главных, обеспечивая основные физиологические свойства ГМ

Период новорожденности характеризуется интенсивным темпом развития нервной системы, что создает повышенные требования к поступающим в организм ребенка компонентам. ДЦ ПНЖК, в частности арахидоновая, эйкозопентаеновая и докозгексаеновая кислоты, обеспечивают формирование головного мозга, нейросетчатки у младенцев [42]. Помимо этого, ПНЖК участвуют в иммунологических процессах, обеспечивая синтез ряда классов простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов, что свидетельствует о важной роли ПНЖК в созревании инфантильной иммунной системы [43].

Рисунок 4. Этерификация пальмитиновой кислоты в составе жирового компонента грудного молока (А) и растительных масел (Б)

В последнее время возрастает интерес к пальмитиновой кислоте (C16: 0). Последняя является преобладающей насыщенной ЖК в пищевом рационе человека и наиболее распространенным насыщенным жиром в ГМ. Ее содержание в ГМ составляет около 20–25% от общего содержания ЖК. В ГМ пальмитиновая кислота этерифицируется преимущественно в Sn-2 положении (β -пальмитат) в молекуле глицерола (рис. 4А) [44, 45]. Однако в растительных маслах, используемых для изготовления молочных смесей для питания детей, пальмитиновая кислота этерифицируется до Sn-1,3 положения триглицерида (альфа, альфа-пальмитат) (рис. 4Б) [46].

Важность наличия преимущественно β -пальмитата в ГМ объясняется физиологическими особенностями пищеварительного тракта новорожденных. Так, первым ферментом, принимающим участие в переваривании жиров, выступает желудочная липаза, которая у новорожденных к моменту рождения достаточно хорошо функционирует. Липаза поджелудочной железы (ПЖ) недостаточно эффективна ввиду транзитной незрелости экзокринной функции ПЖ. Желудочная липаза обладает стереоспецифичностью, подвергая гидролизу эфирные связи в молекуле глицерина в позиции n-3. Липаза ПЖ отделяет ЖК в позиции Sn-1 и Sn-3, в то время как среднее положение относительно устойчиво к литической активности этого фермента [18, 47].

Если в организм младенца поступает пальмитиновая кислота, расположенная в Sn-1 и Sn-3 положении, насыщенная пальмитиновая кислота высвобождается из эфирных связей, что при наличии достаточного количества кальция в просвете кишечника создает нерастворимые кальциевые мыла и снижает биодоступность кальция. Образование нерастворимых кальциевых мыл отвечает за более плотный стул [48].

Данные свойства β -пальмитата учитываются при разработке новых подходов к созданию смесей для питания детей, приближая их жировой состав к составу ГМ. Уникальный запатентованный компонент DigestX®, вхо-

дящий в состав смесей на основе козьего молока Kabrita® Gold, разработан с целью приближения жирового компонента смесей к уникальной структуре жира ГМ.

Среди мононенасыщенных ЖК особое значение имеет олеиновая кислота. Она образует с белком α -лактальбумином комплекс HAMLET, который обладает доказанным противоопухолевым эффектом. Причем именно олеиновой кислоте приписывают цитотоксический эффект в отношении опухолевых клеток

DigestX® представляет собой липидный комплекс с высоким содержанием пальмитиновой кислоты в Sn-2 положении (β -пальмитат) (42%) в молекуле глицерола, аналогично ГМ. Это способствует улучшенному энергообмену, усваиванию кальция, может снизить вероятность возникновения запоров и способствует улучшенному пищеварению.

Поступление в организм ребенка β -пальмитата не создает условия для создания кальциевых мыл, что улучшает качество стула у младенца [48, 53, 55], а также обеспечивает адекватное поступление кальция в растущий организм ребенка [53, 54], косвенно принимая участие в формировании костного матрикса. Помимо этого, имеются исследования, демонстрирующие роль β -пальмитата в качестве компонента, обеспечивающего противовоспалительный эффект в кишечнике мышей [58].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включившем 300 здоровых младенцев, было показано, что высокое содержание β -пальмитата в формуле приводит к увеличению содержания фекальных бифидобактерий, тем самым показана его роль в регулировании микробиоты кишечника [49, 50].

В таблице 2 представлены исследования, результаты которых демонстрируют положительные эффекты использования смесей, содержащих β -пальмитат.

kabrita® GOLD
Смеси на основе натурального козьего молока

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

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

Произведено в Голландии

8 800 100 55 12
www.kabrita.ru

kabrita®
Нежное питание на основе козьего молока

1 0-6 месяцев
Адаптированная сухая молочная смесь на основе козьего молока для детей от 0 до 6 месяцев

2 6-12 месяцев
Последующая адаптированная сухая молочная смесь на основе козьего молока для детей от 6 месяцев

3 12+ месяцев
Сухой молочный напиток на основе козьего молока для детей с 12 месяцев

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

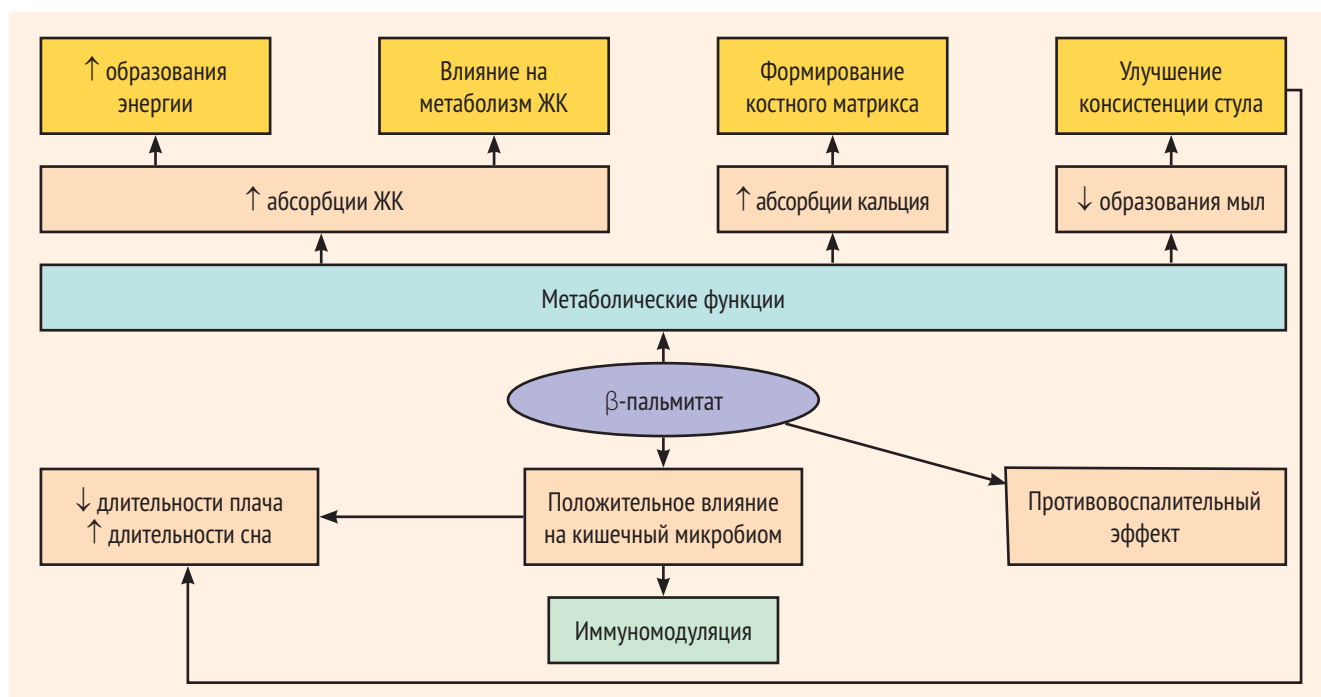
Таблица 2. Эффекты β -пальмитата

Авторы исследования, год	Структура исследования	Длительность	Результат
Bongers et al., 2007 [51]	38 младенцев с запорами: 18 – стандартная формула, 20 – формула с β -пальмитатом	3 нед.	Значительная тенденция к более мягкому стулу у младенцев, получающих формулу, содержащую Sn-2 пальмитиновую кислоту
Carnielli et al., 1996 [52]	Здоровые младенцы	5 нед.	Существенное улучшение кишечной абсорбции жира и кальция
Kennedy et al., 1999 [53]	Здоровые младенцы: n = 103 – стандартная смесь, n = 100 – смеси с высоким содержанием β -пальмитата, n = 120 – грудное молоко	12 нед.	Младенцы, получающие формулу с высоким содержанием Sn-2, подобно ГМ, имели более высокую МПКТ, более мягкий стул и более низкую долю жирных мыл, чем младенцы, получающие стандартную формулу
Savino et al., 2006 [54]	199 младенцев: n = 103 – стандартная формула + симетикон, n = 96 – формула с β -пальмитатом	14 дней	Использование специальных смесей с β -пальмитатом снижает длительность эпизодов плача, связанного с коликами, у детей
Yao et al., 2014 [55]	300 здоровых младенцев	8 нед.	Sn-2-пальмитатные формулы способствуют мягкости стула, снижению содержания мыл в стуле, увеличению бифидобактерий в кале
Yaron et al., 2013 [56]	36 младенцев: n = 14 – грудное молоко, n = 14 – стандартные формулы, n = 8 – формулы с высоким содержанием β -пальмитата	6 нед.	Формула с β -пальмитатом увеличивает количество лактобацилл и бифидобактерий в кале

Период раннего детства характеризуется интенсивным процессом минерализации костной ткани [57]. Известно, что β -пальмитат оказывает положительное влияние на всасывание кальция. В исследовании с участием новорожденных часть из них получала смеси с высоким содержанием β -пальмитата, другая группа – исключительно ГМ, третья группа – стандартную формулу с низким содержанием β -пальмитата. В данном исследовании сравнивалась минеральная плотность костной ткани (МПКТ) у

младенцев методом денситометрии. Авторы исследования заключили, что формула с высоким содержанием β -пальмитата приводит к формированию более высокой МПКТ по сравнению с детьми, получавшими ГМ и стандартные смеси [55].

На основании данных исследований о положительных свойствах β -пальмитата мы постарались объединить все известные на сегодняшний день его эффекты, которые представлены на *рисунке 5*.

Рисунок 5. Влияние β -пальмитата на различные функции организма младенца

Необходимо продолжить проведение дальнейших клинических исследований, доказывающих действие β-пальмитата на развитие новорожденных не только в краткосрочной, но и в долгосрочной перспективе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема адаптации жирового компонента смесей для вскармливания детей раннего возраста остается одной из наиболее актуальных. В решении этой проблемы важным является понимание количественного и качественного состава ГМ, его основных жировых ингредиентов, а также изучение влияния роли каждого из них на обеспечение формирования и функционирования различных систем новорожденного и ребенка раннего возраста.

На сегодняшний день имеется немало исследований, доказывающих роль ЖК в формировании в первую очередь нервной системы малыша как одной из основных систем, обеспечивающих адаптацию организма ребенка к различным факторам окружающей среды. Эти данные позволяют принимать верное решение о включении определенных компонентов в состав адаптированных формул. Обеспечение оптимального количественного жирового состава смесей, приближенного к составу ГМ, создается путем использования различных растительных масел, каждое из которых имеет уникальный жировой состав. Но достижение количественного состава не означает достижение качественного состава. Это касается в первую очередь включения в состав смесей насыщенных ЖК, таких как пальмитиновая кислота, являющаяся основным компонентом пальмового олеина.

Разработка новых технологий, таких как DigestX®, обеспечивающих ферментацию молекулы глицерола растительных масел таким образом, что пальмитиновая кислота этерифицируется в Sn2-положении (β-пальмитат) (42%), обеспечивает максимальное приближение жирового компонента смесей Kabrita® Gold к ГМ. Показано, что смеси с высоким содержанием β-пальмитата обеспечивают различные метаболические функции, а также влияют на формирование иммунитета малыша, состав его кишечного микробиома. Немаловажное значение придается смесям с β-пальмитатом в формировании костного матрикса ребенка.

Показано, что ПНЖК включаются в состав молока либо посредством прямого поступления из продуктов питания (таким образом опосредуется краткосрочное влияние диеты), либо путем включения их в состав молока из пула ЖК, что характеризует долгосрочный эффект диеты матери

ГМ остается единственным оптимальным источником всех элементов, необходимых для формирования организма ребенка, включая и жировой компонент. В целом современные технологии направлены на создание максимального приближения состава смесей к составу ГМ.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Захарова И.Н., Мачнева Е.Б., Облогина И.С. Грудное молоко – живая ткань! Как сохранить грудное вскармливание? *Медицинский совет*, 2017, 19: 24-29. /Zakharova IN, Machneva EB, Oblogina IS. Breast milk is a living tissue! How to keep breastfeeding? *Meditsinsky Sovet*, 2017, 19: 24-29.
- Demmelmaier H, Koletzko B. Lipids in human milk. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2018, 32(1): 57-68. doi: 10.1016/j.beem.2017.11.002.
- Saarela T, Kokkonen J, Koivisto M. Macronutrient and energy contents of human milk fractions during the first six months of lactation. *Acta Paediatr*, 2005, 94: 1176e81.
- Delplanque B, Gibson R, Koletzko B et al. Lipid quality in infant nutrition: current knowledge and future opportunities. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2015, 61: 8e17.
- Kent JC, Mitoulas LR, Cregan MD et al. Volume and frequency of breastfeedings and fat content of breast milk throughout the day. *Pediatrics*, 2006, 117: e387e95.
- Marangoni F, Agostoni C, Lammardo AM et al. Polyunsaturated fatty acid concentrations in human hindmilk are stable throughout 12-months of lactation and provide a sustained intake to the infant during exclusive breastfeeding: an Italian study. *Br J Nutr*, 2000, 84: 103e9.
- Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Гордеева Е.А. Мембрана жировых глобул молока: инновационные открытия уже сегодня. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2015, 60 (6): 15-21. / Zakharova IN, Dmitrieva YuA, Gordeeva EA. Milk fat globules membrane: innovative discoveries today. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*, 2015, 60 (6): 15-21.
- Neville MC, Picciano MF. Regulation of milk lipid secretion and composition. *Annu Rev Nutr*, 1997, 17: 159e84.
- Koletzko BV, Shamir R. Infant formula: does one size fit all? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2016, 19: 205e7.
- Dewettinck K, Rombaut R, Thienpont N et al. Nutritional and technological aspects of milk fat globule membrane material. *Int Dairy J*, 2008, 18: 436e57.
- Cilla A, Diego Quintaes K, Barbera R et al. Phospholipids in human milk and infant formulas: benefits and needs for correct infant nutrition. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2016, 56: 1880e92.
- Claumarchirant L, Cilla A, Matencio E et al. Addition of milk fat globule membrane as an ingredient of infant formulas for resembling the polar lipids of human milk. *Int Dairy J*, 2016, 61: 228e38.
- Thakkar SK, Giuffrida F, Cristina CH et al. Dynamics of human milk nutrient composition of women from Singapore with a special focus on lipids. *Am J Hum Biol*, 2013, 25: 770e9.
- Nilsson A. Role of sphingolipids in infant gut health and immunity. *J Pediatr*, 2016, 173(Suppl: S53e9).
- Motouri M, Matsuyama H, Yamamura J et al. Milk sphingomyelin accelerates enzymatic and morphological maturation of the intestine in artificially reared rats. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2003, 36: 241e7.
- Haruta-Ono Y, Setoguchi S, Ueno HM et al. Orally administered sphingomyelin in bovine milk is incorporated into skin sphingolipids and is involved in the water-holding capacity of hairless mice. *J Dermatol Sci*, 2012, 68: 56e62.
- Oshida K, Shimizu T, Takase M et al. Effects of dietary sphingomyelin on central nervous system myelination in developing rats. *Pediatr Res*, 2003, 53: 589e93.
- Детское питание: Руководство для врачей. Под ред. В.А. Тутельна, И.Я. Коня. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2017. 784 с. / Baby nutrition: A guide for doctors. Ed. by Tuteln VA, Konya IYa. 4th ed., updated and reviewed. M.: Medical Information Agency LLC, 2017. 784 p.
- Nakamura T, Aizawa T, Kariya R, Okada S, Demura M, Kawano K, Makabe K, Kuwajima K. Molecular mechanisms of the cytotoxicity of

