



Контур Плюс

Система для измерения уровня глюкозы в крови

Превосходя стандарты*

НОВИНКА



Без кодирования

multi pulse

- Мультиимпульсная технология повышает точность измерения за счет многократной оценки одного образца крови**
- Технология «Без кодирования» предотвращает ошибки, связанные с введением неправильного кода
- Передовая технология «Второй Шанс» позволяет дополнительно нанести кровь на тест-полоску в случае ее недозаполнения

*Система Контур Плюс превосходит требования нового стандарта ISO15197:2013, предъявляемые к точности. Caswell M. et al: Accuracy and User Performance Evaluation of a Blood Glucose Monitoring System. Diabetes Technol Ther 2015;3:1-7.

** Мультиимпульсная технология – разработанная компанией БАЙЕР¹ технология измерения уровня глюкозы в крови, основанная на многократном анализе образца крови для повышения точности результатов.

¹ В 2016 г. в результате приобретения подразделения Bayer Diabetes Care компанией Panasonic Healthcare Holdings была образована компания Ascensia Diabetes Care.

На правах рекламы

Горячая линия: 8 (800) 200-44-43
www.diabetes.ascensia.com.ru

РУ № РЗН 2015/2602 от 28.04.2015 г., № РЗН 2015/2584 от 28.04.2015 г.



Contour plus
Контур Плюс

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С РУКОВОДСТВОМ ПОЛЬЗОВАТЕЛЯ



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2016 | № 7

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



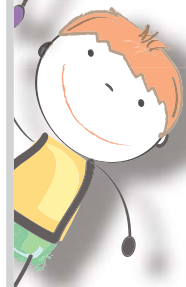
В ДЕТСКОЙ ПОЛИКЛИНИКЕ

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ • №7 (2016) • В ДЕТСКОЙ ПОЛИКЛИНИКЕ

ПРОСТОЕ РЕШЕНИЕ сложных проблем¹

Иксим Люпин

Цефиксим
(порошок для
приготовления
суспензии)
5 мл соответствует 100 мг



РУ: ЛСР-005238/09



ПРОСТО:

- ☒ **выписать**
- ☒ **приготовить**
- ☒ **принять**

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ИКСИМ ЛЮПИН

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Иксим Люпин. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: цефиксим. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: порошок для приготовления суспензии для приема внутрь. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: инфекционно - воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами: верхних и нижних дыхательных путей (фарингит, тонзиллит, синуситы, острый бронхит и обострение хронического бронхита); средний отит; инфекции мочевыводящих путей (неосложненные); неосложненная гонорея мочеполового канала и шейки матки. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: гиперчувствительность, в т.ч. к пенициллинам, пеницилламину, детский возраст (до 6 мес). СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: внутрь. Доза препарата и длительность лечения устанавливается индивидуально, с учетом тяжести течения заболевания, локализации инфекции, чувствительности возбудителя, возраста и массы тела, функции почек. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: крапивница, гиперемия кожи, кожный зуд, лихорадка, мультиформная экссудативная эритема (в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла); диарея, тошнота, рвота, стоматит, запоры, боль в животе, псевдомембранозный энтероколит, дисбактериоз, холестаз, холестатическая желтуха; головная боль, головокружение, шум в ушах; вагинит, кандидамикоз, зуд в области половых органов; нарушение функции почек, интерстициальный нефрит; панцитопения, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия, кровотечения; эозинофилия, повышение активности «печеночных» трансаминаз и щелочной фосфатазы, гипербилирубинемия, повышение азота мочевины, гиперкреатининемия, увеличение протромбинового времени; развитие гиповитаминоза В, одышка. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ: при беременности применение препарата возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

LUPIN Представительство компании с ограниченной ответственностью «Люпин Лимитед» (Индия)
117246, Москва, Научный проезд, д. 17. Тел./факс: +7 (495) 988 42 36.

1. См. Инструкцию по применению препарата Иксим Люпин (в одной форме в одной дозировке).

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Реклама



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ



С НАМИ ВЫ УСПЕШНЕЕ!

www.remedium.ru

НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ
РЫНКЕ РОССИИ
С 1995 ГОДА



РЕМЕДИУМ
ИЗДАТЕЛЬСТВО



КЛИФАР
БАЗЫ ДАННЫХ



РЕПРЕНТ
УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

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



№7 2016

16+

СОДЕРЖАНИЕ

■ НОВОСТИ. ОТКРЫТИЯ И СОБЫТИЯ 6

■ НЕОНАТОЛОГИЯ

Н.М. ШАРОВА

Бережный уход за кожей младенцев 12

**И.Н. ЗАХАРОВА, В.М. ЧЕРНОВ, И.С. ТАРАСОВА,
А.Л. ЗАПЛАТНИКОВ, Е.Б. МАЧНЕВА, С.И. ЛАЗАРЕВА,
Т.М. ВАСИЛЬЕВА**

Профилактика и лечение железодефицитной
анемии у недоношенных детей 16

■ ЗДОРОВЫЙ РЕБЕНОК

**О.А. ЛИМАНОВА, О.А. ГРОМОВА, И.Ю. ТОРШИН, И.Н. ЗАХАРОВА,
А.Г. КАЛАЧЁВА, Н.В. БЕЛОУСОВА, Е.Ю. ЕГОРОВА, Е.А. ЕВСЕЕВА,
И.С. САРДАРЯН, А.Н. ГАЛУСТЯН, Т.Р. ГРИШИНА, А.Ю. ВОЛКОВ,
И.М. КОСЕНКО, С.И. МАЛЯВСКАЯ, А.В. РАХТЕЕНКО,
К.В. РУДАКОВ, В.А. СЕМЁНОВ, О.В. СЕМЁНОВА, Л.Э. ФЕДОТОВА,
С.Н. ЩЕРБО, Н.В. ЮДИНА, И.К. ТОМИЛОВА**