- human α -lactalbumin made lethal to tumor cells (HAMLET) and other protein-oleic acid complexes. *J Biol Chem*, 2013, 288(20): 14408-16. doi: 10.1074/jbc.M112.437889.
20. Hakansson AP, Roche-Hakansson H, Mossberg AK, Svanborg C. Apoptosis-like death in bacteria induced by HAMLET, a human milk lipid-protein complex. *PLoS One*, 2011 Mar 10, 6(3): e17717. doi: 10.1371/journal.pone.0017717.
 21. Nakatani H, Maki K, Saeki K, Aizawa T, Demura M, Kawano K, Tomoda S, Kuwajima K. Equilibrium and kinetics of the folding and unfolding of canine milk lysozyme. *Biochemistry*, 2007 May 1, 46(17): 5238-51.
 22. Nakamura T, Makabe K, Tomoyori K, Maki K, Mukaiyama A, Kuwajima K. Different folding pathways taken by highly homologous proteins, goat α -lactalbumin and canine milk lysozyme. *J Mol Biol*, 2010 Mar 12, 396(5): 1361-78. doi: 10.1016/j.jmb.2010.01.021.
 23. Kamijima T, Ohmura A, Sato T, Akimoto K, Itabashi M, Mizuguchi M, Kamiya M, Kikukawa T, Aizawa T, Takahashi M, Kawano K, Demura M. Heat-treatment method for producing fatty acid-bound α -lactalbumin that induces tumor cell death. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008 Nov 7, 376(1): 211-4. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.08.127.
 24. Fischer W, Gustafsson L, Mossberg AK, Gronli J, Mork S, Bjerkvig R, Svanborg C. Human α -lactalbumin made lethal to tumor cells (HAMLET) kills human glioblastoma cells in brain xenografts by an apoptosis-like mechanism and prolongs survival. *Cancer Res*, 2004 Mar 15, 64(6): 2105-12.
 25. Mossberg AK, Wullt B, Gustafsson L, Månsson W, Ljunggren E, Svanborg C. Bladder cancers respond to intravesical instillation of HAMLET (human α -lactalbumin made lethal to tumor cells). *Int J Cancer*, 2007, 121(6): 1352-9.
 26. Gustafsson L, Leijonhufvud I, Aronsson A, Mossberg AK, Svanborg C. Treatment of skin papillomas with topical α -lactalbumin-oleic acid. *N Engl J Med*, 2004, 350(26): 2663-72.
 27. Kim H, Kang S, Jung BM et al. Breast milk fatty acid composition and fatty acid intake of lactating mothers in South Korea. *Br J Nutr*, 2017, 117: 556e61.
 28. Yuhas R, Pramuk K, Lien EL. Human milk fatty acid composition from nine countries varies most in DHA. *Lipids*, 2006, 41: 851e8.
 29. Brenna JT, Varamini B, Jensen RG et al. Docosahexaenoic and arachidonic acid concentrations in human breast milk worldwide. *Am J Clin Nutr*, 2007, 85: 1457e64.
 30. Koletzko B, Cetin I, Brenna JT et al. Dietary fat intakes for pregnant and lactating women. *Br J Nutr*, 2007, 98: 873e7.
 31. Del Prado M, Villalpando S, Elizondo A et al. Contribution of dietary and newly formed arachidonic acid to human milk lipids in women eating a low-fat diet. *Am J Clin Nutr*, 2001, 74: 242e7.
 32. Demmelmair H, Kuhn A, Dokoupil K et al. Human lactation: oxidation and maternal transfer of dietary (13)C-labelled α -linolenic acid into human milk. *Isot Environ Health Stud*, 2016, 52: 270e80.
 33. Fidler N, Sauerwald T, Pohl A et al. Docosahexaenoic acid transfer into human milk after dietary supplementation: a randomized clinical trial. *J Lipid Res*, 2000, 41: 1376e83.
 34. Sherry CL, Oliver JS, Marriage BJ. Docosahexaenoic acid supplementation in lactating women increases breast milk and plasma docosahexaenoic acid concentrations and alters infant omega 6: 3 fatty acid ratio. *Prostagl Leukot Essent Fat Acids*, 2015, 95: 63e9.
 35. Helland IB, Saarem K, Saugstad OD et al. Fatty acid composition in maternal milk and plasma during supplementation with cod liver oil. *Eur J Clin Nutr*, 1998, 52: 839e45.
 36. Makrides M, Neumann MA, Gibson RA. Effect of maternal docosahexaenoic acid (DHA) supplementation on breast milk composition. *Eur J Clin Nutr*, 1996, 50: 352e7.
 37. Brenna JT, Lapillonne A. Background paper on fat and fatty acid requirements during pregnancy and lactation. *Ann Nutr Metab*, 2009, 55: 97e122.
 38. Lattka E, Rzehak P, Szabo E et al. Genetic variants in the FADS gene cluster are associated with arachidonic acid concentrations of human breast milk at 1.5 and 6 mo postpartum and influence the course of milk docosanoic, tetra-cosenoic, and trans-9-octadecenoic acid concentrations over the duration of lactation. *Am J Clin Nutr*, 2011, 93: 382e91.
 39. Morales E, Bustamante M, Gonzalez JR et al. Genetic variants of the FADS gene cluster and ELOVL gene family, colostrums LC-PUFA levels, breastfeeding, and child cognition. *Plos One*, 2011, 6, e17181.
 40. Molto-Puigmartí C, Plat J, Mensink RP et al. FADS1 FADS2 gene variants modify the association between fish intake and the docosahexaenoic acid proportions in human milk. *Am J Clin Nutr*, 2010, 91: 1368e76.
 41. Yeates AJ, Love TM, Engstrom K et al. Genetic variation in FADS genes is associated with maternal long-chain PUFA status but not with cognitive development of infants in a high fish-eating observational study. *Prostagl Leukot Essent Fat Acids*, 2015, 102e103: 13e20.
 42. Мосин И.М., Захарова И.Н., Суркова Е.Н. Роль ω -3 полиненасыщенных жирных кислот в формировании зрительных функций. *Рефракционная хирургия и офтальмология*, 2010, 10(3): 47-50. /Mosin IM, Zakharova IN, Surkova EN. The role of ω -3 polyunsaturated fatty acids in the formation of visual functions. *Refraktsionnaya Khirurgiya i Oftalmologiya*, 2010, 10 (3): 47-50.
 43. Demmelmair H, Koletzko B. Importance of fatty acids in the perinatal period. *World Rev Nutr Diet*, 2015, 112: 31e47.
 44. Havlicekova Z, Jesenak M, Banovcin P, Kuchta M. Beta-palmitate – a natural component of human milk in supplemental milk formulas. *Nutr J*, 2016, 17, 15: 28. doi: 10.1186/s12937-016-0145-1.
 45. Innis SM, Dyer R, Nelson CM. Evidence that palmitic acid is absorbed as sn-2 monoacylglycerol from human milk by breast-fed infants. *Lipids*, 1994, 29: 541-5.
 46. Lopez-Lopez A, Castellote-Bargallo AI, Campoy-Folgoso C, Rivero-Urgel M, Tormo-Carnice R, Infante-Pina D, Lopez-Sabater MC. The influence of dietary palmitic acid triglyceride position on the fatty acid, calcium and magnesium contents of at term new born faeces. *Early Hum Dev*, 2001, 65(Suppl): 83-94.
 47. Rogalska E, Ransac S, Verger R. Stereoselectivity of lipases. II. Stereoselective hydrolysis of triglycerides by gastric and pancreatic lipases. *J Biol Chem*, 1990, 265: 20271-6.
 48. Quinlan PT, Lockton S, Irwin J, Lucas AL. The relationship between stool hardness and stool composition in breast- and formula-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1995, 20: 81-90.
 49. Gil A, Ramirez M, Gil M. Role of long-chain polyunsaturated fatty acids in infant nutrition. *Eur J Clin Nutr*, 2003, 55 Suppl 1: S31-4.
 50. Yao M, Lien EL, Capeding MR, Fitzgerald M, Ramanujam K, Yuhas R, Nortington R, Lebumfacil J, Wang L, DeRusso PA. Effects of term infant formulas containing high sn-2 palmitate with and without oligofructose on stool composition, stool characteristics, and bifidogenicity: a randomized, double-blind, controlled trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014, 59: 440-8.
 51. Bongers MEJ, de Lorijn F, Reitsma JB, Groeneweg M, Taminiau JAJM, Benninga MA. The clinical effect of a new infant formula in term infants with constipation: a double-blind, randomized cross-over trial. *Nutr J*, 2007, 6: 8.
 52. Carnielli VP, Luijckendijk IHT, van Goudoever JB, Sulkers EJ, Boerla AA, Degenhart HJ, Sauer PJ. Structural position and amount of palmitic acid in formulas: effects on fat, fatty acid, and mineral balance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1996, 23: 554-60.
 53. Kennedy K, Fewtrell MS, Morley R, Abbott R, Quinlan PT, Wells JCK, Bindels JG. Double-blind, randomized trial of a synthetic triacylglycerol in formula-fed term infants: effects on stool biochemistry, stool characteristics, and bone mineralization. *Am J Clin Nutr*, 1997, 70: 920-7.
 54. Savino F, Palumeri E, Castagno E, Cresi F, Dalmofo P, Cacallo F, Oggero R. Reduction of crying episodes owing to infantile colic: a randomized controlled study on the efficacy of a new infant formula. *Eur J Clin Nutr*, 2006, 60: 1304-10.
 55. Yao M, Lien EL, Capeding MR, Fitzgerald M, Ramanujam K, Yuhas R, Nortington R, Lebumfacil J, Wang L, DeRusso PA. Effects of term infant formulas containing high sn-2 palmitate with and without oligofructose on stool composition, stool characteristics, and bifidogenicity: a randomized, double-blind, controlled trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014, 59: 440-8.
 56. Yaron S, Shachar D, Abramson L, Riskin A, Bader D, Litmanovitz I, Bar-Yoseph F, Cohen T, Levi L, Lifshitz Y, Shamir R, Shaoul. Effect of high β -palmitate content in infant formula on the intestinal microbiota of term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013, 56: 376-81.
 57. Jakusova L, Jesenak M, Schudichova J, Banovcin P. Bone metabolism in cow milk allergic children. *Indian Pediatr*, 2013, 50: 706.
 58. Lu P, Bar-Yoseph F, Levi L, Lifshitz Y, Witte-Bouma J, de Bruijn ACJM, Kortland-van Male AM, van Goudoever JB, Renes IB. High beta-palmitate fat controls the intestinal inflammatory response and limits intestinal damage in mucin Muc2 deficient mice. *PLoS One*, 2013, 8: e65878.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Захарова Ирина Николаевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», г. Москва

Касьянова Анна Николаевна – клинический ординатор кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», г. Москва

В.К. ЗАФИРАКИ¹, Е.Д. КОСМАЧЕВА², И.Н. ЗАХАРОВА³, В.А. КОРНЕВА⁴, А.В. СУСЕКОВ^{3,5}¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России² ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. профессора С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края³ Центральная клиническая больница Российской академии наук, Москва⁴ ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» Минздрава России⁵ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

ГОМОЗИГОТНАЯ СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ:

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия – редкое генетическое заболевание, которое характеризуется исключительно высоким уровнем липопротеинов низкой плотности в крови, кожным и сухожильным ксантоматозом, быстро прогрессирующим атеросклерозом, который часто манифестирует уже на втором десятилетии жизни и без лечения приводит к ранней смерти от заболеваний, связанных с атеросклерозом. Современная комбинированная липидснижающая терапия позволяет значительно увеличить продолжительность жизни этих больных.

Ключевые слова: гомозиготная семейная гиперхолестеринемия, атеросклероз, липидснижающая терапия.

V.K. ZAFIRAKI¹, E.D. KOSMACHEVA², I.N. ZAKHAROVA³, V.A. KORNEVA⁴, A.V. SUSEKOV^{3,5}¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnodar, Russia,² Scientific Research Institution – S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar, Russia³ Central Clinical hospital Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Petrozavodsk State University», Petrozavodsk, Russia⁵ Academy for Postgraduate Continuous Medical education, Moscow, Russia

HOMOZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA: MODERN ASPECTS OF PATHOGENESIS, DIAGNOSTICS AND TREATMENT

Homozygous familial hypercholesterolemia is a rare genetic disease featuring extremely high of low-density lipoprotein blood level, cutaneous and tendon xanthomas and accelerated atherosclerosis with often manifestations in the first 2 decades of life, resulting to premature death due to atherosclerosis-related diseases. Modern combined lipid-lowering therapy is able to increase life duration considerably for these patients.

Keywords: homozygous familial hypercholesterolemia, atherosclerosis, lipid-lowering therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – одно из самых распространенных генетически обусловленных заболеваний, кардинальными признаками которого являются увеличение в крови уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), раннее развитие ишемической болезни сердца (ИБС), а также кожные и сухожильные ксантомы [1, 2]. Если гетерозиготная СГХС, по современным представлениям, встречается в общей популяции с частотой 1:200–1:500, то гомозиготная СГХС (го-СГХС) – весьма редкая патология с частотой 1:160 000–1:1 000 000. Она имеет крайне неблагоприятный прогноз из-за необычайно раннего развития заболеваний, связанных с атеросклерозом [3]. По данным зарубежной литературы, частота встречаемости го-СГХС в Европе примерно 1:640 000–1 000 000 [4], и при экстраполяции этих данных можно ожидать, что в большой европейской стране, такой как Германия (81 млн человек), проживает около сотни больных с го-СГХС, а в Российской Федерации с населением 145 млн человек таких тяжелых больных может оказаться порядка двух сотен. Можно предположить, что не более 1% случаев

СГХС в РФ диагностировано, причем далеко не все из них получают адекватную гиполипидемическую терапию [5]. Атеросклеротическое поражение сердечно-сосудистой системы при го-СГХС, в отличие от гетерозиготной СГХС, часто развивается уже в детском возрасте.

ГЕНЕТИКА И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

ЛПНП представляют собой сложные белково-липидные надмолекулярные комплексы, призванные транспортировать в клетки холестерин (ХС) и полиненасыщенные жирные кислоты, а рецепторное поглощение клетками ЛПНП является важнейшим фактором, определяющим уровень ХС в крови [6]. Рецептор ЛПНП (рЛПНП) – белковая молекула, которая синтезируется практически во всех клетках человека, имеющих ядро. При снижении внутриклеточного содержания ХС количество вновь образованных рЛПНП увеличивается. Находясь на поверхности клеточной мембраны, рЛПНП способен связываться с лигандом – апобелком липопротеиновых частиц апоВ-100, который характерен именно для ЛПНП [7]. После взаимодействия с лигандом частица ЛПНП поступает внутрь клетки вместе с рецептором, который затем либо

возвращается вновь на поверхность мембраны, либо разрушается в лизосомах. Количество рЛПНП, возвратившихся на клеточную поверхность, а также «продолжительность жизни» отдельно взятого рЛПНП зависит от функциональной активности молекулы пропротеинконвертазы субтилизин-кексин 9 типа (PCSK9), которая, связавшись с рЛПНП, уже не позволяет ему вернуться на поверхность мембраны, в результате чего такой рЛПНП разрушается в лизосоме [8].

За исключением крайне редкого аутосомно-рецессивного варианта, связанного с мутацией в гене адаптерного белка рЛПНП, СГХС имеет аутосомно-доминантный тип наследования, т. е. проявляется даже при наличии мутации в одном из двух аллельных генов. Описаны мутации в четырех генах, ответственных за регуляцию содержания ЛПНП в плазме крови [9]. Наиболее часто встречаются мутации гена рЛПНП – не менее 80% случаев подтвержденной генетическими тестами СГХС. К настоящему времени имеются данные о более чем 1000 различных мутаций этого гена (свыше 100 вариантов мутаций описано в одной только Японии). Другой ген, вовлеченный в регуляцию уровня ЛПНП – ген аполипопротеина В-100 (апоВ-100). Определенный участок молекулы апоВ-100 является лигандом для рЛПНП, поэтому изменения первичной структуры белка апоВ-100, связанные с мутацией соответствующего гена, могут приводить к таким же клиническим проявлениям, как и «классическая» СГХС с мутацией гена рЛПНП. Эта мутация встречается среди белого населения стран Запада, но крайне редка в других этнических группах. У людей с этой мутацией уровень ХС ЛПНП обычно несколько ниже, чем при мутации гена рЛПНП. Мутация в гене PCSK9 представляет собой еще один генетический вариант СГХС. В тех случаях, когда мутация гена PCSK9 приводит к усилению функции этого белка, вследствие сокращения продолжительности жизни рЛПНП нарастает концентрация ХС ЛПНП, причем возможны вариации тяжести гиперхолестеринемии в зависимости от функциональной активности PCSK9, увеличенной благодаря мутации.

ЛПНП представляют собой сложные белково-липидные надмолекулярные комплексы, призванные транспортировать в клетки холестерин и полиненасыщенные жирные кислоты, а рецепторное поглощение клетками ЛПНП является важнейшим фактором, определяющим уровень ХС в крови

С точки зрения генетики гомозиготными считаются индивидуумы, у которых два аллельных гена, определяющие какой-либо признак, одинаковы. Исходя из этого определения, при го-СГХС пара аллельных генов, ответственных, например, за кодирование рЛПНП, должны быть мутантными и кодировать белок, не способный полноценно выполнять свою функцию рецептора. Однако возможны сочетания мутаций в двух разных генах, вовлеченных в регуляцию рецепторного поглощения ЛПНП.

Например, при сочетании мутации гена рЛПНП и мутации гена PCSK9 клиническая картина подобна таковой при истинно го-СГХС, но ответ на лекарственную терапию при этом лучше [10–11]. Клинически такие случаи трудноотличимы от го-СГХС, но, строго говоря, эти больные являются не гомозиготами, а двойными (double) гетерозиготами. В основе четвертого, необычайно редкого генетического варианта СГХС лежит мутация гена белка адаптера рЛПНП. Этот белок вовлечен в процесс эндоцитоза рЛПНП. Чтобы при этой мутации проявилась клиническая картина СГХС, больной должен унаследовать мутантные гены от обоих родителей, т. е. этот вариант является аутосомно-рецессивным. Однако в отличие от го-СГХС, при которой у обоих родителей больного регистрируется гиперхолестеринемия за счет увеличения уровня ЛПНП, при аутосомно-рецессивной СГХС этого не будет.

Описана еще одна генетическая комбинация у больных с картиной го-СГХС – наличие у одного человека двух разных мутаций: каждый из аллельных генов рЛПНП несет одну из них. Такие случаи получили название составных гетерозигот (compound).

Молекулярные дефекты у больных с го-СГХС были описаны еще в 70-х гг. XX в. J.L. Goldstein и M.S. Brown при анализе данных 57 пациентов, которых авторы, исходя из степени аффинности рЛПНП к лиганду в культуре фибробластов, разделили на две категории: рецептор-негативные и рецептор-дефективные [12]. К настоящему времени идентифицированы более тысячи аллельных вариантов рЛПНП, но степень тяжести фенотипических проявлений, как правило, связана с тем, нарушает ли мутация полностью функцию рецептора («нуль-мутация») либо приводит к снижению функции, т. е. является ли фенотип рецептор-негативным или рецептор-дефективным [13]. Рецептор-негативные пациенты с гомозиготной СГХС (менее 2% остаточной функциональной активности рЛПНП в культуре фибробластов), как правило, имеют более высокие уровни ХС ЛПНП и более плохой прогноз, чем те, кто является рецептор-дефективным (остаточная активность рЛПНП в диапазоне 2–25%). Нелеченые рецептор-негативные больные го-СГХС редко живут более двух десятилетий. Рецептор-дефективные имеют более благоприятный прогноз, но у них тоже часто развивается клинически значимое атеросклеротическое поражение сосудов к возрасту 30 лет.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. ДИАГНОСТИКА

Традиционные описания «классической» картины го-СГХС подразумевали очень высокие уровни ХС ЛПНП уже в раннем детском возрасте (наиболее часто упоминается критерий > 13 ммоль/л) в сочетании с кожными и сухожильными ксантомами (рис.) и быстрым развитием атеросклеротического поражения артериального русла, причем часто мультифокального. В медицинской литературе периодически появляются описания случаев развития связанных с атеросклерозом заболеваний уже в детском возрасте, в то время как в общей популяции эта патология свойственна зрелому и пожилому возрасту.

Рисунок. Ксантоматоз у 2-летней девочки с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии
(предоставлено профессором F. Raaij, госпиталь Йоханнесбург. ЮАР; персональные контакты – А.В. Сусеков)



Так, например, в 2011 г. опубликован случай внезапной смерти мальчика 4 лет с го-СГХС и уровнем ХС ЛПНП 20,7 ммоль/л [14]. На вскрытии был обнаружен субтотальный атеросклеротический стеноз левой передней нисходящей артерии, а наиболее вероятной причиной смерти была аритмия сердца, развившаяся вследствие ишемии миокарда, поскольку зоны некроза, достаточно обширной для того, чтобы обосновать диагноз инфаркта миокарда, выявлено не было.

Описаны также случаи выполнения операции коронарного шунтирования по поводу тяжелого многосудистого атеросклеротического поражения коронарного русла детям с го-СГХС. В текущем 2018 г. опубликован один из таких случаев, когда у 12-летней девочки с тяжелой гиперхолестеринемией (ХС ЛПНП 14,4 ммоль/л) и проявлениями ишемии миокарда во время нагрузочного теста под контролем ЭКГ при проведении коронароангиографии обнаружено тяжелое атеросклеротическое поражение коронарного русла, потребовавшее выполнения коронарного шунтирования [15].

Возможно, самым молодым пациентом с го-СГХС, которому было выполнено коронарное шунтирование, является 10-летний мальчик с трехсосудистым поражением коронарного русла – случай описан в 2009 г. [16].

Такие случаи тяжелого атеросклероза в детском возрасте, безусловно, интересны как медицинская казуистика, но они не являются иллюстрацией некоего непреложного правила и, как и любые описания случаев, не позволяют составить представления о том, как протекает заболевание у основной массы больных. Для получения репрезентативных данных о фенотипических проявлениях, особенностях генетики и лечении го-СГХС в различных регионах Европы недавно был запущен международный проект Европейского Общества атеросклероза – регистр больных го-СГХС (HoFH International Clinical Collaboration, HICC) [17].

Для понимания соотношения между генотипом и фенотипом, а также для получения представления о

частоте симптомных атеросклеротических поражений при го-СГХС большой интерес представляют данные, опубликованные в 2015 г. исследователями из лаборатории молекулярной диагностики Академического медицинского центра Амстердама [18]. В результате анализа генетических данных 104 682 пациентов, направленных в Центр лечащими врачами для проведения молекулярной диагностики, были выявлены 49 истинно гомозиготных по СГХС больных (двойные гетерозиготы с патологическими аллелями двух разных генов были исключены). Ни в одном случае не было обнаружено гомозиготности по мутации в гене PCSK9. Клиническая характеристика больных представлена в *таблице*.

Обращает на себя внимание ряд интересных деталей. Во-первых, выборка включала больных весьма широкого возрастного диапазона, в том числе детей и даже лиц пожилого возраста, самому старшему из которых было более 77 лет, что позволяет говорить о том, что ранняя смерть больных с го-СГХС, тем более при современных возможностях гиполипидемической и иной улучшающей прогноз терапии, – это скорее тенденция, чем некое жесткое правило. Во-вторых, заболевания, связанные с атеросклерозом, имелись далеко не у всех больных (только у 29%, несмотря на их достаточно зрелый средний возраст). В-третьих, уровень ХС ЛПНП зависел от того, в каком гене была мутация – наименьший уровень ХС ЛПНП был у гомозигот с мутациями в гене апоВ-100. В-четвертых, 49% больных, даже не находясь на гиполипидемической терапии, имели уровень ХС ЛПНП менее 13,0 ммоль/л, т. е. не соответствовали одному из основополагающих фенотипических критериев го-СГХС. Иными словами, го-СГХС не могла быть диагностирована у большинства включенных в исследование больных по фенотипическим проявлениям без применения генетических тестов. Таким образом, следует признать, что тяжелые клинические проявления имеются далеко не у всех лиц с

го-СГХС, а критерий 13,0 ммоль/л по ХС ЛПНП соответствует подмножеству больных с наиболее тяжелым расстройством холестерина обмена, предопределяя у них более серьезный прогноз. Кроме того, сердечно-сосудистые риски и продолжительность жизни связаны не только с влиянием генов, отвечающих за рецептор-опосредованную элиминацию ЛПНП из крови, но и со многими другими генетическими и средовыми факторами. Представления о клинических проявлениях и прогнозе го-СГХС формировались в то время, когда генетические тесты были эксклюзивным исследованием. В наши дни эти представления подвергаются уточнению и пересмотру на основе широкого сопоставления генетических и клинических данных.

В то же время для практикующего врача важны не столько генетические особенности, стоящие за высоким уровнем ХС ЛПНП, сколько фенотипические проявления этой патологии и связанные с этим сердечно-сосудистые риски. Выявление генетической природы заболевания, скорее, важно в плане целесообразности проведения так называемого каскадного скрининга среди близких родственников больного.

Представляет интерес сравнение только что приведенных данных с результатами другого крупного исследования, опубликованного F.J. Raal и соавт. в 2011 г., которое включало 149 больных го-СГХС из Южной Африки [19]. Средний уровень ХС ЛПНП у них был значительно выше: $16,4 \pm 3,9$ ммоль/л, кроме того, они были гораздо младше (средний возраст $26,8 \pm 14,6$ лет). Большинство больных в этом исследовании были генетически идентифицированы как страдающие го-СГХС. Однако существенное отличие от голландского исследования состоит в том, что в работе F.J. Raal и соавт. генетические тесты выполняли только в случае подозрения именно на го-СГХС на основании фенотипических проявлений. Это привело к тому, что больные с фенотипом, не соответствовавшим клиническим критериям го-СГХС, просто не могли быть включены в исследование. Важно, что кардиоваскулярный риск при СГХС определяется не столько характером мутаций, сколько уровнем ХС ЛПНП,

который отражает сумму воздействий многих факторов – как генетических, так и средовых [20].

Уровень ХС ЛПНП > 13 ммоль/л принимается за большой критерий го-СГХС [21], и, исходя из этого, лишь меньшинство пациентов в данном исследовании соответствовали этому критерию, а диапазон значений ХС ЛПНП (4,4–21,5 ммоль/л) в голландском исследовании в значительной мере перекрывался с диапазоном, наблюдаемым у больных с гетерозиготной СГХС [22]. Интересным выглядит тот факт, что исследователи идентифицировали с помощью генетических тестов 69 больных с гетерозиготной СГХС, у которых уровень ХС ЛПНП до лечения составлял > 13 ммоль/л. Если основываться на клинических критериях, эти лица должны считаться больными го-СГХС.

С точки зрения генетики гомозиготными считаются индивидуумы, у которых два аллельных гена, определяющие какой-либо признак, одинаковы. Исходя из этого определения, при го-СГХС пара аллельных генов, ответственных, например, за кодирование рЛПНП, должны быть мутантными и кодировать белок, не способный полноценно выполнять свою функцию рецептора

С другой стороны, ошибкой было бы считать, что пациенты с уровнем ХС ЛПНП значительно ниже, чем ожидаемый при го-СГХС, не могут являться носителями двух патологических мутаций, что фактически приводит к недооценке распространенности го-СГХС. Поскольку, с одной стороны, врач редко имеет возможность выполнить молекулярную диагностику при подозрении на генетический характер гиперхолестеринемии, а с другой стороны, прогноз определяется скорее тяжестью гиперхолестеринемии, чем фактом носительства мутантных генов, то совершенно обоснованным выглядит подход, при котором клиницист ориентируется прежде всего на уровень ХС ЛПНП и наличие атеросклеротических поражений, даже субклинических.

Таблица. Клиническая характеристика больных гомозиготной СГХС, подтвержденной генетическими тестами (адапт. с изм., [18])

Показатель	Гомозиготность		Составная (compound) гетерозиготность по гену рЛПНП
	по гену рЛПНП	по гену апоВ	
Количество пациентов, n	20	4	25
Возраст, лет	35,9 (3,3–76,0)	56,5 (33,1–77,5)	35,0 (3,1–65,2)
ИБС, n (%)	5 (25)	0 (0)	7 (28)
Инсульт/ТИА, n (%)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Заболевания периферических сосудов, n (%)	1 (5)	1 (25)	0 (0)
Общий ХС до лечения, ммоль/л	$13,6 \pm 5,2$	$10,9 \pm 1,8$	$15,3 \pm 4,5$
ХС ЛПНП до лечения, ммоль/л	$12,6 \pm 5,8$	7,8	$13,4 \pm 4,7$

В типичных случаях го-СГХС высокий уровень ХС ЛПНП определяется в крови уже с рождения. Начиная действовать с самого раннего возраста, высокие концентрации ХС ЛПНП приводят к отложению холестерина (в основном в виде его эфиров с жирными кислотами) в сухожилиях, коже и сердечно-сосудистой системе, в т. ч. в корне аорты и аортальном клапане. Недавно опубликованное исследование показало наличие жировых полосок уже в аорте плодов [23]. Тяжелый и распространенный атеросклероз возникает во всех основных артериальных бассейнах: каротидном, коронарном, бедренном, подвздошном – и часто становится клинически значимым уже в довольно раннем возрасте. Тяжесть атеросклероза пропорциональна степени и продолжительности повышенного уровня ХС ЛПНП, рассчитанного как индекс холестерин-лет и отражающего как интенсивность негативного воздействия, так и его экспозицию [24]. Хотя тяжелый коронарный атеросклероз – основная причина смерти при го-СГХС, было продемонстрировано, что аортальный стеноз также может иметь клиническое значение у многих больных и даже иногда угрожать жизни [25].

Естественное (без лечения) течение го-СГХС характеризуется злокачественностью и быстрым развитием атеросклероза в грудном и брюшном отделах аорты, формированием аортального и надклапанного стенозов, а также развитием атеросклеротических бляшек в коронарных, сонных, бедренных и почечных артериях, распространенным ксантоматозом кожи и сухожилий

Наблюдение в течение почти 25 лет (начиная с 90-х гг. XX в.) за 133 пациентами с го-СГХС, которые получали лечение на протяжении этого срока в зависимости от изменявшихся со временем методов лечения, позволило сформулировать важные для клинициста результаты [26]. Пациенты были разделены на четыре квартиля в соответствии с достигнутыми на терапии уровнями общего ХС, причем исходные значения для верхнего квартиля по уровню общего ХС составляли в среднем $20,9 \pm 3,3$ ммоль/л (для ХС ЛПНП – $19,1 \pm 3,3$), а для нижнего квартиля – $16,6 \pm 3,9$ ммоль/л (ХС ЛПНП $14,9 \pm 4,1$). На фоне терапии эти значения составляли в верхнем квартиле $18,5 \pm 3,2$ ммоль/л (снижение на $10 \pm 14\%$ от исходного), в нижнем – $6,3 \pm 1,3$ ммоль/л (снижение на $58 \pm 16\%$ от исходного). Анализ результатов был выполнен в 2014 г. На момент окончания исследования средний возраст больных (с учетом возраста умерших) составлял $31,4 \pm 14,5$ лет, т. е. большинство больных были включены в исследование еще в детском возрасте. Оказалось, что для больных из верхнего квартиля, в котором на фоне проводимого лечения сохранялись очень высокие значения уровня общего ХС, относительный риск смерти от всех причин в сравнении с больными из нижнего квартиля составил 11,5 (95% ДИ 3,43–38,2), сердечно-сосудистой смерти – 12,8 (95% ДИ 2,96–55,6), больших сердечно-

сосудистых событий – 2,19 (1,13–4,26). Отчасти такие результаты могут объясняться биологическими особенностями больных из верхнего квартиля, которые хуже отвечали на лечение из-за большой доли (53%) лиц с нуль-мутациями против 26% в нижнем квартиле ($p = 0,01$). С другой стороны, явный вклад в разницу по частоте неблагоприятных исходов внесли различия в проводившейся терапии: у больных из верхнего квартиля в сравнении с нижним квартилем реже применяли статины (88% против 100%; $p = 0,03$), эзетимиб (33% против 55%; $p = 0,006$), эволокумаб (9% против 33%; $p = 0,05$). Статистически значимых различий по частоте применения афереза ЛПНП не было: соответственно, у 18 и у 24%. Полученные результаты свидетельствуют, что степень достигнутого с применением мощной комбинированной гиполипидемической терапии снижения уровня ХС ЛПНП во многом предопределяет выживаемость больных го-СГХС.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ГОМОЗИГОТНОЙ СГХС

Естественное (без лечения) течение го-СГХС характеризуется злокачественностью и быстрым развитием атеросклероза в грудном и брюшном отделах аорты, формированием аортального и надклапанного стенозов, а также развитием атеросклеротических бляшек в коронарных, сонных, бедренных и почечных артериях, распространенным ксантоматозом кожи и сухожилий. Без лечения такие пациенты часто умирают до наступления двадцатилетнего возраста. Факторами риска, утяжеляющими прогноз, являются мужской пол, курение (в том числе пассивное), артериальная гипертензия, сахарный диабет, низкий уровень ХС ЛПВП в крови и др.

Принципы лечения больных с го-СГХС достаточно просты: максимальное пожизненное снижение уровня ХС ЛПНП с достижением целевого уровня ХС ЛПНП менее 2,6 ммоль/л у взрослых пациентов (старше 18 лет), менее 1,8 ммоль/л при наличии клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний и менее 3,5 ммоль/л у детей [27]. С учетом того, что у таких пациентов практически нет «ворот» (рецептор-опосредованный эндцитоз ЛПНП) для элиминации ХС из плазмы крови, применение статинов дает снижение уровня ХС ЛПНП не более чем на 20–28% даже при использовании высоких доз (аторвастатин 120–160 мг/сут) [28]. С практической точки зрения у детей с го-СГХС целесообразно комбинировать высокие дозы статинов (аторвастатин 80 мг/сут или розувастатин 40 мг/сут) и эзетимиб [29]. Многие практические врачи, в особенности педиатры, опасаются назначать высокие дозы статинов детям, а результаты рандомизированных клинических исследований статинов с участием детей отсутствуют, однако опубликованы данные о безопасности и хорошей переносимости пациентами детского возраста такого, в сущности, жизненно спасающего лечения, которое при длительной статинотерапии «экспозиции» способствует значительному улучшению прогноза [28, 30].

В последние годы для лечения тяжелых больных с го-СГХС используют новые гиполипидемические препараты – антитела к PCSK-9 (эволокумаб и алирокумаб), ингибитор микросомального триглицерид-переносающего белка (Microsomal Triglyceride Transfer Protein, MTP) ломитапид, антисмысловой олигонуклеотид мипомерсен и др. [31–34]. В многоцентровом плацебо-контролируемом двойном слепом рандомизированном исследовании TESLA Part B [32] у 33 пациентов с го-СГХС в возрасте 13–57 лет, со средним исходным уровнем ХС ЛПНП 9 ммоль/л, добавление эволокумаба 420 мг/мес к максимальной терапии статинами и эзетимибом (без применения афереза ЛПНП) привело к дополнительному значительному снижению ХС ЛПНП на 23,1% ($p < 0,0001$). Авторы проанализировали степень ответа на лечение эволокумабом в зависимости от типа мутаций. У 20 больных го-СГХС с рецептор-дефективными мутациями, т. е. имевших резидуальную активность рЛПНП в пределах 2–25%, дополнительное снижение уровня ХС ЛПНП составило 29,6%. У одного пациента с аутосомно-рецессивной го-СГХС и у другого – с рецептор-негативной мутацией в обоих аллелях гена рЛПНП ответа на терапию эволокумабом не было. Более того, уровень ХС ЛПНП даже немного повысился (на 3–10%). Лечение эволокумабом в исследовании TESLA part B переносилось хорошо: в основной группе не было отмечено серьезных нежелательных явлений, отмены препарата, а также случаев образования антител против эволокумаба. В Великобритании эволокумаб одобрен для лечения детей с го-СГХС с 12 лет [27]. Имеется первый опыт лечения 12-летнего больного с го-СГХС в НИИ педиатрии (г. Москва) [29]. Еще не завершенное многоцентровое открытое пятилетнее исследование TAUSIG будет посвящено оценке долгосрочной безопасности, переносимости и эффективности эволокумаба в снижении уровня ХС ЛПНП у пациентов с тяжелой СГХС. В него будет включено примерно 300 больных в возрасте 12–80 лет с гомозиготной или тяжелой гетерозиготной СГХС из 45 исследовательских центров Северной Америки, Японии, Европы, Южной Африки, Южной Америки, Азии и Ливана [31].

В последние 2 года опубликованы данные о долгосрочной эффективности и безопасности ломитапида [33, 35], перорального ингибитора микросомального триглицерид-переносающего белка, который снижает синтез содержащих апоВ липопротеинов в печени и в тонком кишечнике и, следовательно, не требует функционирующих рЛПНП, что обосновывает его применение для лечения больных

го-СГХС. В условиях высокой стоимости новых препаратов и/или отсутствия регистрации в РФ можно рекомендовать регулярный аферез ЛПНП, который в качестве дополнения к терапии статинами может продлить/спасти жизнь этой тяжелой категории больных [36].

В 2016 г. в Пенсильванском университете (США) начат исследовательский проект по генной терапии 12 больных с го-СГХС с использованием рекомбинантного аденоассоциированного вирусного вектора, несущего ген рЛПНП [37]. В случае успеха этот проект в самом ближайшем будущем позволит оценить перспективы генной терапии в излечении этого тяжелого наследственного заболевания, которое до недавнего времени считалось фатальным. Подробнее о современных аспектах лечения больных с го-СГХС авторы планируют рассказать в отдельной обзорной публикации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мультифокальный атеросклероз, развивающийся уже в детском возрасте и приводящий к ранней смерти от сердечно-сосудистой патологии, – уникальный клинический феномен, характерный именно для го-СГХС. Несмотря на малодоступность генетических тестов, сформулированные к настоящему времени клинические критерии для го-СГХС и для тяжелой СГХС позволяют выявлять больных, имеющих наиболее высокий сердечно-сосудистый риск и нуждающихся в интенсивной комбинированной гиполипидемической терапии, фактически жизнеспасующей, начинать которую необходимо именно в детском возрасте. Зачастую диагноз го-СГХС можно поставить только на основании очень высокого уровня ХС и характерных клинических признаков – массивного эруптивного ксантоматоза. Лечение этих тяжелых больных предполагает пожизненное снижение уровня ХС ЛПНП на 50–70% от исходных значений, что позволяет улучшить их выживаемость, а также снизить риск нефатальных сердечно-сосудистых событий. Дополнительно к статинам и эзетимибу, арсенал мощных гиполипидемических средств для лечения го-СГХС в последние годы пополнился такими препаратами, как ингибиторы PCSK9, мипомерсен и ломитапид. Новая эра в лечении го-СГХС, возможно, будет обозначена после появления успешных результатов генной терапии.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. *European Heart Journal*, 2015, 35: 1–14.
- MA Austin, CM Hutter, RL Zimern et al. Genetic causes of monogenicheterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol*, 2004, 160: 407–420.
- Marks D, Thorogood M, Neil H, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*, 2003, 168: 1–14.
- Kusters DM, Huijgen R, Defesche JC et al. Founder mutation in the Netherlands: geographical distribution of the most prevalent mutations in the low-density lipoprotein receptor and apolipoprotein B genes. *Neth Heart J*, 2011, 19: 175–182.
- Susekov A, Meshkov A, Korneva V et al. Clinical characteristics and LDL-C achievement rates in 506 FH patients from 4 Russian lipid clinics. *Journal of Clinical Lipidology*, 2016, 3(10): 698.
- Титов В.Н., Востров И.А., Каба С.И. и др. Липопротеины низкой и очень низкой плотности: патогенетическое и клиническое

- значение. *Клиническая медицина*, 2013, 1: 20–27. /Titov VN, Vostrov IA, Kaba SI, et al. Very-low and low-density lipoproteins: pathogenetic and clinical significance. *Klinicheskaya Meditsina*, 2013, 1: 20–27
7. Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29: 431–438.
 8. Qian YW, Schmidt RJ, Zhang Y et al. Secreted PCSK9 downregulates low density lipoprotein receptor through receptor-mediated endocytosis. *J Lipid Res*, 2007, 48: 1488–1498.
 9. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J Clin Invest*, 2003, 111: 1795–1803.
 10. Ohta N, Hori M, Takahashi A et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin 9 V4I variant with LDLR mutations modifies the phenotype of familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*, 2015, 10: 547–555.
 11. Noguchi T, Katsuda S, Kawashiri MA et al. The E32K variant of PCSK9 exacerbates the phenotype of familial hypercholesterolemia by increasing PCSK9 function and concentration in the circulation. *Atherosclerosis*, 2010, 210: 166–172.
 12. Goldstein JL, Brown MS. The low density lipoprotein pathway and its relation to atherosclerosis. *Annu Rev Biochem*, 1977, 46: 897–930.
 13. Pisciotta L, Priore Oliva C, Pes GM et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia (ARH) and homozygous familial hypercholesterolemia (FH): a phenotypic comparison. *Atherosclerosis*, 2006, 188: 398–405.
 14. Widhalm K, Binder CB, Kreissl A et al. Sudden death in a 4-year-old boy: a near-complete occlusion of the coronary artery caused by an aggressive low-density lipoprotein receptor mutation (W556R) in homozygous familial hypercholesterolemia. *J Pediatr*, 2011: 158–167.
 15. Ekici F, Özgöbanoglu S, Kardelen F. Premature Coronary Artery Disease due to Homozygous Familial Hypercholesterolemia in a 12-Year-Old Girl. *Balkan Med J*, 2018, 35(2): 208–211.
 16. Nemati MH, Astaneh B, Joubbeh A. Triple coronary artery bypass graft in a 10-year-old child with familial hypercholesterolemia. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2009, 57: 94–97.
 17. The European Atherosclerosis Society [Electronic Resource] URL: <https://www.eas-society.org/page/hicc> (дата обращения: 16.08.2018).
 18. Sjouke B, Kusters DM, Kindt I et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J*, 2015, 36: 560–565.
 19. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation*, 2011, 124: 2202–2207.
 20. Huijgen R, Vissers MN, Kindt I et al. Assessment of carotid atherosclerosis in normocholesterolemic individuals with proven mutations in the low-density lipoprotein receptor or apolipoprotein B genes. *Circ Cardiovasc Genet*, 2011, 4: 13–17.
 21. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis*, 2012, 223(2): 62–68.
 22. Huijgen R, Hutten BA, Kindt I et al. Discriminative ability of LDL-cholesterol to identify patients with familial hypercholesterolemia: a cross-sectional study in 26,406 individuals tested for genetic FH. *Circ Cardiovasc Genet*, 2012, 5: 354–359.
 23. Versmissen J, Botden IP, Huijgen R et al. Maternal inheritance of familial hypercholesterolemia caused by the V408M low-density lipoprotein receptor mutation increases mortality. *Atherosclerosis*, 2011, 219: 690–693.
 24. Schmidt HH, Hill S, Makariou EV et al. Relation of cholesterol-year score to severity of calcific atherosclerosis and tissue deposition in homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*, 1996, 77: 575–580.
 25. Kawaguchi A, Yutani C, Yamamoto A. Hypercholesterolemic valvulopathy: an aspect of malignant atherosclerosis. *Thor Apher*, 2013, 7: 439–443.
 26. Thompson GR, Blom DJ, Marais AD et al. Survival in homozygous familial hypercholesterolemia is determined by the on-treatment level of serum cholesterol. *Eur Heart J*, 2018, 39: 1162–1168.
 27. France M, Rees A, Datta D et al. HEART UK Medical Scientific and Research Committee. HEART UK statement on the management of homozygous familial hypercholesterolemia in the United Kingdom. *Atherosclerosis*, 2016, 255: 128–139.
 28. Raal FJ, Pappu AS, Illingworth DR et al. Inhibition of cholesterol synthesis by atorvastatin in homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 2000, 150: 421–428.
 29. Сусеков А.В., Яфарова А.А., Шербакова М.Ю. и др. Регрессия у 12 летнего пациента с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии: клинический случай. *Consilium Medicum, Педиатрия*, 2016, 3: 103–108. /Susekov AV, Yafarova AA, Shcherbakova
 - My, et al. Regression in a 12-year-old patient with homozygous familial hypercholesterolemia: a clinical case. *Consilium Medicum, Peditriya*, 2016, 3: 103–108.
 30. Raal FJ, Pilcher GJ, Illingworth DR et al. Expanded-dose simvastatin is effective in homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 1997, 135: 249–256.
 31. Raal FJ, Hovingh GK, Blom DJ, et al. Long-term treatment with evolucumab homozygous familial hypercholesterolemia patients: results from the trial assessing long-term use of PCSK9 inhibition in subjects with genetic LDL disorders (TAUSSIG). [Electronic Resource]. Abstractand Poster, 84th European Atherosclerosis Society Congress, Held in Innsbruck, Austria 2016. URL: <https://pace-cme.org/legacy/blog/bestanden/42b9e635703071303311250-ISA-LS-2015p-TAUSSIG-long-term-Raal-000359.pdf> (дата обращения: 16.08.2018).
 32. Raal FJ, Honarpour N, Hovingh GK et al. TESLA Investigators Inhibition of PCSK9 with evolucumab in homozygous familial hypercholesterolemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2015, 3856 341–350.
 33. Blom DJ, Avera MR, Meagher EA et al. Long-Term Efficacy and Safety of the Microsomal Triglyceride Transfer Protein Inhibitor Lomitapide in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation*, 2017, 136: 332–335.
 34. Vogt A, Parhofer KG. The potential of mipomersen, an ApoB synthesis inhibitor, to reduce necessity for LDL-apheresis in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia and coronary artery disease. *Expert Opin Pharmacother*, 2013, 14: 691–697.
 35. Blom DJ, Cuchel M, Ager M et al. Target achievement and cardiovascular event rates with Lomitapide in homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Orphanet J Rare Dis*, 2018, 13(1): 96. doi: 10.1186/s13023-018-0841-3.
 36. Stefanutti C, Thompson G. Lipoprotein Apheresis in the Management of Familial Hypercholesterolemia: Historical Perspective and Recent Advances. *Curr Atheroscler Rep*, 2015, 17(1): 465. doi: 10.1007/s11883-014-0465-6.
 37. Ajufo E, Cuchel M. Recent Developments in Gene Therapy for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep*, 2016, 18(5): 22. doi: 10.1007/s11883-016-0579-0.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Зафираки Виталий Константинович – к.м.н., доцент кафедры терапии №1 ФПК и ППС, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар

Космачева Елена Дмитриевна – д.м.н., профессор, зам. гл. врача по медицинской части ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского» МЗ Краснодарского края; главный кардиолог ЮФО и Краснодарского края, заведующая кафедрой терапии №1 ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

Захарова Ирина Николаевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Корнева Виктория Алексеевна – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Петрозаводский государственный университет» Минздрава России

Сусеков Андрей Владимирович – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Ю.Л. СКОРОДОК^{1,2}, И.Ю. ИОФФЕ¹, И.И. НАГОРНАЯ^{1,2}, И.Л. НИКИТИНА²¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

ПРИМЕНЕНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ФСГ В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

У ЮНОШИ С ИДИОПАТИЧЕСКИМ ГИПОГОНАДОТРОПНЫМ ГИПОГОНАДИЗМОМ

В настоящее время при гипогонадотропном гипогонадизме используют препараты тестостерона, которые позволяют добиться хорошего роста и стадии полового развития, соответствующей возрасту. При этом тестикулы остаются допубертатного размера, и созревание сперматогенного эпителия в таких условиях невозможно. Целью исследования явилась инициация пубертата юноши 17 лет с гипогонадотропным гипогонадизмом при помощи препаратов гонадотропных гормонов. Пациент получал инъекции фоллитропина-альфа в комбинации с хорионическим гонадотропином в течение 9 месяцев. Оценка эффективности проводилась через 3, 6, 9 месяцев лечения по изменению объема тестикул (посредством орхидометра Прадера и УЗИ), а также концентрации половых гормонов и ингибина В в сыворотке крови. За период лечения добились увеличения объема яичек: клинически – с 1,5 до 8 мл, по данным УЗИ – с 1,38 и 1,14 до 5,8 и 5,87 мл (правое и левое соответственно). Уровень тестостерона достиг нормальных значений, ингибина В – повысился. Применение рекомбинантного ФСГ в течение девяти месяцев в комбинированной терапии идиопатического гипогонадотропного гипогонадизма у 17-летнего юноши способствовало инициации истинного пубертата.