Сезонные вариации обеспеченности витаминами
и микроэлементами в когорте детей 3–14 лет. 20

**В.А. ПЕТЕРКОВА, Т.Е. ТАРАНУШЕНКО, Н.Г. КИСЕЛЕВА,
Е.А. ТЕППЕР, О.А. ТЕРЕНТЬЕВА**

Оценка показателей физического развития
в детском возрасте 28

В.К. ТАТОЧЕНКО

Вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции 36

■ СОВЕТЫ ГОМЕОПАТА

И.Н. ХОЛОДОВА

Великий Ганеман. Краткие страницы жизни 40

■ БРОНХОПУЛЬМОНОЛОГИЯ И ЛОР

**А.А. ГИРИНА, А.Л. ЗАПЛАТНИКОВ, Е.И. БУРЦЕВА, И.Д. МАЙКОВА,
Н.В. КОРОИД, Е.С. КИРИЛЛОВА, Е.Л. ФЕОДОРИТОВА**

Лечение острых респираторных вирусных инфекций
и гриппа у детей – принцип минимальной достаточности. . 44

И.Н. ЗАХАРОВА, И.Н. ХОЛОДОВА

Новые технологии в лечении ОРВИ у детей 50

■ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

**И.Н. ЗАХАРОВА, А.Н. ГОРЯЙНОВА, И.Н. ХОЛОДОВА,
И.Д. МАЙКОВА, Е.В. БЕЛЕНОВИЧ, Е.В. ТАМБИЕВА,
Е.В. БОЛБИКОВА, А.Н. МЕЛЕНЬКИНА, А.А. ХУДЯКОВА**

Дифференциальный диагноз желтух у детей
раннего возраста 56

М.Л. БАБАЯН

Тонкости терапии функциональных проктогенных запоров
у детей 66

Н.А. МАЛЫШЕВ, О.А. САФОНОВА

Ротавирусная инфекция у детей: особенности иммунного ответа
и опыт применения нового релиз-активного препарата. 70

Т.А. РУЖЕНЦОВА, А.А. ПЛОСКИРЕВА, А.В. ГОРЕЛОВ

Острая диарея бактериальной этиологии:
дифференциальная диагностика и лечение 78

■ АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ

С.В. ЦАРЕВ

Особенности использования будесонида при
лечении аллергического ринита 82

**О.С. КОНШИНА, М.К. ЕРОФЕЕВА, А.Н. НИКИФОРОВА,
В.Л. МАКСАКОВА**

Вакцинопрофилактика гриппа в современных
условиях 86

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ/ПРАКТИКА

М.Ю. КОРКМАЗОВ, К.С. ЗЫРЯНОВА, А.С. БЕЛОШАНГИН

Оценка клинической эффективности фитотерапевтического
лекарственного препарата в лечении и профилактике
рецидивов острых риносинуситов у детей г. Челябинска. 90

А.В. ВИТЕБСКАЯ, Т.В. ИГАМБЕРДИЕВА

Врожденный гипотиреоз в практике педиатра. 94

Т.М. ЧЕРНОВА, Е.В. БАРАКИНА, Р.З. ЗАРКУА

Возможности терапии врожденной цитомегаловирусной
инфекции у амбулаторных детей. 101

**С.А. КОРОВИН, Е.В. ДВОРОВЕНКО, В.Р. ДРУЖИНИН,
Т.Р. ЛАВРОВА, Ю.Ю. СОКОЛОВ**

Экстренная лапароскопия в диагностике и лечении детей с
объемными образованиями брюшной полости (клинические
наблюдения) 104

■ ШКОЛА ПЕДИАТРА

В.К. КОТЛУКОВ, Б.М. БЛОХИН, Н.В. АНТИПОВА

Применение комбинированных форм жаропонижающих
средств для купирования лихорадки у детей 108

М.К. БЕХТЕРЕВА, В.В. ИВАНОВА

Выбор антимикробного препарата в практике участкового
педиатра. 114

**Э.А. КАШИРИНА, А.А. РУБЦОВА, Н.М. ЮГАЙ,
О.Б. КАРАБАНОВА, С.Г. ЗАГИДУЛЛИНА**

Парвовирусная инфекция В19 у детей в практике врача
участкового-педиатра 120

А.В. ВИТЕБСКАЯ

Преимущества современного глюкометра
в педиатрической практике. 124

■ ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ

**В.М. ДЕЛЯГИН, С.П. ОЛИМПИЕВА, В.В. КИЛИКОВСКИЙ,
И.К. АКОСТЕЛОВА, И.Г. ХАМИН**

Особенности лабораторной картины, выявленной у детей с
онкологическими и гематологическими заболеваниями в
отделении реанимации и интенсивной терапии накануне
неблагоприятного исхода 128

■ ДИССЕРТАНТ

**С.В. ЛЕВАШЕВА, Э.И. ЭТКИНА, Л.Л. ГУРЬЕВА,
А.Р. БИКАШЕВА, С.Э. ЯКУТА, Л.Я. ДАНИЛОВА**

Прогностическая модель формирования бронхиальной
астмы у детей, страдающих атопическим дерматитом. 132

**А.Л. ЗАПЛАТНИКОВ, Н.В. САДОВА, О.Ю. ШИПУЛИНА,
Л.Н. КАРАСЕВА, В.Н. ПОДКОПАЕВ, Э.А. ДОМОНОВА,
Т.С. СКАЧКОВА, В.С. СМЕРНОВА**

Этиотропная терапия врожденной цитомегаловирусной инфек-
ции: современные достижения и повседневная практика. 136

■ ТЕСТЫ/КЛИНИЧЕСКИЕ ЗАДАЧИ 140



УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор номера: А.Л. ЗАПЛАТНИКОВ, д.м.н., профессор

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Анциферов М.Б., академик РАЕН, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии

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

Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, заведующий отделом ангиологии и сосудистой хирургии НИИ клинической хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Блохин Б.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Гарашенко Т.И., д.м.н., профессор, НКЦО ФМБА России, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Гасилина Е.С., д.м.н., заведующая кафедрой детских инфекций, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Гончарова О.В., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра спортивной медицины и медицинской реабилитации
Захарова И.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последиplomного 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., д.м.н., профессор, директор ФГУП «Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», ФАНО

Коровина Н.А., академик РАМТН, д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последиplomного образования» МЗ РФ, кафедра педиатрии

Крюков А.И., д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ
Маев И.В., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и детской кардиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова МЗ РФ

Мельниченко Г.А., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра эндокринологии; директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, заместитель директора ЭНЦ по науке

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии Учебно-научного медицинского центра (УНМЦ) Управления делами Президента РФ (УДП РФ)

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Никитина И.Л., д.м.н., заведующая НИЛ детской эндокринологии, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Никифоров В.С., д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ

Носуля Е.В., д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последиplomного 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

Прилеская В.Н., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» МЗ РФ

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

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

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

Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ИПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Институт последиplomного образования

Шестакова М.В., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; заместитель директора ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ по научной работе, директор Института диабета ФГБУ ЭНЦ

Шляхто Е.Б., академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова

Явелов И.С., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической кардиологии НИИ физико-химической медицины

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

Генеральный директор: Татьяна Косарева

Шеф-редактор: Александр Хитров

Ответственный за выпуск: Юлия Чередниченко

Редакционная коллегия: Людмила Головина, Наталия Марченко, Ирина Филиппова

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Сергей Палилов, Светлана Шведова

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

Тел./факс: (495) 780-34-25/26/27 (многоканальный).

Для корреспонденции: Россия, 105082, Москва, а/я 8. www.remedium.ru, med-sovet.pro

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.

Свидетельство о регистрации ПИ №ФС 77-30814 от 26.12.2007.

ISSN 2079-701X

Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ.

Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции, исключительные (имущественные) права с момента получения материалов принадлежат редакции. Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия издательства не допускается.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Материалы, помеченные знаком , публикуются на правах рекламы.

Номер подписан в печать 29 июня 2016 г. Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2016

Автор обложки: Владимир Цеслер©

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

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

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



Уважаемые коллеги!

В ваших руках – очередной выпуск журнала «Медицинский совет. В детской поликлинике». Редколлегия, учитывая непростой период реформирования системы непрерывного профессионального образования, приняла решение о первоочередной публикации на страницах журнала тех материалов, которые имеют четкую практическую направленность. При этом мы не стали ограничиваться статьями на самые актуальные темы педиатрии и планируем активнее поддерживать интерес практикующих педиатров к самообразованию. Для этого мы предлагаем вашему вниманию тестовые задания и клинические задачи. Надеемся, что это не только поможет вам при подготовке к аттестационным/сертификационным/аккредитационным экзаменам, но и станет подсказкой в решении вопросов повседневной практики.

Вопросы клинической педиатрии в номере традиционно отражены в виде проблемных, оригинальных и обзорных статей. При этом особое внимание в этом номере посвящено вопросам состояния здоровья детей раннего возраста. Внимательно изучив представленные материалы, вы сможете получить новую информацию о таких важных проблемах, как обеспеченность детей витаминами и анемии недоношенных. Достаточно полно представлено обсуждение инфекционной патологии в практике врача-педиатра. Это этиотропная и иммунотерапия врожденной цитомегаловирусной инфекции, лечение и вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции, тактика врача-педиатра при парвовирусной В19-инфекции, диагностика и лечение острых бактериальных диарей. Ну и конечно же, не обойдены вниманием самые частые в детской практике инфекции – ОРВИ. Кроме этого, в номере представлены материалы, посвященные вопросам аллергологии (аллергический ринит, бронхиальная астма). Особо следует отметить, что редколлегия приняла решение о необходимости публикаций, посвященных смежным для педиатрии специальностям. Поэтому в этом номере вы можете ознакомиться с актуальными вопросами детской хирургии, гематологии и детской эндокринологии.

Редколлегия выражает надежду, что материалы, представленные в очередном номере журнала «Медицинский совет. В детской поликлинике», будут полезны врачам-педиатрам.

А.Л. Заплатников, главный редактор, д.м.н., профессор

К ЮБИЛЕЮ Андрея Леонидовича Заплатникова

В мае отметил юбилей замечательный человек, высококвалифицированный преподаватель и профессиональный врач-педиатр, творческий исследователь и научный сотрудник, выполняющий широкий спектр современных диагностических и лечебных манипуляций, имеющий высшую квалификационную категорию по педиатрии, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии РМАПО ЗАПЛАТНИКОВ АНДРЕЙ ЛЕОНИДОВИЧ.

После окончания с отличием Донецкого медицинского института с 1984 по 1991 г. Андрей Леонидович работал участковым педиатром, врачом детского стационара, заместителем главного врача детской больницы, получив в этот период прекрасную подготовку в лечебной работе, опыт организаторской работы. Однако уже в это время проявился его интерес к научным исследованиям, склонность к синтезу и анализу научных и практических данных. Он обобщает свой полученный опыт и публикует свои первые научно-практические работы.

С 1991 по 1993 г. Заплатников А.Л. обучается в клинической ординатуре на кафедре педиатрии РМАПО. Его первый научный учитель профессор Коровина Н.А. сразу обратила внимание на пытливого и знающего врача и предложила ему, будучи ординатором, начать работать над кандидатской диссертацией. Было сложно, но Андрей Леонидович с честью справился с поставленной задачей, и окончание ординатуры ознаменовалось защитой кандидатской диссертации на тему: «Состояние здоровья и особенности органов кровообращения у детей, постоянно проживающих в регионах радиационного загрязнения». После успешной защиты с 1994 г. его судьба, профессиональная и практическая деятельность тесно связаны с кафедрой педиатрии РМАПО, Тушинской детской больницей (сегодня это Детская клиническая больница им. З.А. Башляевой). Основной областью его практической и научной деятельности являются неонатология, иммунология и патология детей раннего возраста.