Ключевые слова: гипогонадизм, юноши, ингибин В, тестостерон, гонадотропины.

Yu.L. SKORODOK^{1,2}, I.Yu. IOFFE¹, I.I. NAGORNAYA^{1,2}, I.L. NIKITINA²¹ St. Petersburg State Paediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia² Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of Russia

THE USE OF RECOMBINANT FSH IN COMBINATION THERAPY IN A YOUNG MALE WITH IDIOPATHIC HYPOGONADOTROPIC HYPOGONADISM

Currently, testosterone drugs are used to treat hypogonadotropic hypogonadism, which allow men to get a good height and reach a stage of sexual development corresponding to their age. In this case, the testicular volume remains of pre-pubertal size, and the spermatogenic epithelium fails to reach its mature stage under such conditions. The study was aimed at initiating puberty in a 17-year-old male with hypogonadotropic hypogonadism using gonadotropic hormone drugs. The patient received follitropin-alpha injections in combination with chorionic gonadotropin for 9 months. The treatment efficacy was evaluated after 3, 6, 9 months of therapy by measuring the testicle volume (using Prader orchidometer and ultrasound) and the sex hormones and inhibin B serum levels. During the treatment period, the testicle volume increased from 1.5 to 8 ml based on clinical measurements, and from 1.38 and 1.14 to 5.8 and 5.87 ml (right and left, respectively) based on ultrasound imaging. The level of testosterone reached normal values, inhibin B also increased. The use of recombinant FSH for nine months in the combination therapy of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism in a 17-year-old male contributed to the initiation of a true puberty.

Keywords: hypogonadism, young men, inhibin B, testosterone, gonadotropins.

АКТУАЛЬНОСТЬ

При гипогонадотропном гипогонадизме у мальчиков отсутствие полового развития является следствием дефицита гонадотропных гормонов при относительно неповрежденных тестикулах [1]. Врожденный дефицит гонадотропных гормонов нарушает физиологическое развитие как клеток Сертоли, так и клеток Лейдига во внутриутробном периоде, а также в периодах мини-пубертата, пубертата и репродуктивном возрасте [2].

В настоящее время для инициации полового развития у юношей с таким диагнозом во всем мире используют препараты тестостерона, которые позволяют добиться хорошего роста и стадии полового развития, соответствующей возрасту [3, 4]. При этом тестикулы остаются допубертатного размера и созревание сперматогенного эпителия в таких условиях невозможно [3, 5].

Более того, широко известно негативное действие препаратов тестостерона на мужскую фертильность: несмотря на высокий уровень сывороточного тестостерона, при его экзогенном введении уровень тестостерона внутри яичка остается низким, что не позволяет формироваться нормальному сперматогенезу, ведет к олигоспермии и олигозооспермии [6, 7].

Пациентам с гипогонадизмом, которые желают в будущем иметь детей, необходимо предлагать альтернативные методы лечения [8–10]. Известно, однако, что у взрослых пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом добиться фертильности с помощью препаратов гонадотропных гормонов удастся лишь в небольшом проценте случаев [8].

Исследования Suresh Ramaswamy and Gerhard F Weinbauer показали, что нормальный сперматогенез невозможен без фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Развитие же клеток Лейдига и стероидогенез кон-

тролируются активацией рецепторов к лютеинизирующему гормону (ЛГ), который также является и рецептором для хорионического гонадотропина (ХГ). Формирование семенников внутриутробно (с конца первого, начала второго триместра) происходит под влиянием как плацентарного ХГ, так и гонадотропных гормонов, вырабатывающихся в передней доле гипофиза плода [11, 12].

Врожденный дефицит гонадотропных гормонов нарушает физиологическое развитие как клеток Сертоли, так и клеток Лейдига во внутриутробном периоде, а также в периодах мини-пубертата, пубертата и репродуктивном возрасте

Бета-субъединицы ХГ и ЛГ сходны на 80% [12], что позволяет использовать препараты ХГ в лечении пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом. По данным Julia Rohayem и соавт., возможность использовать препараты рекомбинантного ФСГ и ХГ является для эндокринологов альтернативным вариантом безопасной индукции пубертата у пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом, приводящим не только к нормальному росту и маскулинизации, но и сперматогенезу.

По физиологическим причинам и этическим соображениям оценить спермограмму у пациентов до 18 лет не всегда возможно. Судить об эффективности терапии гонадотропинами у подростков приходится на основании иных маркеров – уровня тестостерона, указывающего на функциональную активность клеток Лейдига, а также концентраций ингибина В и антимюллерова гормона (АМГ), отражающих функцию клеток Сертоли [1, 13].

По данным литературы, объем яичек более 4 мл (измеренный с помощью орхидометра Прадера) и нормальный уровень ингибина В являются, вскоре после начала терапии, предиктором фертильности у пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом [8, 9].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик 1999 г. р., проживающий в Санкт-Петербурге, обратился к эндокринологу в возрасте 14 лет с жалобами на задержку полового развития и избыточную массу тела. По данным осмотра имел средний рост 164 см, избыточную массу тела (ИМТ 23,4 кг/м²; 88,5 перцентиля), II стадию полового развития по Tanner, маленькие размеры тестикул (1–2 мл). В анамнезе пациента отсутствовали указания на такие клинически значимые проблемы с яичками, как крипторхизм, орхит, эпидидимит, перекрут, варикоцеле III степени. При обследовании были выявлены низкие сывороточные уровни ЛГ (0,08 мМЕ/мл – базальный и 4,5 мМЕ/мл – стимулированный подкожным введением диферелина), ФСГ (0,89 мМЕ/мл), тестостерона (0,46 нг/мл – базальный и 1,07 нг/мл – после трехдневного введения ХГ). Кариотип был определен как нормальный мужской, 46,XY. По данным МРТ головного мозга исключили опухоль гипоталамо-гипофизарной области. Молекулярно-генетический анализ не выявил функцио-

нально значимых мутаций генов KISS1, KISS1R, GNRH1, GNRHR, TAC3, TACR3, DUSP6, LHB, KAL1, FGFR1, PROK2, CHD7, FGF8, NSMF, WDR11, HS6ST1, SEMA3A, IL17RD, SPRY4, RXFP2, DAX1, INSL3, FGF17, FLRT3, DNML3L, POLR3A, POLR3B, RBM28, MKRN3, PITX2, POU1F1, PROP-1, HESX-1, LHX3. Диагностировали идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм, после чего начали заместительную терапию препаратами эфиров тестостерона внутримышечно 1 раз в четыре недели в дозе 100 мг с постепенным, раз в три месяца, увеличением до 250 мг. Два года спустя по инициативе пациента и его родителей терапия была прервана в связи с отсутствием желаемого эффекта на увеличение тестикул.

МЕТОДЫ

С пациентом и его законными представителями (родителями) было подписано информированное согласие на проведение лечения по протоколу. После достижения пациентом возраста 18 лет согласие было подписано заново.

Проводили оценку антропометрических показателей и стадии пубертата по шкале Tanner. Измеряли объем тестикул с помощью орхидометра Прадера, изучали размеры и структуру тестикул посредством ультразвукового исследования (УЗИ) аппаратом Voluson 730.

Оценивали функцию гипофиза (уровни ЛГ, ФСГ плазмы крови), яичек (уровни общего и свободного тестостерона, ингибина В, АМГ сыворотки крови). Измеряли в сыворотке крови концентрации эстрадиола и глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ). Применяли иммунохемилюминесцентный метод анализа на аппарате ACCESS 2 Backman Cultor USA.

Судить об эффективности терапии гонадотропинами у подростков приходится на основании иных маркеров – уровня тестостерона, указывающего на функциональную активность клеток Лейдига, а также концентраций ингибина В и антимюллерова гормона, отражающих функцию клеток Сертоли

Использовали протокол лечения, состоящий из двух этапов. На этапе монотерапии (три месяца) пациент получал инъекции фоллитропина-альфа в дозе 150 МЕ подкожно три раза в неделю (понедельник, среда, пятница). В последующий за тем этап комбинированной терапии (девять месяцев) пациент получал инъекции фоллитропина в дозе 150 МЕ подкожно три раза в неделю (понедельник, среда, пятница) и инъекции ХГ в дозе 1000 МЕ внутримышечно дважды в неделю (понедельник, пятница). Оценка эффективности (осмотр пациента, определение объема и структуры тестикул, а также концентраций ЛГ, ФСГ, общего и свободного тестостерона, эстрадиола, АМГ, ГСПГ, ингибина В) проводили через 3, 6 (только тестостерона и эстрадиола для оценки и титрации дозы ХГ), 9 и 12 месяцев лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Юноша, 17 лет, без терапии препаратами тестостерона в течение 7 месяцев: средний рост 179,4 см, избыточная масса тела (ИМТ 26,4 кг/м²; 90,8 перцентиль), пропорциональное телосложение. Стадия пубертата по шкале Таннер была оценена как IV, объем тестикул – порядка 1,5 мл. По данным УЗИ оба яичка нормальной структуры, находились в мошонке, объемом 1,38 мл (правое) и 1,14 мл (левое). Согласно рентгенограмме лучезапястных суставов зоны роста были закрыты. По данным денситометрии (DEXA) признаков остеопении выявлено не было (Z критерий – 0,5 SDS)

Базальные уровни гонадотропных гормонов крови были снижены: ЛГ – 0,3 мМЕ/мл (0,9–5,9 мМЕ/мл), ФСГ – 0,62 мМЕ/мл (2,2–12,3 мМЕ/мл), тестостерона – резко снижены: общий – 0,55 нг/мл (3,0–12,02 нг/мл), свободный – 9,59 пг/мл (38–173 пг/мл). Уровень ингибина В сыворотки (14 пг/мл) был заметно ниже нижней границы референтного интервала (50–475 пг/мл). Нормальные сывороточные концентрации АМГ (11,63 нг/мл, при норме 0,7–19,99 нг/мл), а также ГСПГ (17,1 нмоль/л, при норме 10–57 нмоль/л) и эстрадиола (22,55 пг/л, при норме 10,08–31,87 пг/л) не противоречили представлению о гипогонадотропном гипогонадизме.

По окончании периода монотерапии объем яичек клинически составлял 2 мл, при УЗИ – 1,52 и 1,53 мл (правое и левое соответственно). Отсутствие увеличения тестикул можно было объяснить недостаточной продолжительностью лечения препаратами ФСГ. Концентрации гонадотропных и половых гормонов оставались низкими: ЛГ – 0,2 мМЕ/мл (0,9–5,9 мМЕ/мл), ФСГ – 0,92 мМЕ/мл (2,2–12,3 мМЕ/мл), общего тестостерона – 0,32 нг/мл (3,0–12,02 нг/мл), свободного – 4,22 пг/мл (47–244 пг/мл). Уровень ингибина В (39 пг/мл) увеличился в два раза по сравнению с исходным и, хотя не достиг нормы (50–475 пг/мл), превысил отметку в 35 пг/мл, которую некоторые авторы считают дискриминационной характеристикой гипогонадизма [14]. Концентрация АМГ (28,57 нг/мл) увеличилась в 2,5 раза по сравнению с базальной и превысила возрастную норму. Это могло быть ранней реакцией тестикул на первую, по сути, стимуляцию ФСГ,

подобно тому, как это происходит в мини-пубертате у здоровых мальчиков [2]. Так, согласно данным L. Aksglaede и соавт., сывороточный уровень АМГ у младенцев мужского пола в возрасте 3 месяцев пятикратно превышает таковой в пуповинной крови.

Концентрации эстрадиола (19,02 пг/л) и ГСПГ (21,6 нмоль/л) не изменились и оставались в пределах нормальных значений (10,08–31,87 пг/л и 10–57 нмоль/л соответственно).

Через шесть месяцев лечения (или спустя три месяца комбинированной терапии) уровень общего тестостерона (4,73 нг/мл) достиг нижней трети референтного интервала (3,0–12,02 нг/мл), а сывороточного эстрадиола (52,25 пг/мл) – превысил норму (10,08–31,87 пг/л). Повышение уровня эстрадиола объяснялось, вероятно, активацией ароматазы в клетках Сертоли, Лейдига и в половых клетках. Так, в возрасте мини-пубертата, например, подобная реакция приводит к активации эстрогеновых рецепторов, что способствует пролиферации и дозреванию клеток Сертоли, началу сперматогенеза [15].

Применение рекомбинантного ФСГ в течение девяти месяцев в комбинированной терапии идиопатического гипогонадотропного гипогонадизма у 17-летнего юноши (леченного препаратами тестостерона в возрасте 14–16 лет и достигшего среднего роста и 4-й стадии полового развития по Таннер) способствовало инициации истинного пубертата

Изменение уровней половых гормонов было расценено как адекватное проводимой терапии. В отсутствие нежелательных явлений дозу ХГ оставили прежней, лечение было продолжено в соответствии с протоколом.

Через девять месяцев лечения (или спустя шесть месяцев терапии фоллитропином в комбинации с ХГ) ИМТ пациента превысил 95 перцентилей, (31,5 кг/м²; 97,7 перцентиль), что соответствовало понятию «ожирение». Поскольку пациент ранее уже наблюдался по поводу ожирения и имел соответствующую семейную историю, повышение ИМТ было расценено как рецидив ожирения, не связанный с проводимой терапией. С пациентом был проведен тренинг по питанию и физическим нагрузкам. Прогрессирования вторичных половых признаков на фоне лечения не было, но отмечалось увеличение объема яичек: клинически – до 8 мл, по данным УЗИ – до 5,8 и 5,87 мл (правое и левое соответственно). При УЗИ регистрировали нормальную структуру семенников, выявили сперматоцеле слева. Совместно с хирургом это было расценено как клинически незначимое явление, связь которого с препаратами представлялась сомнительной. Уровни гонадотропных гормонов оставались низкими: ЛГ – менее 0,2 мМЕ/мл, ФСГ – 0,72 мМЕ/мл. Концентрация общего тестостерона повысилась еще более (6,8 нг/мл) и находилась в средней трети нормального диапазона, в то время как уровень АМГ снизился до 7,45 нг/мл (рис. 1), что согласуется с известными наблюдениями об обратной корреляции сывороточных

Рисунок 1. Сывороточные концентрации тестостерона и АМГ на фоне лечения

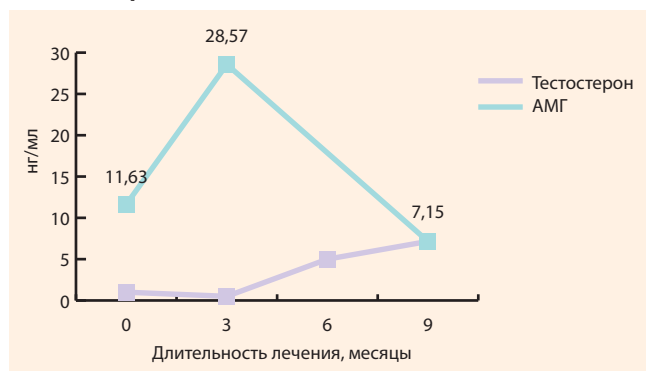


Рисунок 2. Уровень ингибина В в сыворотке крови на фоне лечения



АМГ и тестостерона в пубертате [16–18, 20]. Как следствие этих изменений, соотношение АМГ и общего тестостерона уменьшилось почти в 20 раз по сравнению с исходным и составило 1,096 (против 21,15 до начала терапии). Данные о ценности сывороточного АМГ и/или его отношении к тестостерону в плане фертильности противоречивы [17, 20]. С одной стороны, Massimo Alfano и соавт. называют уровень АМГ менее 4,62 нг/мл и/или соотношение АМГ к общему тестостерону менее 1,02 высокочувствительным маркером фертильности, доказанной методом тестикулярной микродиссекции, а с другой – L. Aksglaede и соавт. не обнаруживают взаимосвязи между концентрацией АМГ и качеством спермограммы.

Хотя уровень эстрадиола крови (76,13 пг/л) более чем вдвое превысил верхнюю границу нормы (31,87 пг/л), это не имело клинически значимых последствий (например, гинекомастии) и позволило не снижать дозу ХГ.

Концентрация ингибина В (39 пг/мл) оставалась прежней (рис. 2), что согласуется с мнением Чарльза Г.Д. Брука, Розалинд С. Браун о том, что у здоровых мальчиков ингибин В вскоре после начала пубертата повышается и достигает плато [21]. Уровень ГСПГ (16,6 нмоль/л) вновь регистрировался на нормальной отметке (10–57 нмоль/л), что, по мнению Ring J. и соавт., может быть дополнительным критерием будущей фертильности [22].

В настоящее время планируется продолжение терапии фоллитропином и ХГ в прежних дозах с контролем эффективности через двенадцать месяцев лечения согласно протоколу. Ожидается дальнейший рост тестикул, нормализация уровня ингибина В.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение рекомбинантного ФСГ в течение девяти месяцев в комбинированной терапии идиопатического гипогонадотропного гипогонадизма у 17-летнего юноши (леченного препаратами тестостерона в возрасте 14–16 лет и достигшего среднего роста и 4-й стадии полового развития по Таннер) способствовало инициации истинного пубертата. Увеличение объема тестикул и сывороточной концентрации ингибина В в совокупности со снижением соотношения АМГ и общего тестостерона могло косвенно свидетельствовать о будущем сперматогенезе. Клинически значимых нежелательных явлений в течение девяти месяцев терапии не было. Дальнейшее лечение и последующие наблюдения позволят сделать окончательные выводы.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Boehm U, Bouloux P-M, Dattani MT, de Roux N, Dodé C, Dunkel L, Dwyer AA, Giacobini P, et al. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism – pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, 2015, 11: 547–564.
- Райгородская Н.Ю. Мини-пубертат у здоровых мальчиков и мальчиков с репродуктивной патологией (обзор литературы). Сборник научных трудов НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского «Актуальные проблемы фундаментальной и клинической уронефрологии. 2015». Урология ID: 2015-06-1276-R-5310. / Raigorodskaya NYu. Mini pubertal in healthy boys and boys with reproductive pathology (literature review). Collection of research papers of the Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Urology of Razumovsky Saratov State Medical University. «Actual problems of fundamental and clinical urology. 2015». Urology ID: 2015-06-1276-R-5310.
- Han TS, Bouloux PM. What is the optimal therapy for young males with hypogonadotropic hypogonadism? *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010, 72: 731–7.
- Aydogan U, Aydogdu A, Akbulut H, Sonmez A, Yuksek S, Basaran Y, et al. Increased frequency of anxiety, depression, quality of life and sexual life in young hypogonadotropic hypogonadal males and impacts of testosterone replacement therapy on these conditions. *Endocr J*, 2012, 59: 1099–105.
- Bassil N, Alkaade S, Morley JE. The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review. *Ther Clin Risk Manag*, 2009, 5: 427–4.
- Majzoub A and Sabanegh E, Jr. Testosterone replacement in the infertile man. *Transl Androl Urol*, 2016 Dec, 5(6): 859–865.
- Shoskes JJ, Wilson MK, Spinner ML. Pharmacology of testosterone replacement therapy preparations. *Translation Andrology and Urology*, 2016, 5(6) 834-843.
- Dwyer AA, Sykiotis GP, Hayes FJ, Boepple PA, Lee H, Loughlin KR, et al. Trial of recombinant follicle-stimulating hormone pretreatment for GnRH-induced fertility in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98: E1790–5.
- Sato N, Hasegawa T, Hasegawa Y, Arisaka O, Ozono K, Amemiya S, Kikuchi T, Tanaka H, Harada S, Miyata I, Tanaka T. Treatment situation of male hypogonadotropic hypogonadism in pediatrics and proposal of testosterone and gonadotropins replacement therapy protocols. *Clin Pediatr Endocrinol*, 2015 Apr, 24(2):37-49.
- Drobac S, Rubin K, Rogol AD, Rosenfield RL. A workshop on pubertal hormone replacement options in the United States. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2006, 19: 55–64.
- Ramaswamy S, Weinbauer GF. Endocrine control of spermatogenesis: Role of FSH and LH/ testosterone. *Spermatogenesis*, 2014, 4(2):e996025.
- Valdes-Socin H, Salvi R, Daly AF, Gaillard RC, Quatresooz P, Tebeu P-M, et al. Hypogonadism in a Patient with a Mutation in the Luteinizing Hormone Beta-Subunit Gene. *Engl J Med*, 2004, 351: 2619-2625.
- Rohayem J, Hauffa BP, Zacharin M, Kliesch S, Zitzmann M, and the "German Adolescent Hypogonadotropic Hypogonadism Study Group". Testicular growth and spermatogenesis: new goals for pubertal hormone replacement in boys with hypogonadotropic hypogonadism? – a multicentre prospective study of hCG/rFSH treatment outcomes during adolescence. *Clinical Endocrinology*, 2016, 10: 1–13.
- Pendergast MK. Regulatory Agency Consideration of Pharmacogenomics. Volume: 233 issue: 12, page(s): 1498-1503 Article first published online: August 21, 2017, Issue published: December 1, 2008. <https://doi.org/10.3181/0806-S-207>.

15. Schulster M, Bernie AM, Ramasamy R. The role of estradiol in male reproductive function. *Asian J Androl*, 2016 May-Jun, 18(3): 435–440. doi: 10.4103/1008-682X.173932.
16. Aksglaede L, Sørensen K, Boas M, Mouritsen A, Hagen CP, Jensen RB, Petersen JH, Linneberg A, Andersson AM, Main KM, Skakkebaek NE, Juul A. Changes in anti-Müllerian hormone (AMH) throughout the life span: a population-based study of 1027 healthy males from birth (cord blood) to the age of 69 years. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010 Dec, 95(12):5357-64.
17. Aksglaede L, Olesen IA, Carlsen E, Petersen JH, Juul A, Jørgensen N. Serum concentration of anti-Müllerian hormone is not associated with semen quality. *Andrology*, 2018 Mar, 6(2): 286-292.
18. Chemes HE, Rey RA, Nistal M, Regadera J, Musse M, González-Peramato P, Serrano A. Physiological androgen insensitivity of the fetal, neonatal, and early infantile testis is explained by the ontogeny of the androgen receptor expression in Sertoli cells. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008 Nov, 93(11): 4408-12.
19. Rey RA, Musse M, Venara M, Chemes HE. Ontogeny of the androgen receptor expression in the fetal and postnatal testis: its relevance on Sertoli cell maturation and the onset of adult spermatogenesis. *Microsc Res Tech*, 2009 Nov, 72(11):787-95.
20. Alfano M, Ventimiglia E, Locatelli I, Capogrosso P, Cazzaniga W, Pederzoli F, Frego N, Matloob R, Saccà A, et al. Anti-Müllerian Hormone-to-Testosterone Ratio is Predictive of Positive Sperm Retrieval in Men with Idiopathic Non-Obstructive Azoospermia. *Scientific Reports*, 2017, 7: 17638.
21. Руководство по детской эндокринологии. Под ред. Чарльза Г.Д. Брука, Розалинд С. Браун: пер. с англ. Под ред. В.А. Петерковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 352 с. /Handbook of Clinical Pediatric Endocrinology. Ed. by Charles G. D. Brook, Rosalind S. Brown: Transl. from English. Ed. by V.A. Peterkova. M.: GEOTAR-Media, 2009.
22. Ring J, Welliver C, Parenteau M, Markwell S, Brannigan RE, Köhler TS. The Utility of Sex Hormone-Binding Globulin in Hypogonadism and Infertile Males. *J Urol*, 2017 May, 197(5): 1326-1331.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Скородок Юлия Леонидовна – ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, доцент кафедры фтизиопульмонологии и эндокринологии ФП и ДПО, старший научный сотрудник НИЛ детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Иоффе Ирина Юрьевна – заочный аспирант кафедры фтизиопульмонологии и эндокринологии ФП и ДПО ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, врач – детский эндокринолог

Нагорная Ирина Игоревна – ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, доцент кафедры, фтизиопульмонологии и эндокринологии ФП и ДПО, старший научный сотрудник НИЛ детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Никитина Ирина Леоровна – д.м.н., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, заведующая НИЛ детской эндокринологии, завкафедрой детских болезней

Рекомендован ВАК РФ

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

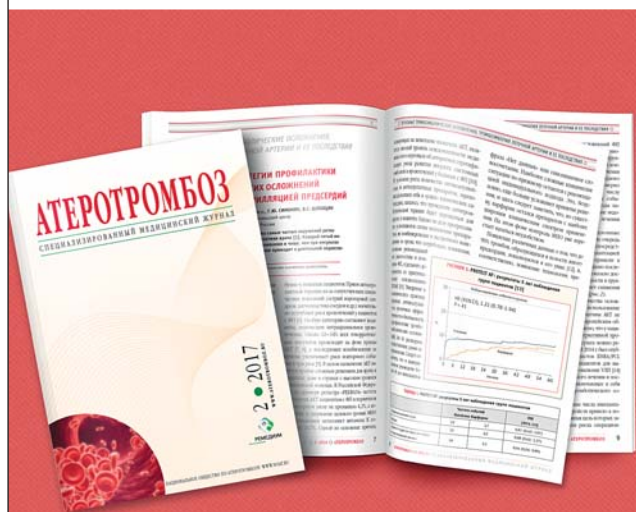
Журнал основан Национальным обществом по атеротромбозу (НОАТ) при поддержке Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ).



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.aterotromboz.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

В.Н. ПРОСТАКОВА, Н.Д. ЧЕРНОВА, С.В. ПЕРОВА, Е.Н. ЗАЙЦЕВА, С.И. АНИСИМОВА, А.Ю. МАШИГИНА, О.Д. МЕЩЕРЯКОВА, Ю.А. РАХАЕВА, Е.В. КОРЯКИНА

ФГБУ «Детский медицинский центр» Управления делами Президента РФ, Москва

ОПЫТ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ

СИНДРОМА БЛАНДА – УАЙТА – АГАРЛЕНДА В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Инфаркт миокарда и острый коронарный синдром у детей до настоящего времени относятся к редкой врожденной патологии. Однако, несмотря на редкость данного синдрома, практикующие врачи-педиатры, кардиологи должны иметь настоятельную потребность в отношении заболевания, чтобы избежать фатальных последствий несвоевременной диагностики. В статье отражены основные причины, патогенез, клиническая картина, тактика лечения и прогноз заболевания: по данным литературных источников российских и зарубежных авторов представлен клинический разбор случая раннего выявления синдрома Бланда – Уайта – Гарленда при плановом амбулаторном обследовании ребенка.

Ключевые слова: врожденный порок сердца, острый коронарный синдром, АОЛКА, эхокардиография, синдром Бланда – Уайта – Гарленда, коронарография.

V.N. PROSTAKOVA, N.D. CHERNOVA, S.V. PEROVA, E.N. ZAITSEVA, S.I. ANISIMOVA, A.YU. MASHIGINA, O.D. MESHCHERYAKOVA, YU.A. RAKHAEVA, E.V. KORYAKINA

Children's Medical Center of the Administration of the President of the Russian Federation

EXPERIENCE OF EARLY DIAGNOSING OF BLAND-WHITE-GARLAND SYNDROME IN PAEDIATRIC PRACTICE

Myocardial infarction and acute coronary syndrome in children is referred to as a rare congenital anomaly up to the present date. However, despite the rarity of this syndrome, practicing pediatricians, cardiologists should be cautious about the disease in order to avoid the fatal consequences of untimely diagnosis. The article describes the main causes, pathogenesis, clinical picture, treatment tactics and disease prognosis – according to the literature of Russian and foreign authors, and presents a clinical discussion of the case of early detection of the Bland-White-Garland syndrome during the planned outpatient examination of the child.

Keywords: congenital heart disease, acute coronary syndrome, ALCAPA, echocardiography, Bland-White-Garland syndrome, coronary catheterization.

До последнего времени инфаркт миокарда и острый коронарный синдром считали прерогативой клиники взрослых, у детей же данная патология относилась к разряду казуистики [1, 4, 6–8]. Педиатры практически не знакомы с причинами развития этой патологии у детей, что затрудняет своевременную диагностику заболевания.

Согласно определению, приведенному в руководстве Американской коллегии кардиологов, острый коронарный синдром (ОКС) – это любая группа клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать острый инфаркт миокарда (ИМ) или нестабильную стенокардию [5].

Причиной развития острого коронарного синдрома у детей является врожденная или приобретенная патология коронарных артерий (КА) [1, 6, 7]. Редкая встречаемость и отсутствие настороженности практикующих педиатров и кардиологов в отношении данной патологии порой приводят к фатальным последствиям для ребенка.

Наиболее частой причиной развития инфаркта миокарда у детей являются врожденные аномалии развития коронарных артерий. Аномалии КА встречаются нередко (0,3% от общего числа невыборочных аутопсий) – как в изолированном виде, так и в сочетании с врожденными пороками сердца (тетрада Фалло, транспозиция магист

тральных сосудов, единственный желудочек сердца, двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка, общий артериальный ствол, стеноз и коарктация аорты и др.) и представлены необычным числом сосудов, их устьев, расположением основных стволов. Высокая частота врожденных аномалий объясняется особенностями эмбрионального развития коронарной системы [3, 8, 9, 11]. Отличиями в развитии КА в сравнении с сосудистыми образованиями в любых других органах являются слияние проксимальных (из аортолегочного ствола) и дистальных (вторичные и третичные сосуды из миокардиальных синусов) артерий, а также зависимость роста сосуда от роста самого миокарда.

В свою очередь, среди врожденных аномалий развития КА наиболее частой является аномалия Бланда – Уайта – Гарленда (аномальное отхождение левой коронарной артерии от легочной артерии (АОЛКА от ЛА)), которая составляет от 0,5% в детской популяции до 2,3% во взрослой среди всех врожденных пороков [1, 2, 6].

Первые описания АОЛКА от ЛА принадлежат Н. Brooks (1885), М. Abbat (1908). В отечественной литературе этот порок впервые описан А.И. Абrikосовым в 1911 г. у 3-месячного ребенка. В 1933 г. E. Bland, P. White, S. Garland приводят классические клинико-электрокардиографические признаки порока, в связи с чем его называют теперь синдромом Бланда – Уайта – Гарленда.

ПАТОГЕНЕЗ

Вопросы гемодинамики при АОЛКА от ЛА до сих пор остаются спорными. Раньше считали, что единственным фактором, вызывающим ишемию миокарда, является снижение давления в ЛА после рождения, ведущее к снижению перфузионного давления в аномальной левой коронарной артерии. С помощью коронарографии показано, что кровь в левую КА поступает не из легочной артерии, а через межкоронарные анастомозы из правой КА, отходящей от аорты. Возникает левоправый сброс из области высокого давления (аорта, правая КА) в область более низкого давления (левая КА, ЛА). В связи с этим выживание больных с этой патологией определяет коллатеральный кровоток в миокарде к моменту рождения и в дальнейшем.

Соответственно, выделяют два основных типа порока: 1) «инфантильный», или «детский»; 2) взрослый [1, 4, 6]. У грудных детей анастомозы выражены слабо, у взрослых иногда весьма выражены. В этом случае система правой КА бывает расширенной, сосуды извитыми, иногда с аневризматическими участками. Система левой КА выглядит при этом тонкой, даже истонченной, а устье ее – очень узким. Нарушения гемодинамики определяются недостаточным снабжением миокарда артериальной кровью.

У всех больных обнаруживают фиброэластоз эндокарда различной степени. Во внутриутробном периоде давление и насыщение кислородом крови в аорте и легочном стволе одинаковые. Поэтому на этом этапе порок не сказывается на кровоснабжении миокарда. Вскоре после рождения давление в легочной артерии снижается и через 7–10 дней достигает обычных нормальных цифр для взрослого (25–30 мм рт. ст.). В результате уже через 2 недели после рождения ребенка миокард, снабжаемый левой (аномальной) КА, получает венозную кровь под низким давлением. Наступает резкое ухудшение в состоянии новорожденного, развивается тяжелая ишемия всей зоны миокарда, снабжаемой левой КА. Это первая фаза нарушения гемодинамики.

Причиной развития острого коронарного синдрома у детей является врожденная или приобретенная патология коронарных артерий. Редкая встречаемость и отсутствие настороженности практикующих педиатров и кардиологов в отношении данной патологии порой приводят к фатальным последствиям для ребенка

Если анастомозы между левой и правой КА отсутствуют, то больной погибает от обширного инфаркта левого желудочка (ЛЖ). Однако обычно имеются коллатерали. При «инфантильном» типе такое кровоснабжение оказывается явно недостаточным и тяжелая ишемия миокарда развивается через 6–8 недель после рождения. Наличие области ишемии, снабжаемой аномальным сосудом, обуславливает развитие обширного ИМ с

быстро прогрессирующей недостаточностью кровообращения и гибелью больного.

Развитие ИМ сопровождается нарушением систолической и диастолической функций сердца, ремоделированием ЛЖ. Пораженная инфарктом зона не участвует в сокращении сердца, что приводит к снижению сердечного выброса. При поражении 15% массы миокарда изменения ограничиваются снижением фракции выброса ЛЖ. При поражении 25% массы миокарда возникают начальные проявления острой сердечной недостаточности. Поражение более 40% массы миокарда приводит к развитию кардиогенного шока. Нарушение диастолической функции ЛЖ возникает в результате снижения растяжимости миокарда. Это ведет к увеличению конечного диастолического давления в ЛЖ. Ремоделирование ЛЖ заключается в двух патологических процессах – увеличении зоны некроза и компенсаторной дилатации полости ЛЖ. Некроз миокарда вызывает длительный болевой синдром. Снижение ударного и минутного объемов сердца сопровождается резким снижением кровоснабжения жизненно важных органов, что приводит к нарушению микроциркуляции, тканевой гипоксии и накоплению продуктов обмена.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

У большинства больных заболевание манифестирует в первые три месяца жизни, реже – во втором полугодии. Первыми признаками являются нарушение общего состояния, вялость, бледность кожных покровов, повышенная потливость, рвота, срыгивания, одышка, тахикардия, обмороки, кашель. У половины больных отмечаются приступы внезапного беспокойства с усилением одышки, бледности, часто во время или после кормления. В это время выражение лица ребенка страдальческое, появляются гримасы, как при сильной боли, он пронзительно кричит, пульс становится нитевидным. В этих случаях возможно наступление летального исхода. Иногда первыми симптомами при ОКС могут быть повышение температуры, одышка и диарея, возможно связанные с рефлекторным характером нарушений ЖКТ. Значительно реже ИМ протекает без болевого синдрома. У некоторых детей возможно развитие кардиогенного шока (холодная кожа бледно-серого цвета, покрытая липким потом, олигоанурия, нитевидный пульс, уменьшение пульсового давления менее 20–30 мм рт. ст., снижение систолического давления).

ДИАГНОСТИКА

Электрокардиография – используемый уже более 100 лет метод исследования по-прежнему является актуальным для диагностики нарушений ритма, проводимости и возбудимости сердечной мышцы. Несомненным достоинством метода является возможность оценки трофики миокарда, что особенно актуально у детей раннего возраста, в том числе и у недоношенных. Электрокардиографические признаки тяжелого гипоксически-ишемического поражения миокарда у новорожденных описаны

еще в 1992 г. (Towbin JA) и включают в себя широкий зубец Q; подъем сегмента ST; изменение формы желудочкового комплекса в отведениях V5-6; отрицательный зубец T в этих отведениях; удлинение интервала QT.

Эхокардиография, особенно в сочетании с доплерографией, является информативным визуализирующим методом, позволяющим непосредственно установить этиологический фактор (аномальное отхождение левой коронарной артерии, аневризму коронарной артерии, опухоли сердца), оценить сократительную способность миокарда, в некоторых случаях выявить региональные аномалии движения миокардиальной стенки, определить систолическую и диастолическую дисфункцию миокарда. Однако его использование может быть ограничено техническими параметрами.

Среди врожденных аномалий развития КА наиболее частой является аномалия Бланда – Уайта – Гарленда (аномальное отхождение левой коронарной артерии от легочной артерии), которая составляет от 0,5% в детской популяции до 2,3% во взрослой среди всех врожденных пороков

Наиболее точным методом диагностики является коронарография, которая в сочетании с мультиспиральной компьютерной томографией (МСКТ) позволяет точно визуализировать коронарные артерии и определить место их отхождения. Можно увидеть расширенную и разветвленную правую коронарную артерию, проследить распространение контрастного вещества по коллатералям и далее через левую коронарную артерию в легочную артерию.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

По данным литературы [1, 4, 6], тактика лечения детей с АОЛКА заключается в лечении СН, назначении препаратов, улучшающих обменные процессы в миокарде, анальгетиков.

Лечение детей с ИМ и коронарной недостаточностью до настоящего времени не разработано. Поэтому необходимо придерживаться принципов терапии, принятых у взрослых больных. В случаях острого инфаркта и приступов «angina pectoris» проводят лекарственную терапию острого периода: купирование боли, антикоагулянты и ацетилсалициловая кислота, разгрузка миокарда, предупреждение опасных аритмий. К сожалению, реваскуляризация миокарда (тромболизис, баллонная ангиопластика), активно применяемая у взрослых больных, у детей до настоящего времени не разработана.

Далее решается вопрос о хирургической коррекции порока [9, 10].

Для коррекции синдрома Бланда – Уайта – Гарленда предложено несколько типов операций: реимплантация левой коронарной артерии в аорту, шунтирование артерии, перевязка устья левой венечной артерии и др.

В наблюдениях Л.А. Бокерии с соавт., представивших результаты хирургического лечения 91 пациента с АОЛКА от ЛА, спектр хирургических вмешательств при данной патологии многообразен: прямая имплантация аномально отходящей КА в аорту была проведена у 53,8% больных, в 10,9% случаев был создан аортолегочный тоннель (операция Takeuchi). Операция простой перевязки аномально отходящей ЛКА осуществлена в 15,4% случаев, транспульмональное ушивание устья ЛКА – в 5,5% случаев, в 11% – выполнено аортокоронарное шунтирование (рис. 5). Послеоперационная летальность составила 27,9% [3]. В комплексном лечении больных ИМ важно также проведение восстановительной терапии.

Ю.М. Белозоров с соавт. [1] считают, что оперативное лечение недостаточно эффективно у детей до 2 лет из-за неадекватного количества межкоронарных анастомозов. Если больные переживают критический период жизни (1–2 года) на медикаментозном лечении, то затем их состояние стабилизируется. Дети старше 2 лет хорошо переносят перевязку левой КА. Прогноз порока без операции в большинстве случаев неблагоприятный. Почти $\frac{2}{3}$ больных без лечения умирают на 1-м году жизни, 12–15% доживают до старшего возраста, из них в дальнейшем половина умирает внезапно после физической нагрузки или психической травмы [1, 3, 6].

Таким образом, аномалии и болезни коронарных артерий – малоизученный раздел детской кардиологии, но несмотря на редкость ОКС, практические врачи должны о нем помнить. И мы надеемся, что представленный материал привлечет внимание к данной проблеме.

Проиллюстрировать актуальность данной патологии хотелось бы следующим клиническим случаем.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В нашей клинике с рождения наблюдается девочка с синдромом Бланда – Уайта – Гарленда. Наследственность ребенка отягощена:

- по материнской линии – миопия, хронический фарингит, артериальная гипертония;
- по отцовской линии – варикозное расширение вен, ишемическая болезнь сердца.

Анамнез: ребенок от II беременности, протекавшей на фоне приема дюфастона до 20 недель гестации, от II самопроизвольных срочных родов на 40-й неделе.

Вес при рождении 3560 г, длина 51 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов.

В роддоме привита – БЦЖ, гепатит В.

С рождения на грудном вскармливании.

На 8-е сутки жизни на фоне полного благополучия произошло ухудшение состояния ребенка: во время подмывания у девочки появились тотальный цианоз, дыхание и сердцебиение не прослеживалось, произошло угнетение сознания.

Бригадой СМП проводились реанимационные мероприятия, ребенок был доставлен в ОРИТН в тяжелом состоянии, где находилась в течение 14 дней.

Основной диагноз: P23.8 врожденная пневмония, вызванная другими возбудителями.

Сопутствующий диагноз: P28.8 другие уточненные респираторные состояния у новорожденного; P59.8 neonatalная желтуха неуточненная; P77 некротизирующий энтероколит у плода и новорожденного 1Б.

Проведено лечение (энтеральное питание, амписид, викасол, бифидумбактерин, инфузионная терапия). Выписана домой под наблюдение педиатра.

При обследовании в стационаре при проведении ЭхоКГ структурных и гемодинамических изменений не выявлено. Однако при обследовании в нашей клинике в возрасте 1 месяца на ЭхоКГ выявлено повышение эхогенности папиллярных мышц, гипокинезия задней стенки левого желудочка. Щелевидное открытое овальное окно (ООО). Аорто-легочная коллатераль.

На основании результатов исследований, анамнеза и клинической картины ребенок был направлен на консультацию в НЦ ССХ им. Бакулева, где была проведена аорто-коронарография. Выявлено anomalous отхождение левой коронарной артерии от легочного ствола. Выставлен диагноз «синдром Бланда – Уайта – Гарланда», и вскоре девочке была проведена операция – реимплантация левой коронарной артерии в восходящую аорту с

пластикой ствола легочной артерии аутоперикардальной заплатой, перевязка ОАП в условиях искусственного кровообращения, гипотермии и фармакоологической кардиоплегии.