Благодаря работе на кафедре Заплатников А.Л. формируется как высококвалифицированный специалист, приобретает неоценимый опыт научно-исследовательской и педагогической работы, вносит большой вклад в подготовку врачебных кадров отечественного здравоохранения, успешно сочетая при этом учебные и научные виды работ. Его становление как научного работника, клинициста и педагога проходило под влиянием и руководством известных в России педиатров: профессора Коровиной Н.А., доцентов Левитской С.В., Вихеревой З.Н., Чебурина А.В., Гаврюшовой Л.П. В 2003 г., обобщив свой научно-практический опыт, Андрей Леонидович успешно защищает докторскую диссертацию «Клинико-патогенетическое обоснование иммунотерапии и иммунопрофилактики вирусных и бактериальных заболеваний у детей» (научный консультант профессор Коровина Н.А.). С 2004 г. Заплатников А.Л. – профессор кафедры педиатрии, и его последующая работа тесно связана с профессором Захаровой И.Н., с которой они осуществили много интересных проектов как в педагогической, так и в учебно-методической работе.

С 1999 по 2011 г. Андрей Леонидович был заместителем председателя комитета по этике национального органа контроля медицинских иммунобиологических препаратов. Приобретенный опыт организаторской работы и общения с людьми очень пригодился ему, когда в 2013 г. он возглавил деканат педиатрического факультета РМАПО. Формирование учебных циклов для врачей, планирование и отчетность, согласование с органами управления здравоохранения в регионах и на уровне Министерства здравоохранения России, аттестация кафедр и факультета, утверждение учебных программ на заседаниях учебно-методической комиссии, участие в работе Ученого совета факультета, контроль за усовершенствованием врачей в рамках реализации приоритетного национального проекта «Здоровье» в сфере здравоохранения, организация издания учебно-методической литературы для врачей-слушателей – далеко не полный перечень основных обязанностей декана Заплатникова А.Л.

С 2007 г. по настоящее время он является главным редактором серии «Педиатрия» РМЖ, с 2016 г. – главным редактором журнала «Медицинский совет. В детской поликлинике».

На протяжении последних 20 лет ведет лекционные, семинарские и практические занятия со слушателями факультета усовершенствования врачей, аспирантами, ординаторами, врачами-интернами.

Под руководством Заплатникова А.Л. выполняются и успешно защищаются кандидатские диссертации. Он автор более 270 научных работ, соавтор многочисленных пособий, методических рекомендаций, монографий и руководств.

Честность, порядочность, искренность в отношениях с коллегами и слушателями учебных курсов, профессионализм, добросовестность, исполнительность в работе являются основными характерологическими чертами Заплатникова А.Л., пользующегося заслуженным уважением трудового коллектива кафедры и Академии.

Будучи врачом-педиатром, Андрей Леонидович не мог не состояться как муж и отец – он воспитал двух замечательных сыновей.

И сегодня, отмечая его юбилей, все сотрудники кафедры желают себе как можно дольше работать с этим прекрасным человеком, готовым всегда помочь, посоветовать; общение с ним – это всегда радость и уроки мастерства педагогического, профессионального и искрометного тонкого юмора.

С юбилеем, наш дорогой Андрей Леонидович!



Первая российская премия за достижения в области борьбы с инсультом «Время Жить!» объявила своих лауреатов

10 июня 2016 года в Москве в рамках VIII Международного конгресса «Нейрореабилитация 2016» состоялась Церемония вручения Всероссийской премии за достижения в области борьбы с инсультом «Время Жить!».

Успех в борьбе с инсультом складывается из просвещения населения о симптомах инсульта, своевременной квалифицированной помощи и обязательной постинсультной реабилитации. Необходимо понимать, что знание симптомов инсульта, и, как следствие, немедленная госпитализация, способны сохранить тысячи жизней и снизить показатели инвалидизации людей трудоспособного возраста. Федеральный социально-образовательный проект «Стоп-инсульт» ставит перед собой цель объединить усилия профессионалов, представителей государственной власти и общества в борьбе с этим заболеванием. Его инициаторами стали Национальная Ассоциация по борьбе с инсультом (НАБИ) и Союз реабилитологов России при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Важнейшим направлением проекта «Стоп-инсульт» является учреждение Всероссийской премии за достижения в области борьбы с инсультом «Время Жить!», церемония вручения которой состоялась 10 июня 2016 г. Ее целью стало признание заслуг как отдельных регионов, так и достижений государственных деятелей, руководителей медицинских учреждений, отдельных медицинских специалистов и коллективов в области борьбы с инсультом.

Вероника Сковрцова, Министр здравоохранения Российской Федерации:

«Накануне дня медицинского работника хочу искренне поблагодарить не только номинантов и лауреатов премии «Время Жить!», но и всех представителей этой благородной профессии за плодотворный, созидательный труд, за преданность своему делу, и за те впечатляющие результаты, которых вы добились. Ваши уникальные знания, открытия, опыт, ваша ежедневная кропотливая работа – это важный, вклад в укрепление и процветание страны».

Премия будет содействовать развитию экспериментальных и прикладных научных исследований в области лечения сердечно-сосудистых заболеваний и подчеркнет успехи в реализации государственных и общественных программ и проектов, направленных на профилактику и борьбу с инсультом.