Послеоперационный период осложненный (сердечная недостаточность, инфекция ВДП). 7 суток в ОРИТ, на ИВЛ 3 дня. В отделении на фоне проводимого лечения состояние ребенка улучшилось, проявления НК уменьшились, выписаны под наблюдение кардиолога.

В послеоперационном периоде ребенок находился под динамическим наблюдением в педиатрическом отделении ЦКБ.

Девочка по настоящее время находится под наблюдением педиатра, кардиолога. Хорошо прибавляет в весе, нервно-психическое развитие по возрасту. Отмечается темповая задержка моторного развития (невозможность проведения массажа, длительное ношение бандажа). ОРВИ после выписки не болела. Пищевой и лекарственной аллергии не наблюдалось. Имеет медотвод от профилактических прививок на 6 мес. Оформлена инвалидность.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Белозеров Ю.М. Инфаркт миокарда у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 1996, 3: 36-40. / Belozerov YuM. Myocardial infarction in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*, 1996, 3: 36-40.
- Беришвили И.И., Вахромеева М.Н., Кацитадзе З.Д. Anomalous отхождение левой коронарной артерии от легочной артерии. *Архив патологии*, 1998, 2: 35-39. / Berishvili II, Vakhromeeva MN, Katsitadze ZD. Anomalous divergence of left coronary artery from pulmonary artery. *Arkhiv Patologii*, 1998, 2: 35-39.
- Бокерия Л.А., Шаталов К.В., Подзолков В.П., Арнаутова И.В. Хирургическое лечение синдрома anomalous отхождения левой коронарной артерии от легочной артерии. Мат-лы Второй всероссийской конференции «Актуальные вопросы кардиологии раннего детского возраста». М., 2006. С. 48. / Bokeria LA, Shatalov KV, Podzolkov VP, Arnautova IV. Surgical treatment of the anomalous left coronary artery from the pulmonary artery syndrome. Materials of the Second All-Russian Conference Actual Issues of Cardiology of Early Childhood. M., 2006. P. 48.
- Волосовец А.П., Кривопустов С.П. Инсульт головного мозга и инфаркт миокарда у детей: современный взгляд на проблему. *Здоровье ребенка*, 2006, 2: 63-69. / Volosovets AP, Krivopustov SP. Stroke and myocardial infarction in children: modern view on the problem. *Zdorovye Rebenka*, 2006, 2: 63-69.
- Кубышкин В.Ф., Филин П.И., Ушаков А.В. и др. Острый коронарный синдром. Руководство для врачей и интернов. К.: СПД Коляда О.П., 2004. 40 с. / Kubyshekin VF, Filin PI, Ushakov AV. Acute coronary syndrome. A guide for doctors and interns. K.: SPD Kolyada OP, 2004. 40 p.
- Леонтьева И.В., Царегородцева Л.В., Белозеров Ю.М. и др. Инфаркт миокарда у детей: возможные причины, современные подходы к диагностике. *Педиатрия*, 2001, 1: 32-37. / Leontieva IV, Tsaregorodtseva LV, Belozerov YuM, et al. Myocardial infarction in children: possible causes, modern approaches to diagnosis. *Pediatrya*, 2001, 1: 32-37.
- Сухарева Г.Э., Трофимов В.В., Левченко Г.Д. Инфаркт миокарда у детей. *Таврический медико-биологический вестник*, 1999, 1-2: 58-61. / Sukhareva GE, Trofimov VV, Levchenko GD. Myocardial infarction in children. *Tavrichesky Mediko-Biologicheskyy Vestnik*, 1999, 1-2: 58-61.
- Сухарева Г.Э., Лагунова Н.В., Руденко Н.Н. Острый коронарный синдром как педиатрическая проблема. *Здоровье ребенка*, 2007 / Sukhareva GE, Lagunova NV, Rudenko NN. Acute coronary syndrome as a pediatric problem. *Zdorovye Rebenka*, 2007.
- Шарыкин А.С. Врожденные пороки сердца. Руководство для педиатров, кардиологов, неонатологов. М.: Изд-во «Теремок», 2005: 289-294. / Sharykin AS. Congenital heart diseases. A guide for pediatricians, cardiologists, neonatologists. Moscow: Teremok Publishing House, 2005: 289-294.
- Park MK, Troxler RG. Pediatric Cardiology for Practitioners. 4-th ed.: monography. London: Mosby, 2002: 192-193.
- Takeuchi S, Imamura H, Katsumoto K et al. New surgical method for repair of anomalous left coronary artery from pulmonary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1979, 89: 7-11.
- Tashiro T, Todo K, Haruta Y et al. Anomalous origin of left coronary artery from the pulmonary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1993, 106: 718-722.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Простакова Валентина Николаевна – замдиректора по медицинской части ФГБУ «Детский медицинский центр» УДП РФ
Чернова Наталья Дмитриевна – к.м.н., замдиректора по клинико-экспертной работе ФГБУ «Детский медицинский центр» УДП РФ
Перова Светлана Владимировна – заведующая 3-м педиатрическим отделением ФГБУ «Детский медицинский центр» УДП РФ
Зайцева Елена Николаевна – заведующая кардиологическим кабинетом ФГБУ «Детский медицинский центр» УДП РФ
Анисимова Светлана Игоревна – врач-педиатр ФГБУ «Детский медицинский центр» УДП РФ
Машигина Анна Юрьевна – завотделением функциональной диагностики, ФГБУ «Детский медицинский центр» УДП РФ
Мещерякова Оксана Дмитриевна – врач функциональной диагностики, ФГБУ «Детский медицинский центр» УДП РФ
Рахаева Юлия Анатольевна – врач функциональной диагностики, ФГБУ «Детский медицинский центр» УДП РФ
Корякина Елена Валентиновна – врач функциональной диагностики. ФГБУ «Детский медицинский центр» УДП РФ

И.В. СИЛУЯНОВА¹, Д.Ю. ОВСЯННИКОВ²¹ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России, Москва

ЖИЗНЬ И ПОДВИГ ЕВГЕНИЯ СЕРГЕЕВИЧА БОТКИНА

В 2018 г. исполняется 100 лет со дня гибели Евгения Сергеевича Боткина, который был последним лейб-медиком последнего российского императора Николая II и добровольно пошел на смерть вместе со своими пациентами. В статье рассматриваются основные этапы жизненного и профессионального пути Е.С. Боткина, оценивается его вклад в развитие отечественной медицины. Описывается его научная, педагогическая и общественная деятельность, представлены основные биографические данные. Отдельно охарактеризованы этические воззрения на долг врача, основу которых составляет принцип доминанты интересов пациента.

Ключевые слова: Евгений Сергеевич Боткин, биография, история медицины, Императорская военно-медицинская академия, биомедицинская этика.

Евгений Сергеевич Боткин родился 27 мая 1865 г. в Царском Селе (ныне г. Пушкин) в семье известного русского врача-терапевта Сергея Петровича Боткина, будучи его третьим сыном. Купеческий род Боткиных сыграл заметную роль в истории России [1]. Е.С. Боткин получил разностороннее домашнее образование, по примеру отца всю свою жизнь он любил музыку и литературу, привив эту любовь впоследствии и своим детям. Музыке Е.С. Боткин учился у основателя Могучей кучки М.А. Балакирева. Все в семье воспитывало детей: атмосфера труда, чрезвычайно важные занятия отца, его работа над подготовкой лекций и прием больных дома. После окончания гимназии в 1882 г. Евгений Сергеевич поступил на физико-математический факультет Санкт-Петербургского университета. Однако авторитет отца – основателя экспериментального направления отечественной терапевтической школы – и увлечение медициной оказались сильнее, и в 1883 г. он поступает в Императорскую военно-медицинскую академию (ИВМА).

После окончания с отличием ИВМА Е.С. Боткину, сыну знаменитого профессора, были открыты любые вакансии, однако первая его должность – врач-ассистент Мариинской больницы для бедных, работа в которой помогла ему приобрести колоссальный опыт лечащего врача. В Мариинской больнице Е.С. Боткин поочередно работает в терапевтических, изоляторном, хирургическом отделениях. В конце 1890 г. на собственные средства он уезжает за границу для знакомства с устройством берлинских больниц и работой ведущих европейских ученых-медиков, через три года возвращается к работе в Мариинской больнице в качестве сверхштатного ординатора. В 1891 г. Евгений Сергеевич женился на Ольге Владимировне Мануйловой, однако в 1910 г. она ушла из семьи, оставив на его руках четверых детей.

Одновременно с клинической практикой Е.С. Боткин занимался и научными исследованиями, основными направлениями которых были вопросы иммунологии, защитных свойств форменных элементов крови. Диссертацию на соискание степени доктора медицины



Евгений Сергеевич Боткин

«К вопросу о влиянии альбумоз и пептонов на некоторые функции животного организма», посвященную отцу, он защищает в ИВМА в 1893 г. Официальным оппонентом на защите был И.П. Павлов. С 1895 по 1897 г. Е.С. Боткин был в заграничной командировке в Германии, где по примеру отца стажировался в Гейдельбергском университете.

В 1897 г. Е.С. Боткин был избран приват-доцентом ИВМА, он проводил занятия со студентами по терапии в качестве заместителя проф. Ф.И. Пастернацкого и В.Н. Сиротина [2]. От этого этапа деятельности Е.С. Боткина остались две лекции: «Больные в больнице» и «Что значит «баловать» больных?», опубликованные в 1898 и 1903 гг. и недавно переизданные [3–5]. В данных лекциях, посвященных сбору анамнеза, вопросам врачебной этики, Боткин приводит примеры того, как надо разбирать каждый симптом болезни: «Никогда не обрывайте... больного, пусть он вам действительно все расскажет, с самого начала, как он понимает и настоящие, и предшествующие свои страдания, пусть расскажет о своих родных <...> ... вы должны руководить рассказом, должны направлять

его, вам нужно умение слушать. Умение слушать – это то драгоценное свойство, которое располагает к откровенности, которое заставляет чужих людей нести к вам свои заветные мечты и думы, которое заставляет их выкладывать перед вами свою душу. Вы спросите меня, как приобрести это умение? Для этого необходимо только одно условие: ваше сердечное участие к больному и искренний интерес к его рассказу. <...> Раз приобретенное вами доверие больных переходит в искреннюю привязанность к вам, когда они убеждаются в вашем неизменно сердечном к ним отношении. Когда вы входите в палату, вас встречает радостное и приветливое настроение, вы чувствуете в ней бодрый и ясный дух; он тотчас охватывает и вас, и вам поэтому легко его поддерживать. Эта бодрость духа в палате – драгоценное и сильное лекарство, которым вы нередко гораздо больше помогаете, чем микстурами и порошками. Только сердце для этого нужно, только искреннее сердечное участие к больному человеку... У нас еще непочатый край этого чувства – так не скупитесь же им, приучайтесь широкой рукой давать его тому, кому оно нужно, кому оно по праву принадлежит, и пойдемте все с любовью к больному человеку, чтобы вместе учиться, как ему быть полезными» [3].

В своих лекциях студентам Боткин настоятельно проводил мысль о необходимости сострадания пациенту, что характеризовало его собственное отношение к больным. Рассказывая о состоянии страдающего от болезни человека, он говорил: «А если он одинок?.. Если он находится в такой обстановке, в которой болезнь его не только не может пройти, но должна почти неминуемо осложниться? Если он лишен и воздуха, и света, и нужного питания? Что в таком случае делать врачу? Кто же, если не он, позаботится о больном... Но где же при такой безграничности врачебного дела еще возможность «баловать» больного? «Баловать больных!»... Кого же и баловать, казалось бы, как не больных, – так по-детски беспомощных и часто так по-детски милых? <...> Знакомство с душевным миром больного врачу не менее важно, чем представление об анатомических изменениях и нарушении физиологических функций тех или других клеточек его тела, и уж, конечно, не путем холодных, официальных допросов приобретает он его, а лишь в терпеливой, искренно участливой и дружеской беседе с больным, помощью самого сердечного к нему отношения. А как часто все физические недуги больного оказываются лишь последствием его душевных волнений и мук, которыми так богата наша земная жизнь и которые так плохо поддаются нашим микстурам и порошкам. Если такой больной с доверием прибегнет к врачу и как духовнику принесет ему все стоны своей души, – не больной, но либо не в меру чувствительной, либо не по силам затравленной, либо просто загнанной и забытой, – а врач, чтобы «не баловать» его, остановит его и, назначив лечение, отпустит, не даст ли он этим голодному камень вместо хлеба? Но добросовестный врач и не может так поступить: он, как истинный друг, выслушает пришедшего к нему, войдет во все мелочи бед его, поможет ему устранить их, поднимет дух его и поддержит тело его. Врач знает, что этим он не «балует» больного, а испол-

няет лишь священный долг свой». Эпиграфом к этой лекции Е.С. Боткин взял слова отца, С.П. Боткина, из Актовой речи в ИВМА 17 декабря 1886 г.: «Нравственное развитие врача-практика поможет ему сохранить то душевное равновесие, которое дает ему возможность исполнить священный долг перед ближним и перед родиной, что и будет обуславливать истинное счастье его жизни» [4].

Если отец Евгения Сергеевича, С.П. Боткин, рассматривал медицину как искусство [1], то его сын признавал за медициной большее, высшее предназначение, сродни священническому, – служение. Приведенные слова у Е.С. Боткина не расходились с делом, он проводит их в жизнь своим служением. Педагогическую деятельность Боткин совмещает с клинической работой врачом Свято-Троицкой общины сестер милосердия (с 1897 г.), главным врачом Санкт-Петербургской общины сестер милосердия в честь св. Георгия (с 1907 г.) [2]. Целью общины св. Георгия, как указывалось в очерке, посвященном ее 25-летию, было «твердой ногой стать против напора бедствий, преследующих человечество в виде жалких гигиенических условий нашего быта, ежедневных болезней, эпидемий» [6]. Главными пациентами общин являлись люди из беднейших слоев населения.

В 1904 г. начинается Русско-японская война. Евгений Сергеевич добровольно вступает в действующую армию. Занимая высокую должность заведующего медицинской частью Российского общества Красного Креста (РОКК) в Маньчжурской армии, он участвовал и в боях на передовых позициях, заменяя раненых фельдшеров. За личные храбрость и мужество Е.С. Боткин был награжден офицерскими боевыми орденами Св. Владимира 3-й и 2-й степени с мечами, Св. Анны 2-й степени, Св. Станислава 3-й степени, сербским орденом Св. Саввы 2-й степени [2]. Е.С. Боткин написал с фронта множество писем, из которых составила целая книга – «Свет и тени Русско-японской войны 1904–1905 гг.: Из писем к жене», опубликованная в 1908 г. и недавно также переизданная [5, 7]. Эта книга, созданная не просто военным врачом, но и талантливым писателем, – замечательное, точное, как диагноз, свидетельство о времени, событиях и современниках. В ней он так высказался о своем участии в войне: «Во время работы огня не замечаешь <...> За себя я не боялся: никогда еще не ощущал в такой мере силу своей веры. Я был совершенно убежден, что как ни велик риск, которому я подвергался, я не буду убит, если Бог того не пожелает». Главная коллизия книги – контраст между образцовой организацией военно-полевой медицины, служением раненому русскому «солдатику», как все время называет его автор, и неорганизованностью, отсутствием оперативного управления и руководства медицинской службой. Автор откровенно подчеркивает главную, с его точки зрения, причину военных поражений: «Я удручаюсь все более и более ходом нашей войны и не потому только, что мы столько проигрываем и столько теряем, но едва ли не больше потому, что целая масса наших бед есть только результат отсутствия у людей духовности, чувства долга, что мелкие личные расчеты ставятся выше понятия об Отчизне, выше Бога...» Здесь Евгений Сергеевич повторяет, как и во многом в жизни,

мысли своего отца, С.П. Боткина, который был участником Крымской войны, работая вместе с Н.И. Пироговым, в 1855 г. и позднее русско-турецкой войны (1877 г.) и мог наблюдать сходные проблемы [1, 8].

Книгу Боткина прочитала последняя российская императрица Александра Федоровна, увидев в нем не только врача, но и человека колоссальной культуры, недюжинного ума, великой души, высокого духа [2]. 13 апреля 1908 г. император Николай II подписал указ о назначении доктора Боткина лейб-медиком Высочайшего двора на место умершего в 1907 г. Г.И. Гирша [7]. Для царской семьи было особенно важно, чтобы в их самом близком окружении находились только надежные, верные люди, которые в том числе могли и хранить государственную тайну о болезни наследника престола. Е.С. Боткин продолжил традиции отца, бывшего лейб-медиком Александра II, первым русским врачом на этом посту [1, 8].

После нового назначения Евгений Сергеевич постоянно находился при семье императора, без выходных и отпусков. Семья Романовых много путешествовала. Как лейб-медик Боткин должен был всегда быть готовым к перемещениям, нередко узнавая про них накануне отъезда. Его отличал талант клинического мышления и чувство искренней любви к детям царской семьи, переболевших многими детскими инфекциями [9]. Однако главным пациентом Евгения Сергеевича, особенно в последние годы жизни, был царевич Алексей, страдавший гемофилией. При угрожающих жизни цесаревича состояниях доктор Боткин днями и ночами не отходил от постели больного мальчика, используя все доступные в то время медицинские средства и окружая его человеческой заботой. Ребенок чувствовал это искреннее отношение и писал ему в одном из писем по-французски: «Je vous aime de tout mon petit coeur» («Я Вас люблю всем своим маленьким сердцем») [2]. Доктор Боткин, этот сильный духом человек, мог всегда укрепить, поддержать, понять, своим сочувствием успокоить, вселить веру и надежду. Таким он был и с «солдатыком», и со студентами ИВМА, и со своими пациентами. Именно так он общался с больными, обучая и студентов, лечить и словом, и вниманием, как это хорошо видно из его лекций.

Во время Первой мировой войны лейб-медик Боткин помогал царской семье организовывать госпитали во дворцах – Зимнем в Петербурге, Екатерининском в Царском Селе, ежедневно консультируя в них раненых. В 1916 г. из-за громадного наплыва раненых в Екатерининском дворцовом госпитале будет катастрофически не хватать медицинского персонала, и 16-летняя дочь Боткина пойдет туда служить сестрой милосердия. Даже в своем доме в Царском Селе на Садовой улице, 4, Боткин организовал небольшой лазарет. Несмотря на загруженность врачебными делами и высокое положение при дворе, Е.С. Боткин являлся членом Военно-санитарного Ученого комитета при Императорской главной квартире, членом Главного управления РОКК. Отвечая за оперативную организацию помощи раненым во время Русско-японской и Первой мировой войн, он стал уникальным специалистом в разнообразных сферах медицины [9].

В феврале 1917 г. в России был совершен государственный переворот. Временным правительством было принято решение о направлении низложенной царской семьи в Тобольск. Приближенным бывшего императора было предложено покинуть семью. Е.С. Боткин принимает решение не покидать своих пациентов. На вопрос царя, как же он оставит своих детей, доктор ответил, что для него нет ничего выше, чем выполнение своего долга. В Тобольске, куда в сентябре 1917 г. прибыли его дети Татьяна и Глеб, Боткину было выделено две комнаты в доме купца Корнилова. В них он начал проводить прием больных из местного населения и солдат охраны. Об оказании Боткиным безвозмездной медицинской помощи жителям Тобольска и солдатам охраны позже его дочь Татьяна напишет в своих воспоминаниях: «Отец проводил прием пациентов, большей частью крестьян и мелких лавочников; потом он до ужина пропадал в городе, делая визиты на дому у других пациентов – лежачих. Он не пропускал ни одного дома, самого скромного и отдаленного». По ее словам, для Боткина «...клятва Гиппократ, симпатия к страдающему гемофилией, истекающему кровью Царевичу и верность своему Царю значили больше, чем собственная жизнь» [2].

В апреле 1918 г. доктор Боткин вызвался сопровождать царскую семью, все члены которой постоянно болели, в Екатеринбург. Иоганн Мейер, австрийский солдат, попавший в русский плен в годы Первой мировой войны и перешедший на сторону большевиков в Екатеринбурге, написал воспоминания «Как погибла царская семья». В книге он сообщает о сделанном большевиками предложении доктору Боткину оставить царскую семью и выбрать себе место работы, например, где-нибудь в московской клинике. Очевидно, Боткин знал о скорой казни. Знал и, имея возможность выбора, предпочел своему спасению верность присяге врача и данному царю обещанию. Вот как это описывает И. Мейер: «Видите ли, я дал царю честное слово оставаться при нем до тех пор, пока он жив. Для человека моего положения невозможно не сдержать такого слова. Я также не могу оставить наследника одного. Как могу я это совместить со своей совестью? Вы все должны это понять, – сказал врач» [10]. В это время Евгений Сергеевич сам был серьезно болен. Кроме приступов мочекаменной болезни, у него было осложнение (миокардит) после перенесенного тифа. Физические страдания усугублялись душевными. Один из его сыновей, Дмитрий, который вместе со своим братом Юрием с началом Первой мировой войны пошел на фронт, героически погиб в декабре 1914 г. Дети, приехавшие к нему в Тобольск, оставались в полной неизвестности. Но и в этих тяжелых обстоятельствах Боткин находил в себе силы укреплять царственных узников и их слуг [7]. По воспоминаниям учителя царских детей П. Жильяра, «число тех немногих людей, которых оставили при заключенных, быстро уменьшалось. По счастью, при них оставался доктор Боткин, преданность которого была изумительна, и несколько слуг испытанной верности... В эти мучительные дни присутствие доктора Боткина послужило большой поддержкой для узников; он окружил их своей заботой, служил посредником между ними и комиссарами и при-

ложил все усилия, чтобы защитить их от грубости стражи» [11]. Мотивами решения Е.С. Боткина остаться при царской семье были не только врачебный долг и любовь к ее членам, но и готовность к служению, глубокая сердечная вера, о чем свидетельствует его последнее недописанное письмо брату Александру, датированное 9 июля 1918 г., в котором, цитируя Евангелие, Боткин пишет: «Меня поддерживает убеждение, что «претерпевший до конца, тот спасется...» [2]. При внимательном анализе этого уникального документа, исповеди и одновременно завещания Боткина потомкам, становятся ясными основные этические принципы, которыми он руководствовался всю свою жизнь: 1) сочувствие и готовность к помощи человеку в болезни, даже вне своих формальных служебных обязанностей с полной отдачей своих сил; 2) оказание помощи в любых условиях без оправдания на те или иные обстоятельства; 3) справедливость; 4) уважение к коллегам; 5) бескорыстие и безвозмездное служение; 6) верность врачебному долгу и нравственная религиозная культура врача [12].

В ночь с 16 на 17 июля 1918 г. Е.С. Боткин был расстрелян в подвале дома инженера Н.Н. Ипатьева в Екатеринбурге вместе с царской семьей и еще тремя слугами: И.М. Харитоновым, А.Е. Труппом и А.С. Демидовой, 16 октября 2009 г. реабилитирован Генеральной прокуратурой Российской Федерации [2].

За несколько лет до гибели Е.С. Боткин получил титул потомственного дворянина. Для своего герба он выбрал девиз: «Верую, верностью, трудом». В этих словах сконцентрировались все жизненные идеалы и устремления доктора Боткина, причисленного в феврале 2016 г. Русской

православной церковью к лику святых-страстотерпцев [5]. Жизнь последнего лейб-медика последнего русского императора – требующий дальнейшего осмысления пример героического служения людям, верности моральным принципам медицинской профессии, в частности одному из них, известному как принцип доминанты интересов больного, приоритета пациента над личными интересами врача [13]. По словам академика РАН, профессора А.Г. Чучалина, «Евгений Сергеевич Боткин не сделал таких открытий, как Склифосовский или Аничков, не создал революционной теории, как Павлов и Сеченов, не проложил новых путей в медицине, как Пирогов или Бурденко. Но этот лейб-медик не просто личный врач императорской семьи, он – величайшее явление в нашей истории. Во-первых, Боткину одинаково дорог был любой человек, попадающий под его опеку, – и умирающий солдатик, и цесаревич, и императрица. Это основной принцип российской медицинской школы – служение больному человеку определяется не регалиями, чинами и статусом пациента, а долгом врача. Во-вторых, он единственный описал, как следует любить больного человека. Эта любовь заключается в открытом к пациенту сердце врача... Любовь к больному проявляется в том, как врач выстраивает диалог с ним... В-третьих, Боткин может служить примером в вопросах врачебной этики... Его глубокая, истинно православная вера и философия и определенные ими взгляды на взаимоотношения с детьми, коллегами и пациентами, на жизнь и смерть, на свое место в этой жизни, а главное, его смерть ставят Боткина на совершенно уникальное место в ряду русских врачей» [5].



ЛИТЕРАТУРА

- Егоров Б.Ф. Боткины. Преданья русского семейства. СПб.: Наука, 2004. 320 с. /Egorov BF. The Botkins. Traditions of the Russian family. SPb.: Science, 2004. 320 p.
- Царский лейб-медик. Жизнь и подвиг Евгения Боткина. Т.Е. Боткина. Воспоминания о Царской семье. Е.С. Боткин. Письма родным. Под ред. К.К. Мельник-Боткина, Е.К. Мельник. СПб.: Царское дело, 2010. 534 с. /The tsar's physician in ordinary. The life and exploits of Evgeny Botkin. T.E. Botkina. Memories of the royal family. E.S. Botkin. Letters to relatives. Edited by Melnik-Botkin KK, Miller EK. St. Petersburg: Tsarskoye Delo, 2010. 534 p.
- Боткин Е.С. Больные в больнице. Пульмонология. 2016. 26. 1: 116–120. Botkin ES. Patients in the hospital. *Pulmonology*. 2016. 26. 1. 116–120.
- Боткин Е.С. Что значит «баловать больных»? Пульмонология. 2016. 26. 6: 775–778. Botkin ES. What does it mean to indulge the patients? *Pulmonology*. 2016. 26. 6. 775–778.
- Страстотерпец врач Евгений. Доктор Е.С. Боткин. Сост.: Чучалин А.Г., прот. С. Филимонов. М.: Вече, 2018. 224 с. The passion-bearer doctor Eugene. Doctor E.S. Botkin. Compiled by: Chuchalin AG, prot. S. Filimonov. M.: Vechе, 2018. 224 p.
- Общины сестер милосердия св. Георгия в Санкт-Петербурге за двадцатипятилетие (1870–1895). СПб., 1895. 2. /Historical essay of the St. George Sisters of Mercy Community in St. Petersburg over twenty five years (1870–1895). St. Petersburg, 1895. 2.
- Ковалевская О.Т. С Царем и за Царя. Мученический венец Царских слуг. М.: Русский Хронограф, 2008. 416 с. /Kovalevskaya OT. With the Tzar and for the Tzar. The martyr's crown of tsar's servants. M.: Russkiy Chronograph, 2008. 416 p.
- Лазебник Л.Б., Востриков Г.П., Дроздов В.Н. Доктор Сергей Петрович Боткин. М.: Анахарсис, 2003. 72 с. /Lazebnik LB, Vostrikov GP, Drozdov VN. Dr. Sergei Petrovich Botkin. M.: Anakharsis, 2003. 72 p.
- Соколов А.Р., Девятков С.В., Жилев В.И., Зимин И.В., Кузькин Б.П., Миронов С.П., Онищенко Г.Г., Степанов В.А. Медицина и Императорская власть в России. Здоровье Императорской семьи и медицинское обеспечение первых лиц России в XIX – начале XX вв. Под ред. Г.Г. Онищенко. М.: Медиа Пресс, 2008. 328 с. /Sokolov AR, Devyatov SV, Zhilyaev VI, Zimin IV, Kuzkin BP, Mironov SP, Onishchenko GG, Stepanov VA. Medicine and Imperial power in Russia. The health of the imperial family and medical support of the first persons of Russia in the 19th – early 20th centuries. Edited by Onishchenko GG. M.: Media Press, 2008. 328 p.
- Как погибла Царская семья. Свидетельство очевидца И.П. Мейера. Пер. с нем. М.: Товарищество «Возрождение», 1990. 34 с. /How the imperial family died. The eye witness' account of I.P. Meyer. Translation from Geman. Moscow: Partnership Vozrozhdenie, 1990. 34 p.
- Жильяр П. Император Николай II и Его Семья. Л.: Наука, 1990. 285 с. /Gilliard P. Emperor Nicholas II and His Family. L.: Nauka, 1990. 285 p.
- Чучалин А.Г., Силуанова И.В. Врачебная этика в истории медицины. Феномен «святых врачей»: исторический образ Е.С. Боткина. *История медицины*. 2017. 4. 3: 317–322. /Chuchalin AG, Siluyanov IV. Medical ethics in the history of medicine. The phenomenon of holy doctors: the historical image of E.S. Botkin. *History of Medicine*. 2017. 4. 3. 317–322.
- Силуанова И.В. Биомедицинская этика: учебник и практикум для академического бакалавриата. М.: Юрайт, 2016. 312 с. /Siluyanov IV. Biomedical ethics: a textbook and workshop for academic baccalaureate. M.: Yurayt, 2016. 312 p.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Силуанова Ирина Васильевна – доктор философских наук, профессор, завкафедрой, кафедра биоэтики ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава Российской Федерации, Москва.

Овсянников Дмитрий Юрьевич – доктор медицинских наук, завкафедрой, кафедра педиатрии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки Российской Федерации, Москва.

С.В. МАЛЬЦЕВ, Л.З. САФИНА

Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

ВЫДАЮЩИЙСЯ ДЕЯТЕЛЬ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ПЕДИАТРИИ Е.М. ЛЕПСКИЙ

(К 140-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

Ефим Моисеевич Лепский – выдающийся казанский ученый, заслуженный деятель науки РСФСР. Им и его учениками выполнены многочисленные работы в области витаминологии, инфекционных болезней, аллергологии и иммунологии, предприняты усилия по организации службы материнства и детства в послереволюционные, довоенные и послевоенные годы. Подчеркнута роль Е.М. Лепского не только в становлении казанской педиатрической школы, но и в развитии отечественной педиатрии.

12 апреля 2019 года исполнится 140 лет со дня рождения Ефима Моисеевича Лепского (1879–1955), выдающегося казанского ученого, педиатра, заслуженного деятеля науки РСФСР, заведующего кафедрой педиатрии Казанского государственного медицинского института и Казанского ГИДУВа им. В.И. Ленина, профессора, доктора медицинских наук, одного из основоположников советской витаминологии.

Е.М. Лепский родился в местечке Златополе на Украине в 1879 году в семье часового мастера. Окончив с золотой медалью местную гимназию, он в 1899 году поступил на медицинский факультет Киевского университета. Однако в 1902 году ему, как участнику студенческой забастовки и демонстрации против реакционных мероприятий царского правительства, пришлось эмигрировать в Германию. В 1905 году Е.М. Лепский окончил медицинский факультет Берлинского университета. В последний год пребывания в Берлине, работая в детской клинике проф. Гейбнера, написал диссертацию о лечении рахита.

По возвращении на родину Е.М. Лепский успешно сдает в 1906 году государственные экзамены при Казанском университете, и его оставляют ординатором на



**Лепский Ефим Моисеевич
(12.04.1879 – 03.03.1955)**

кафедре детских болезней, руководимой проф. П.М. Аргутиным. Е.М. Лепский интересуется проблемами иммунологии и аллергии и за время обучения в ординатуре выполняет исследования «О серодиагностике по способу связывания комплемента» («Казанский медицинский журнал», 1908) и «О роли стрептококка при скарлатине» («Педиатрия», 1908). После окончания ординатуры Е.М. Лепский по представлению профессора П.М. Аргутина был избран ассистентом кафедры детских болезней, однако попечитель учебного округа не утвердил это решение ученого совета, и он был вынужден, по его собственному выражению, «невольно стать вольнопрактикующим врачом».

Продолжая работать в детской клинике нештатным врачом, Е.М. Лепский одновременно работал на кафедре патологической анатомии, где под руководством профессора Ф.Я. Чистовича выполнял докторскую диссертацию на тему «О связи эозинофилии с анафилаксией и о роли эозинофилов». В 1915 году он успешно защитил докторскую диссертацию на ученом совете Казанского университета.

В этом большом труде Е.М. Лепский представил экспериментальные доказательства возможности вызвать у животных эозинофилию в результате поступления в плаз-



Бывший особняк купца Оконишникова, где в 1919 году была размещена детская больница (архив Р. Ахунова)

му чужеродного белка, независимо от того, сопровождается это анафилаксией или нет. В своей диссертации Е.М. Лепский высказал мысль о том, что вследствие патологических процессов белки крови и различных тканей организма могут приобрести чужеродные для организма свойства, что соответствует представлению об эндоаллергенах. Исходя из этих же концепций, он трактовал проявления экссудативного диатеза, часто сопровождающегося эозинофилией, как реакцию детского организма на поступление в плазму крови чужеродного белка или продуктов обмена клеток.

Большой клинический интерес представляет также проведенное Е.М. Лепским экспериментальное изучение идиосинкразии к коровьему молоку. Он доказал возможность сенсibilизации к коровьему молоку экспериментальных животных (морских свинок и щенят) энтеральным путем и вызывал у них анафилаксию при повторном введении молока. Он также показал, что для успеха этого эксперимента имеет значение большая белковая перегрузка организма или кишечное расстройство. Диссертация Е.М. Лепского не утратила своего значения до настоящего времени и цитируется в современных работах.

Е.М. Лепский принадлежал к числу передовых представителей отечественной педиатрии (А.А. Кисель, В.И. Молчанов, Г.Н. Сперанский, Н.Ф. Альтгаузен и др.), которые не могли оставаться посторонними наблюдателями высокой детской смертности в дореволюционные годы. В Казанской губернии в 1913 году из 1000 родившихся не доживало до 1 года 340 детей, в фабричных районах г. Казани умирало 40 детей из ста в возрасте до 1 года и 57 из ста – в возрасте до 5 лет. В это время Е.М. Лепский стоит у истоков организации охраны здоровья детей в Казани. Он входит в состав правления Казанского общества борьбы с детской смертностью, общества под названием «Капля молока», при двух родильных приютах проводит консультативные приемы матерей по вопросам вскармливания и ухода за детьми (прообраз детской консультации), проводит консультативные при-

емы в яслях фабричных районов. По его инициативе в 1912 году была организована летняя колония для «слабогрудых» школьников – первое в Казани детское учреждение оздоровительного характера. И уже в 1913 году на заседании Педагогического общества при Казанском университете он доложил о своем опыте работы в летней колонии для «слабогрудых» детей в селе Тогашеве, которая была организована Лигой по борьбе с туберкулезом. В феврале 1917 года он взял на себя также обязанности врача Сиротского дома для подкидышей с люлечным отделением. К этому времени за 10 лет через отделение прошли 6030 детей, из них больше половины – 3972 – умерли, 2099 малышей были калеки, слепые, с тяжелыми нервно-психическими заболеваниями. Со свойственным ему увлечением и энергией Е.М. Лепский взялся за реорганизацию работы отделения и уже осенью 1917 года доложил Земской управе о реализации ряда мероприятий для улучшения положения в Сиротском доме.

После Октябрьской революции Е.М. Лепский принял активное участие в организации системы Охраны Материнства и Младенчества в Казанской губернии: с 1919 по 1921 г. возглавлял подраздел губздравицы, по его инициативе были открыты Дом младенца, женская и детская консультации, молочная кухня. Он был активным членом Казанского общества по борьбе с детской смертностью, возглавлявшегося приват-доцентом В.К. Меньшиковым. Е.М. Лепский проводил бесплатные приемы в детской консультации, выступал с лекциями по вскармливанию и уходу за детьми раннего возраста, агитировал за организацию на общественных началах летних колоний для школьников, вел бесплатный прием детей в туберкулезном диспансере.

После октябрьских событий открылись реальные возможности в борьбе за здоровье детей и Е.М. Лепский активно включился в работу по охране материнства и младенчества. В 1919 году Казанский губздрав поручил Е.М. Лепскому организовать детскую больницу и предоставил для нее одно из красивейших зданий Казани – бывший особняк купца Оконишникова на ул. Комлева.

Со свойственной ему энергией Ефим Моисеевич горячо взялся за выполнение этого поручения. Время было трудное: еще не закончилась Гражданская война и шли бои на польском фронте, в стране царил разрыв, испытывалась нужда буквально во всем, не хватало подготовленных медицинских кадров.

В 20-х годах Советская Россия переживала тяжелый продовольственный кризис, еще более усугубившийся в связи с голодом 1921–1923 гг. Профессорско-преподавательский состав высших учебных заведений принадлежал к третьей пайковой категории, которая снабжалась по остаточному принципу после рабочих и советских служащих. Выдача и без того скудной зарплаты (в 1921–1922 гг. зарплата профессора была в 3–4 раза ниже зарплаты дворника) задерживалась месяцами.

Но вскоре пришла помощь: Наркомздрав РСФСР принял решение развернуть на базе этой больницы детскую клинику Клинического института, и из Москвы



Казанский ГИДУВ им. В.И. Ленина – 20-е годы XX века

стали поступать денежные средства, оборудование, белье, инвентарь, лабораторное имущество. Упорным трудом Е.М. Лепского и его сотрудников в 1920 году детская больница была открыта, и следующие 30 лет он был ее бессменным директором. Больница вошла в состав открытого в 1920 году Клинического института (Казанского ГИДУВа им. В.И. Ульянова-Ленина), в котором Е.М. Лепский организовал кафедру детских болезней и возглавлял ее более 30 лет (1921–1953) [3].

Больница оборудовалась и оснащалась с учетом всех требований медицинской науки: палаты для детей грудного возраста имели боксы, в отдельном помещении был устроен изолятор. В соседнем здании разместились амбулатория и консультация для матерей. При больнице была открыта молочная кухня, обслуживавшая нужды клиники, а также детей, посещавших консультацию. Вскоре были организованы хорошо оборудованные клиническая, биохимическая, бактериологическая лаборатории.

Структура заболеваний больных детей была впечатляющая: тяжелые желудочно-кишечные заболевания, пневмония, дистрофия, туберкулез, малярия, тиф, холера, менингит, полиомиелит и др., летальность составляла 17,2%.

К 1924 году оснащение лабораторий было доведено до уровня, позволяющего вести в клинике не только

преподавательскую, но и научно-исследовательскую работу.

В 1924 году Е.М. Лепскому присваивается звание профессора, а на следующий год он выезжает в командировку во Францию и Англию для ознакомления с учреждениями по охране здоровья детей и борьбы с детским туберкулезом.

Расширение сети учреждений охраны материнства и младенчества в СССР потребовало увеличения подготовки квалифицированных кадров детских врачей. Советское правительство в 1930 году принимает решение об открытии в ряде медицинских институтов, в том числе и Казанском, факультетов охраны материнства и младенчества. Во исполнение директивы правительства и в целях ускорения подготовки педиатрических кадров в декабре 1932 г. на лечебном факультете Казанского медицинского института выделяется группа из 25 студентов в так называемое отделение охраны материнства и младенчества, которое в 1933 году переименовывается в педиатрический факультет. Первым деканом, а по существу основателем факультета стал Е.М. Лепский. Из-за отсутствия клинической базы по его предложению и с согласия руко-



Лекция проф. Е.М. Лепского



Фотографии детей г. Казани в 1921 г. (из архива РТ)





Клинический разбор больного проф. Е.М. Лепским

водства Казанского ГИДУВа для подготовки врачей-педиатров используется детская клиника Института усовершенствования врачей. Под руководством Е.М. Лепского создается специальная кафедра детских болезней педиатрического факультета. Возглавляя педиатрический факультет, Е.М. Лепский уделял большое внимание учебно-методической работе. Неоднократно выступал на страницах медицинской печати с рядом предложений по улучшению подготовки детских врачей.

По мнению Е.М. Лепского, «...преподавание для врачей принципиально отличается от лекций и занятий для студентов. Программа циклов, длительность и методика преподавания на циклах для врачей, специализация это или усовершенствование, должны быть различны, но необходимо охватывать вопросы диететики здорового и больного ребенка, детских инфекций, туберкулеза, организации здравоохранения, элементов хирургических знаний». Его ученики и последователи неуклонно выполняли эти убеждения.

Е.М. Лепский стал не только первым деканом педиатрического факультета, открытого в 1932 г. в Казанском мединституте, но и в течение многих лет успешно возглавлял кафедры педиатрии Казанского медицинского института и Казанского ГИДУВа, заложив методологические основы последипломного образования врачей. Учебный процесс на кафедре был начат в 1921 году, когда Е.М. Лепский начал чтение лекций для практических врачей, уделяя особое внимание детскому туберкулезу, а также расстройствам питания и вскармливанию детей раннего возраста. С 1926 года организованы специальные 4-месячные курсы для специализации врачей по педиатрии.

Научно-исследовательская деятельность профессора Е.М. Лепского была посвящена изучению острых проблем детского здоровья того времени и борьбе с такими заболеваниями, как расстройства питания, дифтерия, детский туберкулез, авитаминозы, рахит, а также организационным вопросам охраны материнства и младенчества. В те годы смертность детей до 5 лет достигала 570 на 1000.

Так, во время голода в Поволжье (1921–1922 гг.) наблюдались массовые заболевания скорбутом среди

детей, и проф. Е.М. Лепский с сотрудниками изучал эту болезнь и влияние на нее витамина С. В те же года у детей часто отмечались «безбелковые» (гипопротеинемические) отеки, что послужило основанием для изучения причин, клинических проявлений и роли питания для их профилактики и лечения. Вследствие увеличения после войны и голода числа туберкулезных заболеваний среди взрослых проф. Е.М. Лепским было организовано обследование детей раннего возраста на зараженность туберкулезом и их лечение, включая методы специфической терапии.

Особое место среди исследований Е.М. Лепского по клинической витаминологии занимают работы, посвященные рахиту (рис. 5). Как один из зачинателей советской витаминологии Е.М. Лепский в 1927 году командировался Наркомздравом РСФСР в Гейдельберг (Германия) для работы в клинике профессоров Моро и Ёрги над проблемой экспериментального рахита и другими вопросами витаминологии. Глубокие исследования по проблеме рахита сделали клинику Е.М. Лепского одним из ведущих научных центров по исследованию этой проблемы в СССР.

В 1941 году была издана монография Е.М. Лепского «Рахит и тетания рахитиков», где представлена его классификация рахита у детей.