Людмила Стаховская, Первый вице-президент НАБИ, директор НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор: *«Я уверена, что вручение Премии «Время Жить!» вызовет положительный резонанс в медицинском сообществе. Она позволяет отметить успехи регионального здравоохранения - как регионов в целом, так и отдельных врачей, больниц и медицинских бригад».*

Награды вручали представители Министерства здравоохранения Российской Федерации, Государственной Думы, Национальной Ассоциации по борьбе с инсультом и Союза реабилитологов России. В церемонии участвовали зарубежные ученые и врачи, чьи успехи в области борьбы с инсультом признаны мировым медицинским сообществом.

В этом году субъектом Российской Федерации, в котором наилучшим образом реализуется программа по снижению смертности от инсульта, была названа **Республика Мордовия**. В номинации «Лучшее первичное сосудистое отделение для лечения больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК)» была отмечена **ГБУЗ Ленинградской области «Всеволожская клиническая межрайонная больница»**, **БУЗ Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница №1»** определена как лучший региональный сосудистый центр. **МБУЗ Краснодарская городская клиническая больница скорой медицинской помощи** победила в номинации «Лучшее отделение для лечения больных с ОНМК по внедрению эффективных технологий ведения больных с инсультом». Так же, впервые благодарностью за стремление к возвращению к жизни был отмечен пациент Капустин Владимир Германович.

Лауреатами премии за личный вклад в дело борьбы с инсультом стали академик РАН, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет **Гусев Евгений Иванович (г. Москва)**, почетный профессор неврологии университета Хельсинки **Маркку Касте (Хельсинки, Финляндия)**, заведующая неврологическим отделением Республиканской больницы №2 – Центра экстренной медицины **Кузьмина Земфира Макаровна (Республика Саха (Якутия))** и доктор психологических наук, профессор, действительный член Российской академии образования, научный руководитель Центра патологии речи и нейрореабилитации департамента здравоохранения г. Москвы **Шкловский Виктор Маркович (г. Москва)**.

Лучшей медицинской организацией 1-го этапа медицинской реабилитации была названа мультидисциплинарная команда СПб ГБУЗ «Городская больница №26». **Лучшей медицинской организацией 2-го этапа медицинской реабилитации** стала мультидисциплинарная команда Свердловской областной клинической больницы №1. **Звание лучшей медицинской организацией 3-го этапа медицинской реабилитации** завоевала мультидисциплинарная команда ООО «Институт мозга». Все они являются участниками пилотного проекта «Развитие системы медицинской реабилитации в Российской Федерации» по профилю «неврология».

В номинации «**Лучший регион Российской Федерации по медицинской реабилитации пациентов с инсультом**» победили Свердловская область и город Санкт-Петербург.

Контакты:

Юлия Грачиновская

тел: +7-495-783-0826 #112, моб.: +7 (964) 764-10-75

e-mail: julia.grachinovskaya@rim-pn.rue

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ КОРЬЮ В МОСКВЕ УМЕНЬШИЛАСЬ В 2,4 РАЗА

В прошлом году этот показатель снизился впервые за четыре года. Частота заболеваемости корью в Москве за прошлый год снизилась в 2,4 раза, сообщает столичный Департамент здравоохранения со ссылкой на данные Роспотребнадзора. Согласно официальной информации, в 2015 г. после четырехлетнего роста было отмечено снижение заболеваемости коревой инфекции. При этом из числа заболевших 88% были не привиты или не имели сведений о вакцинации против кори. По словам главного врача Центра медицинской профилактики Департамента здравоохранения г. Москвы Олега Филиппова, ежегодно в столице регистрируется около 3 млн случаев инфекционных и паразитарных заболеваний. «Благодаря активной иммунизации доля инфекций, управляемых средствами специфической профилактики, постоянно снижается. В 2015 г. она составила всего 1,7% в структуре воздушно-капельной инфекции», – отметил Филиппов.



ДЕТСКИЕ СТРЕССЫ: ПРИЧИНЫ И СПОСОБЫ ПРЕОДОЛЕНИЯ

Предрасположенность к заболеваниям центральной нервной системы формируется намного раньше, чем принято считать. На прошедшем в Москве мероприятии доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Л.Г. Хачатрян рассказала о причинах, последствиях, а также способах предотвращения и коррекции перинатальных поражений нервной системы (ППНС). Изучение ППНС – чрезвычайно актуальный вопрос современной медицины. Исследование, проведенное на кафедре детских болезней Первого МГМУ, показало, что из-за ППНС у детей возникают и остаются функциональные (42%) и органические (19,5%) нарушения. К причинам, способствующим ППНС, относятся расширение границ перинатального периода, ухудшение показателей здоровья женщин детородного возраста. Так, исследование, проведенное в 2013 г., показало, что у детей, матери которых во время беременности перенесли инфекции (21,1%) и травмы (11,6%), были выявлены поражения ЦНС. Кроме того, появились доказательства отрицательного влияния повсеместного внедрения вспомогательных репродуктивных методов – ЭКО. Фетоплацентарная недостаточность, повышение проницаемости гемато-энцефалического барьера, гипоксия плода – распространенные причины ППНС. Проведенное исследование выявило поражения ЦНС вследствие внутриутробной гипоксии у 38,2% пациентов. Существует несколько групп препаратов, оказывающих лечебный эффект при ППНС: антиоксиданты, метаболиты, ноотропы, а также сосудистые и симптоматические средства. Что из этого подойдет ребенку, безусловно, определяет врач в каждом конкретном случае. Однако нет сомнений, что каждый родитель старается избежать излишнего медикаментозного воздействия на формирующийся детский организм, – велика вероятность спровоцировать серьезные побочные эффекты и дальнейшие нарушения. «Более безопасные для ребенка симптоматические средства могут быть сопоставимы по эффективности в решении неврологических проблем. Например, в педиатрической практике широко используется французский комплексный гомеопатический препарат, позволяющий нивелировать невротические проявления и нарушение эмоциональной сферы у детей с трех лет, – уточняет Хачатрян. – При этом он не вызывает привыкания и не оказывает побочного воздействия на организм».



ЭКЗОСКЕЛЕТ ПОМОЖЕТ ДЕТЯМ СО СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИЕЙ

Первый в своем роде детский экзоскелет позволяет пациентам со спинальной мышечной атрофией ходить, предотвращая развитие губительных для здоровья последствий неподвижности. Исследователи национального научно-исследовательского совета Испании представили первый в своем роде детский экзоскелет, предназначенный для пациентов со спинальной мышечной атрофией – генетическим дегенеративным заболеванием, частота которого в Испании составляет один случай на 10 тыс. новорожденных. Аппарат массой 12 кг изготовлен из алюминия и титана и предназначен для обеспечения пациентам возможности самостоятельно ходить. В настоящее время технология проходит доклинические исследования. Конструкция состоит из двух длинных поддерживающих стержней, или ортезов, располагаемых по бокам ног и торса пациента. На уровне суставов размещается серия моторов, воспроизводящих движения человеческих мышц и наделяющих ребенка достаточной силой для того, чтобы встать и идти. По словам одного из разработчиков экзоскелета Елены Гарсиа (Elena Garcia), основная сложность разработки педиатрических экзоскелетов обусловлена тем, что симптомы нейромышечных заболеваний, таких как спинальная мышечная дистрофия, изменяются с течением времени. Поэтому фундаментальной является способность экзоскелета самостоятельно адаптироваться к этим изменениям. Предложенная авторами модель имеет «умные» суставы, автоматически изменяющие жесткость конструкции, по необходимости адаптируя ее к симптомам каждого ребенка. Экзоскелет предназначен для детей в возрасте 3–14 лет. Входящие в состав каждой «ноги» пять моторов (для функционирования каждого из которых требуется определенное пространство) ограничивают ее минимальную длину. Более того, непредсказуемость движений маленьких детей вынудила разработчиков установить минимальный возрастной предел на трех годах. Тип 1 является наиболее тяжелой формой из трех форм заболевания и диагностируется на первых месяцах жизни. Такие пациенты редко доживают до 18 мес. Спинальная мышечная атрофия 2-го типа, для облегчения симптомов которой и предназначен экзоскелет, выявляется между 7-м и 18-м мес. жизни. Такие дети не могут ходить, что приводит к значительному ухудшению состояния их здоровья, в т. ч. любая респираторная инфекция является для них смертельно опасной. Однако, несмотря на это, некоторым пациентам с таким диагнозом удается дожить до взрослого возраста. Диагноз спинальной мышечной атрофии 3-го типа ставится в возрасте 18 мес., однако симптомы в полной мере проявляются только в подростковом возрасте, когда пациент утрачивает способность ходить. Это, как правило, не сказывается на продолжительности жизни, однако значительно ухудшает ее качество. Разработчики надеются, что созданный ими экзоскелет позволит пациентам со спинальной мышечной атрофией 2-го типа ходить, что предотвратит развитие сколиоза, а также запускаемой им цепи патологий.



ВАКЦИНИРОВАТЬ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ БЕЗОПАСНО

Выявлен низкий риск развития осложнений после вакцинации детей с бронхолегочной дисплазией. Исследование американских ученых рассеивает опасения по поводу иммунизации недоношенных детей. Согласно работе, опубликованной в *Pediatrics*, проведение вакцинации не связано с повышением риска развития дыхательной недостаточности или необходимостью изменения стандартных схем введения вакцины.

В ходе исследования анализировались данные о возникновении дыхательной недостаточности у 240 недоношенных детей (рожденных до 32 нед. гестационного возраста) в течение 72 ч после иммунизации. Эти сведения сравнивались с данными, полученными за 72 ч до прививки. Использовались следующие вакцины: инактивированная вакцина от полиомиелита (ИПВ), ацеллюлярная АКДС-вакцина, вакцина против гемофильной инфекции типа b, вакцина против гепатита В (ГВВ), пневмококковая конъюгированная 13-валентная вакцина, вакцины против гриппа и ротавирусной инфекции, а также комбинированная АКДС-ИПВ-ГВВ-вакцина.

Диагноз бронхолегочной дисплазии (БДЛ) был установлен у 172 из 240 детей.

Дыхательная недостаточность определялась наличием апноэ, брадикардии и десатурации (явлений А/Б/Д), а также необходимостью усиления мер поддержки дыхания или увеличения доли вдыхаемого кислорода (FiO₂) более чем на 10% по сравнению с предыдущим 24-часовым периодом в течение 72 ч после вакцинации.

В соответствии с наблюдениями, статистически значимой разницы между показателями развития дыхательной недостаточности в двух группах отмечено не было. Тем не менее исследователи определили факторы риска, повышающие вероятность ее возникновения: внутрижелудочковое кровоизлияние III или IV степени, положительный посев крови в течение 72 ч после иммунизации, низкая масса тела, меньший хронологический возраст и получение ребенком кофеина на момент вакцинации. При этом наличие БДЛ не являлось неблагоприятным прогностическим признаком в отношении развития явлений А/Б/Д или необходимости усиления мер поддержки дыхания.

«Полученные нами результаты должны развеять опасения по поводу того, что вакцинация у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией способна увеличить частоту возникновения явлений А/Б/Д, которые потребуют серьезных мер, таких как интубация, – говорит доктор Эдвин Кларк Монтегу (Edwin Clark Montague) из Медицинской школы Университета Эмори (Emory University School of Medicine). – Таким образом, не стоит откладывать проведение вакцинации у таких детей из соображений возможного ухудшения их состояния».

Авторы работы отмечают, что в предыдущих исследованиях не проводилась конкретная оценка влияния БДЛ на риск развития дыхательной недостаточности у недоношенных новорожденных после иммунизации. Тем не менее они допускают, что на результаты нынешнего исследования также могла повлиять недостаточная статистическая мощность и ретроспективный характер оценки данных.