Классификация рахита (Е.М. Лепский, 1941)

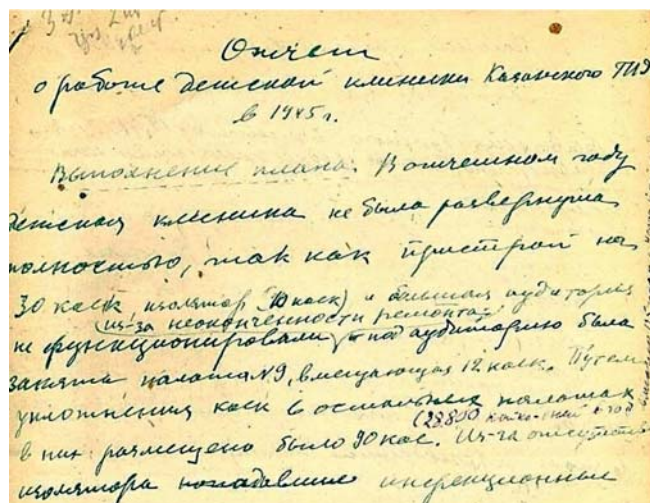
- По этиологии:
 - первичный, или экзогенный, рахит;
 - вторичный, или эндогенный, рахит (почечный, кишечный и др.).
- По стадии болезни:
 - начинающийся, цветущий, затихающий, заканчивающийся, рецидивирующий.
- По возрасту больного:
 - врожденный (встречается очень редко),
 - рахит грудного и раннего возраста (наиболее часто встречающаяся форма),
 - поздний (редкая форма).

В 1945 году эта монография вышла во втором, дополненном издании.

Е.М. Лепский установил, что благоприятное действие женского молока на детей, в смысле защиты их от тяжелых форм рахита, зависит не от антирахитического вита-



Фотографии детей с рахитом из архива Е.М. Лепского



Фрагмент отчета проф. Е.М. Лепского о работе клиники в 1945 г.

мина, а от благоприятного соотношения ионов в нем, содействующего всасыванию и удержанию кальция и фосфора.

Многочисленные заболевания малярией среди детей грудного возраста послужили основанием для выяснения эпидемиологии и клиники малярии у грудных детей, немало сил положено выяснению при помощи реакции Schick'a восприимчивости детей к дифтерии и при помощи смеси токсина с антитоксином активной иммунизации (обследовано несколько сотен детей). Наблюдавшиеся в клинике наиболее поучительные случаи демонстрировались сотрудниками клиники в научных собраниях врачей института.

В тяжелые годы Великой Отечественной войны сотрудники кафедры и клиники вместе со всем народом переносили суровые испытания. В архиве кафедры сохранились документы тех лет. Под палаты были заняты учебные комнаты и кабинет директора клиники. Отчет Е.М. Лепского, написанный на оберточной бумаге, дает представление о том, как работала кафедра и клиника в годы войны. В клинике в эти годы пролечилось 2273 ребенка, из них 64,6% – дети до 3 лет. В структуре заболеваний более 30% были дети с тяжелыми желудочно-кишечными заболеваниями, 21,3% – с пневмонией, а также дистрофией, туберкулезом, малярией, тифами, менингитом, полиомиелитом и др.

В тяжелые для страны послевоенные годы Е.М. Лепский имел мужество и необыкновенную силу убеждения, используя скромные ресурсы послевоенного времени, заставить тогдашние власти города сделать пристройку к детской клинике и открыть отделение для ранорожденных (недоношенных) детей. Открытие отделения состоялось 8 марта 1947 года и было приурочено к Международному женскому дню.

Научно-исследовательская деятельность проф. Е.М. Лепского была весьма плодотворной. Он одним из первых педиатров в нашей стране обратил внимание на стертые формы витаминной недостаточности у детей, клиника которых была мало известна широкому кругу

врачей, – дефицит витамина С, никотиновой кислоты. В работах Е.М. Лепского и его учеников показана частота так называемых эндогенных гиповитаминозов (при туберкулезе, малярии, ревматизме, расстройствах пищеварения и питания). Результаты этих исследований публиковались в журналах, сборниках и были обобщены в монографиях.

Профессором Е.М. Лепским написано 108 научных работ, в том числе 10 монографий, посвященных актуальным проблемам педиатрии. Он считается одним из основоположников советской витаминологии, автором классических монографий: «Рахит и тетания рахитиков» (2 издания: 1941 г., 1945 г.), «Авитаминозы и гиповитаминозы» (2 издания в соавторстве с Р.И. Лепской: 1944 г., 1948 г.), «Гиповитаминозы в детском возрасте» (1953).

Е.М. Лепский – один из основателей казанской педиатрической школы. Им были подготовлены 5 докторов медицинских наук (Ю.В. Макаров, Б.С. Гинзбург, М.Н. Небытова-Лукьянчикова, Г.А. Хаин-Макарова, К.А. Святкина) и 14 кандидатов медицинских наук.

Особое место среди исследований Е.М. Лепского по клинической витаминологии занимают работы, посвященные изучению минерального, и прежде всего фосфорно-кальциевого, обмена у детей. Под руководством Е.М. Лепского проведены исследования по изучению состояния скелетного роста при дефиците питания (Г.А. Хаин-Макарова), роли парашитовидных желез при рахите, в частности нарушение реабсорбции фосфатов в почечных канальцах при гиперпаратиреозе (К.А. Святкина). Глубокие исследования по проблеме рахита сделали клинику Е.М. Лепского одним из ведущих научных центров по исследованию этой проблемы в СССР.

Е.М. Лепский принял деятельное участие в работе Всесоюзной проблемной комиссии по рахиту при Министерстве здравоохранения СССР. Как видный клиницист-витаминолог, он поддерживал постоянную связь с Витаминным научно-исследовательским институтом, с работниками пищевой витаминной промышленности. В 1941 году он был назначен членом Всесоюзного витаминного комитета.

Большую научно-педагогическую и лечебную работу он сочетал с активной общественной деятельностью: избирался депутатом Казанского городского совета депутатов трудящихся, в 1928 году был избран заместителем председателя, а в 1945 году – председателем Казанского общества детских врачей. Е.М. Лепский неоднократно выступал с программными докладами на всероссийских съездах детских врачей, был редактором «Казанского медицинского журнала» (1939–1941 гг.), редактором Большой медицинской энциклопедии по разделу «Педиатрия».

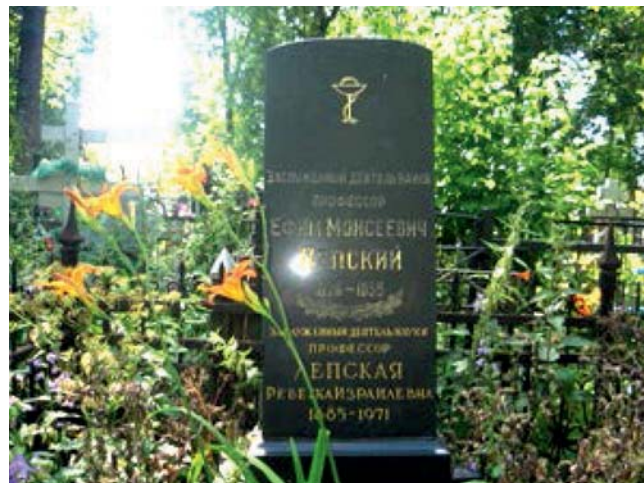
Заслуги Е.М. Лепского в деле развития отечественной педиатрии высоко оценены. В 1935 году ему присвоено звание заслуженного деятеля науки РСФСР. В 1967 году Совет Министров РСФСР присвоил имя Е.М. Лепского детской клинике Казанского ГИДУВа.

Профессор Е.М. Лепский был человеком широкой души, всегда благожелательным и деликатным в общении

с людьми. Врачи, проходя в клинике профессора Е.М. Лепского прекрасную школу, не только знакомились с новыми методами диагностики и лечения, но и учились гуманизму и бескорыстному служению людям. Е.М. Лепский был глубоко и разносторонне образованным ученым, обладал широкой эрудицией не только по медицине, но и смежным наукам – биохимии, биологии, хорошо знал немецкий, английский, французский языки, был прекрасно осведомлен о состоянии мировой науки, имел обширную библиотеку.

На августовской сессии ВАСХНИЛ (1948 г.) генетика была объявлена лженаукой, последовал полный запрет на преподавание «формальной генетики» и прекращение всех исследований в духе этого «реакционного учения». Пострадали сотни выдающихся ученых, в том числе и проф. Е.М. Лепский, опубликовавший в 1932 году статью «Раса и быт в этиологии рахита». В 1950 году проф. Е.М. Лепского отлучают от клиники и кафедры. Но он жил при клинике и жил этой клиникой до последнего дня своей жизни.

Е.М. Лепский (1879–1955) вошел в историю как один из крупнейших российских педиатров, сформировавших одну из ведущих научных педиатрических школ страны, внесший большой вклад в развитие отечественной педиатрической науки и практики. Как ученый, педагог, врач, общественный деятель, Ефим Моисеевич Лепский является гордостью отечественной педиатрической науки. Судьба профессора была драматична, но прекрасна, как у



Могила проф. Е.М. Лепского и его супруги проф. Р.И. Лепской на Арском кладбище в Казани

многих интеллигентов той поры. Вопреки всему, в памяти потомков он останется выдающимся ученым, врачом, гражданином, оставившим после себя сотни учеников и последователей.

Традиции педиатрической школы Е.М. Лепского бережно сохраняются и продолжают, а история педиатрических кафедр Казанского ГИДУВа и Казанского медицинского университета неразрывно связана с именем профессора Е.М. Лепского.



ЛИТЕРАТУРА

1. Макаров Ю.В., Макарова Г.А. Профессор Ефим Моисеевич Лепский. Казань, 1973, с.77 / Makarov Yu.V., Makarova G.A. Professor Efim Moiseevich Lepsky, Kazan, 1973, p. 77.
2. Макаров Ю.В., Макаров Г.А., Еникеева Р.И. К истории становления педиатрической службы в г. Казани Профессор Ефим Моисеевич Лепский. 1879-1955. / Makarov Yu.V., Makarov G.A., Enikeeva R.I. To history of paediatric services in Kazan Professor Yefim Lepsky. 1879-1955.
3. Д-р Элштейн Т.Д. VADEMECUM врача-слушателя по ГИДУВУ имени В.И. Ленина в Казани под редакцией проф. Р.А. Лурия, 1929-1930 уч. год, с. 23 / Dr. Epstein Etc. VADEMECUM doctor-listener of GIDUV in Kazan, edited by Prof. R.A. Lorie, 1929-1930, p. 23.
4. Альбицкий В.Ю., Гурьева М.Э., Амиров Н.Х. и др. Биографический словарь. «Казанский государственный медицинский университет (1804–2004 гг.): Заведующие кафедрами и профессора: Под ред. В.Ю.Альбицкого, Н.Х. Амирова. Казань: Магариф, 2004. 472 с. / Biographical Dictionary/Vladimir Albickij, M.e. Guryleva, N. Amirov, etc. Kazan State Medical University (1804-2004): heads of departments and professors: ed. Albickogo V.yu., N. Amirov. Kazan: Magarif, 2004. p. 472.
5. Государственный институт для усовершенствования врачей имени В.И. Ленина в г. Казани, 1920-1925. Под ред. директора института проф. Р. Лурия, проф. Е.М. Лепского, проф. А.И. Тимофеева, проф. М.О. Фридланд, Казань. 1925: 75-85. / State Institute for advanced training of physicians named after v.i. Lenin, Kazan, 1920-1925 edited by Institute Director Prof. R. Luria, Prof. E.m. Lepskogo, Prof. A.i. Timofeeva, Prof. M.o. Friedland, Kazan. 1925: 75-85.
6. Давыдова В.М. 85 лет кафедре педиатрии Казанской государственной медицинской академии и детской клиники им. проф. Е.М. Лепского. Текст научной статьи по специальности «История медицины и здравоохранения. Персоналия», с.526 / Davidova V.M. 85 years of Pediatrics Department of Kazan State Medical Academy and child clinics for them. Prof. E.m. Lepskogo text of scientific articles on the history of medicine and public health. Personality, c. 526.
7. Лепский Е.М. Раса и быт в этиологии рахита. Казан. мед. журн., 1932, 4: 271–276. / Lepsky Ye.M. Race and way of life in the etiology of rickets. Kazan. honey. journal, 1932, 4: 271-276.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Мальцев Станислав Викторович – д.м.н. профессор кафедры педиатрии и неонатологии Казанской государственной медицинской академии – филиала РМАНПО МЗ РФ, заслуженный деятель науки Российской Федерации и Республики Татарстан, чл.-корр. Академии наук Республики Татарстан, почетный профессор Научного центра здоровья детей МЗ РФ

Сафина Луиза Закариевна – к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанской государственной медицинской академии – филиала РМАНПО МЗ РФ

ИНСТРУКЦИЯ: ВЫБЕРИТЕ ОДИН ПРАВИЛЬНЫЙ ОТВЕТ.

1. ГИПЕРТОНИЧЕСКУЮ ЭНЦЕФАЛОПАТИЮ МОЖНО ОЖИДАТЬ ПРИ:
 - А. Нефротической форме острого гломерулонефрита
 - Б. Гематурической форме острого гломерулонефрита
 - В. Тубулоинтерстициальном нефрите
 - Г. Дисметаболической нефропатии
 - Д. Амилоидозе почек
2. ОДНОСТОРОННЯЯ МАКРОГЕМАТУРИЯ У ДЕТЕЙ, ВЫЯВЛЕННАЯ ПРИ ЦИСТОСКОПИИ, ЯВЛЯЕТСЯ ПАТОГНОМИЧНЫМ СИМПТОМОМ ПРИ:
 - А. Болезни Верльгофа
 - Б. Узелковом полиартериите
 - В. Остром гломерулонефрите
 - Г. Двустороннем поликистозе
 - Д. Опухоли почки
3. СИНДРОМ ПОЧЕЧНОЙ КОЛИКИ ХАРАКТЕРЕН ДЛЯ ПОРОКА РАЗВИТИЯ ПОЧЕК И МОЧЕТОЧНИКОВ:
 - А. Перемежающегося гидронефроза
 - Б. Пузырно-мочеточникового рефлюкса
 - В. Гипоплазии почки
 - Г. Удвоения верхних мочевых путей
 - Д. Поликистоза
4. НАИБОЛЕЕ ЧАСТОЙ ПРИЧИНОЙ РАЗВИТИЯ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА ЯВЛЯЕТСЯ:
 - А. Острое респираторное заболевание
 - Б. Диарея (кишечная инфекция)
 - В. Ангина
 - Г. Острая респираторная вирусная инфекция
 - Д. «Носительство» стрептококка
5. ДЛЯ ОКСАЛАТНО-КАЛЬЦИЕВОЙ НЕФРОПАТИИ ХАРАКТЕРНО:
 - А. Ph мочи – 9,0, относительная плотность мочи – 1030, лейкоцитурия все п/зр
 - Б. Ph мочи – 8,0, относительная плотность мочи – 1030, лейкоцитурия до 20 в п/зр
 - В. Ph мочи – 5,5, относительная плотность мочи – 1030, лейкоцитурия до 20 в п/зр
 - Г. Ph мочи – 5,5, относительная плотность мочи – 1005, лейкоцитурия до 20 в п/зр
 - Д. Ph мочи – 6,5, относительная плотность мочи – 1005, лейкоцитурия до 20 в п/зр
6. ДИЗУРИЯ У ДЕТЕЙ ХАРАКТЕРНА ДЛЯ:
 - А. Гидронефроза
 - Б. Нефроптоза
 - В. Мочекаменной болезни
 - Г. Поликистоза
 - Д. Гломерулонефрита
7. ПОВЫШЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК ХАРАКТЕРНО ДЛЯ:
 - А. Наследственного нефрита (синдрома Альпорта)
 - Б. Гломерулонефрита (гематурической и смешанной формы)
 - В. Пиелонефрита
 - Г. Дисметаболической нефропатии
 - Д. Тубулопатии – синдрома Де Тони – Дебре – Фанкони
8. НАИБОЛЕЕ ДОСТОВЕРНЫМ МЕТОДОМ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ КАМНЯ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У ДЕТЕЙ ЯВЛЯЕТСЯ:
 - А. Цистография
 - Б. Обзорная рентгенография органов мочевой системы
 - В. Ультразвуковое исследование
 - Г. Цистоскопия
 - Д. Урофлуометрия
9. ТОРПИДНОЕ ТЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ ХАРАКТЕРНО ДЛЯ:
 - А. Нефротической формы гломерулонефрита
 - Б. Пиелонефрита
 - В. Волчаночного нефрита
 - Г. Нефрита при узелковом полиартериите
 - Д. Наследственного нефрита без тугухости
10. ПРИМЕНЕНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ ПРИ НЕФРОТИЧЕСКОЙ ФОРМЕ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА СОПРОВОЖДАЕТСЯ:
 - А. Увеличением количества нейтрофилов крови
 - Б. Увеличением количества лимфоцитов крови
 - В. Увеличением синтеза белка в мышцах
 - Г. Стимулированием иммуногенеза
 - Д. Уменьшением количества тромбоцитов крови
11. ПОКАЗАНИЕМ ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ ЯВЛЯЕТСЯ:
 - А. Нефротическая форма гломерулонефрита
 - Б. Гематурическая форма гломерулонефрита
 - В. Хронический тубулоинтерстициальный нефрит
 - Г. Дисметаболическая нефропатия
 - Д. Тубулопатия
12. НАЧАЛЬНАЯ ДОЗА ПРЕДНИЗОЛОНА ПРИ НЕФРОТИЧЕСКОЙ ФОРМЕ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА СОСТАВЛЯЕТ:
 - А. 0,3 мг/кг массы
 - Б. 0,5 мг/кг массы
 - В. 0,8–1,0 мг/кг массы
 - Г. 2 мг/кг массы
 - Д. 5 мг/кг массы
13. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРОЯВЛЯЮТСЯ В ВИДЕ:
 - А. Нейтропении
 - Б. Тромбопении
 - В. Анемии
 - Г. Лейкоцитоза
 - Д. Эозинофилии
14. К НЕПРЯМЫМ АНТИКОАГУЛЯНТАМ ОТНОСИТСЯ:
 - А. Гепарин
 - Б. Варфарин
 - В. Дипиридамо
 - Г. Пентоксифиллин
 - Д. Тиклопедин
15. АНТИАГРЕГАЦИОННЫЕ СВОЙСТВА ОТСУТСТВУЮТ У:
 - А. Эуфиллина
 - Б. Пентоксифиллина
 - В. Дипиридамола
 - Г. Мезатона
 - Д. Тиклопедина
16. КОНТРОЛЬ ЗА УРОВНЕМ АНАЛИЗА КРОВИ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ЦИКЛОФOSFANA НЕОБХОДИМО ПРОВОДИТЬ:
 - А. Ежедневно
 - Б. Один раз в 3 дня
 - В. Один раз в 7–10 дней
 - Г. Один раз в 20 дней
 - Д. Один раз в 30 дней
17. АНАБОЛИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ ОБЛАДАЕТ ПРЕПАРАТ:
 - А. Оротат калия
 - Б. Хлорбутин
 - В. Хлористый аммоний
 - Г. Азатиоприн
 - Д. Преднизолон
18. ОСТЕОПОРОЗ ВОЗНИКАЕТ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ:
 - А. Триамсинолона
 - Б. Тиклопедина
 - В. Гепарина
 - Г. Фуросемида
 - Д. Спиронолактона
19. КАПТОПРИЛ ОТНОСИТСЯ К:
 - А. Миотропным гипотензивным средствам
 - Б. Бета-адреноблокаторам
 - В. Ганглиоблокаторам
 - Г. Ингибиторам ангиотензин-превращающего фермента (АПФ)
 - Д. Альфа-адреноблокаторам
20. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРЕПАРАТА КАПТОПРИЛ:
 - А. Сухость во рту
 - Б. Раздражительность
 - В. Олигурия
 - Г. Болезненные мочеиспускания
 - Д. Тахикардия
21. ИНГИБИТОР СИНТЕЗА АНГИОТЕНЗИНА II:
 - А. Пропранолол
 - Б. Физиотенз
 - В. Дибазол
 - Г. Эналаприл
 - Д. Верапамил
22. ВЕРАПАМИЛ (ИЗОПТИН) ОТНОСИТСЯ К:
 - А. Блокаторам Са-каналов
 - Б. Ингибиторам АПФ
 - В. Бета-блокаторам
 - Г. Альфа-бета-адреноблокаторам
 - Д. Альфа-блокаторам

 **www.med-sovet.pro**

- АРХИВ ЖУРНАЛА
С УДОБНЫМ ПОИСКОМ
- НОВОСТНОЙ РАЗДЕЛ
- ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ
К ТЕСТАМ И ЗАДАЧАМ

НАШИ ГРУППЫ В СОЦСЕТЯХ



Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Журнал индексируется службой «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ), размещен в Электронной научной библиотеке.

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



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 указывать ключевые слова и краткое содержание статьи. Для тезисов дополнительно указываются научный руководитель и заведующий кафедрой. Статья должна быть написана в виде рекомендательной лекции по лечению для практикующего врача. Объем статьи – 18 000 знаков (7 страниц шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). Поля: верхнее и нижнее – 2,5 см, левое – 3,5 см, правое – 1,5 см. Объем тезисов – 2 000 знаков (1 страница шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). К статье обязательно прилагаются сведения об авторе(ах): фамилия, имя, отчество; ученая степень, звание, должность, место работы (учреждение, отделение), а также адрес места работы с указанием почтового индекса, телефона. Все обозначения даются в системе СИ. Торговое название лекарственного средства указывается с заглавной буквы, действующ-

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