НЕДОСТАТОК СНА У ДЕТЕЙ ПРИВОДИТ К ОЖИРЕНИЮ

Недостаток сна приводит к ожирению и увеличению доли жировой ткани.

При постоянном недосыпании у детей повышается риск ожирения и увеличения доли жировой ткани. Таков результат исследования, проведенного Массачусетской больницей общего профиля совместно с Гарвардским университетом (г. Бостон) и опубликованного в журнале «Педиатрия».

Исследователи проанализировали данные долгосрочного проекта «Вива», в т. ч. записи личных бесед, анкеты и результаты исследований, проведенных среди детей от рождения до семи лет. Оказалось, что дети, которые спали меньше всех, имели самые высокие показатели, указывающие на ожирение (рост, вес, доля жировой ткани, брюшной жир, безжировая масса тела, окружность талии и бедер). Эта связь была замечена во всех возрастных группах и стала основанием для заключения, что для ожирения при недостатке сна не нужны дополнительные условия. Проблема была особенно распространенной в семьях с низкими доходами, у детей матерей с низким уровнем образования и у этнических меньшинств. «Нам еще нужно исследовать, сможет ли улучшение сна повлиять на снижение показателей ожирения. В любом случае следует донести до родителей, что хороший, достаточный и регулярный сон жизненно важен для их детей», – сказала руководитель исследования Эли Таверас.





Показания к применению: Активная иммунизация детей в возрасте от 6 до 36 месяцев с целью профилактики гастроэнтерита, вызываемого ротавирусом серотипов G11, G2, G3, G4 и серотипов G, содержащих P1A[8] (например, G9). Курс вакцинации состоит из трех доз, вводимых в возрасте от 6 до 12 недель, последующие дозы должны вводиться с интервалом от 4 до 10 недель. Ключевая информация по безопасности вакцины Rotatek. Противопоказания. Повышенная чувствительность к любому компоненту вакцины Rotatek, а также на введение вакцины Rotatek в анамнезе. Инвагинация кишечника в анамнезе. Врожденные пороки развития желудочно-кишечного тракта, предрасполагающие к инвагинации кишечника. Иммунодефицит, подозрение на иммунодефицит или ВИЧ-носительство. Острые воспалительные процессы, сопровождающиеся высокой температурой (в этих случаях вакцинацию проводят после выздоровления или в стадии ремиссии). Инфекционные заболевания легкой степени тяжести не должны служить причиной отказа от вакцинации. Острая форма диареи или рвота (в этих случаях вакцинацию проводят на стадии ремиссии). Непереносимость ферментов сахарозы и/или изомальтазы. Вакцина Rotatek не должна вводиться лицам с тяжелым комбинированным иммунодефицитом. Случаи гастроэнтерита, вызванного ротавирусом, отмечались у детей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом в постмаркетинговых исследованиях. С осторожностью. При активных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, включая хроническое диарею (отсутствие клинических данных). При задержке развития (отсутствие клинических данных). VACC-105-0389-0111 (12/2012). При иммунокомпрометированном состоянии (например, в результате злокачественных новообразований или иммуносупрессивной терапии). При трансфузии крови или продуктов крови, включая иммуноглобулины, менее чем за 42 дня до планируемой вакцинации. Как и при любой другой иммунизации, вакцина Rotatek может вызвать редкую реакцию у всех вакцинированных. Побочное действие. Вакцина обычно хорошо переносится. Наиболее частыми нежелательными явлениями после введения вакцины Rotatek (сообщения поступали от населения неизвестного количественного состава, поэтому невозможно определить частоту или установить причинно-следственную связь с вакциной) являются: покраснения кожи или покраснения тканей, сыпь, кровоподтек, нарушения желудочно-кишечного тракта, гастроэнтерит с выделением вакциногенного вируса у детей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом, иммунные реакции, нарушения – анафилактические реакции.

РОТАТЕК® – первая и единственная пятивалентная, живая вакцина для перорального приема, которая защищает от 5-и наиболее распространенных в России серотипов ротавируса^{1,2}

- ROTATEK® – 3-х дозовая схема вакцинации обеспечивает защиту от тяжелых, средних и легких форм ротавирусного гастроэнтерита²
- ROTATEK® совместим с другими вакцинами в рекомендованной схеме: 2 - 3 - 4,5 месяца²
- Безопасность подтверждена в одном из крупнейших в истории вакцин исследований REST (68 038 пациентов)³

MSD

ООО «МСД Фармэсьютикалс», Россия, 115093, г. Москва, Павловский, д. 7, стр. 1.
Тел.: +7 (495) 916 71 00, Факс: +7 (495) 916 70 94, www.merck.com

VACC-1084314-0017 (04/2014)

¹ На 15.04.2014 – единственная зарегистрированная вакцина для профилактики Ротавирусной инфекции в России
1. Podkolzin A.T., Petukhov D. N., Veselova O.A. EPMG Report: Rotavirus of A surveillance and genotype distribution in Russian Federation in season 2011-2012. 2. Инструкция по применению Rotatek®, 3. Vesikari T et al. Safety and Efficacy of a Pentavalent Human-Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine. N Engl J Med 2006;354:23-33.
Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем.
Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению

PotaTek

(Вакцина для профилактики ротавирусной инфекции, пятивалентная, живая, оральная)

Сколько б ты ни жил, всю жизнь следует учиться (Сенека)

В своих частых командировках по разным городам России я не раз слышал от врачей-педиатров восторженные отзывы о конференциях с участием профессора Ирины Николаевны Захаровой. Очень хотел взять у нее интервью, и вот, удача, в Твери я сам попал на такую конференцию!



И.Н., среди врачей-педиатров известно, что уже несколько лет в разных городах России проходят познавательные и интересные конференции с Вашим участием. Могли бы Вы рассказать о них подробнее?

И.Н.: Конечно. Идея создать выездную Образовательную программу появилась, когда меня назначили на должность главного педиатра ЦФО. Одновременно, являясь заведующей кафедрой педиатрии РМАПО, я прекрасно понимала,



как важно для педиатра быть в курсе самых последних рекомендаций по лечению наших маленьких пациентов. Ведь ответственность педиатров огромна!

Инициатива нашей кафедры нашла поддержку в Департаментах и Министерствах здравоохранения практически всех городов ЦФО, которые были охвачены Образовательной программой в первый же год. Сейчас нашу лекторскую группу снова ждут в Твери и Туле, Липецке и Иваново, Вла-



димире, Орле, Брянске и других городах ЦФО. У сотрудников кафедры педиатрии РМАПО очень плотный график и поэтому приезжать чаще, чем один раз в год, не получается.

Значит, сейчас Вы проводите конференции и в других городах России, за пределами ЦФО?

Да. За первый год программы мы объехали все города ЦФО и думали, что уже с новыми лекциями приедем в них через год. Но жизнь внесла свои коррективы. Интерес к этой программе вышел за пределы ЦФО, и мы стали по приглашению местных органов здравоохранения проводить конференции и в других городах России. Сейчас в послужном списке нашей лекторской группы: Хабаровск, Иркутск, Бла-



говещенск, Красноярск, Волгоград, Астрахань, Пятигорск, Чита, Пермь, Уфа, Самара, Екатеринбург, Челябинск. В общей сложности эти конференции посетили более пяти тысяч врачей-педиатров.

И.Н., Кто входит в лекторскую группу?

У нас прекрасная команда. Когда дело касается аллергии, нефрологии, желудочно-кишечных заболеваний и питания детей, читаю сама. Декан нашего факультета, профессор кафедры педиатрии А.Л. Заплатников, который, кстати, не-



давно отметил свое 55-летие, украшает программу лекциями по иммунологии и заболеваниям верхних дыхательных путей. Мой друг и учитель, доцент кафедры педиатрии Э.Б. Мумладзе, традиционно читает лекции по общей педиатрии. Мы ожидаем, что к нам присоединятся и другие лектора.

Как Вам удается поддерживать живейший интерес к программе?

Открою Вам профессиональный секрет. Я стараюсь активно посещать международные конгрессы педиатров, участвовать в различных научных исследованиях международного уровня. У нашей кафедры сложились дружеские отношения со многими профессорами Европы и Америки. Мы приглашаем их в Москву, и проводим совместные семинары на нашей кафедре. Сотрудники кафедры педиатрии



РМАПО стараются всю самую актуальную и полезную информацию включать в лекции Образовательной программы для врачей-педиатров России.

И.Н., Вам кто-то помогает в организации?

Все вопросы организации решает конгресс-оператор «Три-тон». Благодаря этому у Образовательной программы есть свой стиль. Это, прежде всего, лучшие залы городов, красивые бейджи, бесплатные портфели участников и, наконец, прекрасные печатные материалы. О них хочется сказать



отдельно. Это брошюры формата А4, сделанные с профессионализмом и любовью. Причем для каждого города создается отдельная брошюра с информацией о принимающей стороне. Главным же в этой брошюре является уникальный материал: слайд-лекции, которые звучат на конференции и с которыми слушатели начинают работать уже в зале.

И.Н., мне уже очень хочется побывать на такой конференции. Как это сделать?

Очень просто. Сейчас работает сайт www.pediatrics-nmo.com, на котором Вы можете увидеть график прошедших и будущих конференций. Как только напротив города появляется ссылка на программу, открывается предварительная



регистрация на мероприятие в этом городе. Кстати, электронная регистрация гарантирует получение печатных материалов, о которых я Вам говорила. Так, что регистрируйтесь и приходите!

Мне всегда приятно, что наши врачи-педиатры стремятся к новым знаниям и хотят повышать профессиональный уровень в течение всей врачебной практики. Спасибо им большое за ежедневный труд и высокопрофессиональные умения!

Интервью записал Константин Миллер



Ю.А. ЧЕРЕДНИЧЕНКО, «Ремедиум»

В ФОКУСЕ ВНИМАНИЯ – УХОД ЗА КОЖЕЙ РЕБЕНКА

Уход за кожей ребенка первых лет жизни – весьма актуальная проблема в практике врача педиатра. Особенно кожа новорожденных детей требует пристального внимания, отличается особой чувствительностью и восприимчивостью к внешним воздействиям, ее защитная функция значительно снижена. Чем меньше ребенок, тем зернистый слой кожи менее выражен, что определяет ее прозрачность. Анатомо-физиологические особенности кожи новорожденных и грудных детей способствуют легкому возникновению повреждений с выраженной экссудативной реакцией и генерализацией воспалительных процессов. Обилие сосудов и находящаяся в постоянной дилатации капиллярная сеть придают коже своеобразную ярко-розовую окраску. Большое количество функционально лабильных лимфатических канальцев формируют пастозность и легко возникающие отеки.

Влияние различных повреждающих факторов и неправильное использование средств ухода может приводить к нарушению нормального состояния кожи. Частое купание, агрессивные природные условия (солнце, ветер, мороз) вызывают сухость и шелушение чувствительной кожи малыша. Для ее увлажнения и естественного восстановления стоит пользоваться лишь теми средствами, которые разработаны с учетом особых характеристик чувствительной кожи грудного ребенка и произведены из отобранных компонентов, прошедших строжайший контроль качества и специальные клинические испытания.

В соответствии с требованиями безопасности **Бепантен® Крем** эффективно увлажняет и защищает кожу младенца. В основе крема – активное вещество декспантенол – провитамин B5, превращающийся в коже в пантотеновую кислоту, входящую в состав коэнзима А, играющего важную роль в процессах ацетилирования и окисления; улучшая обменные процессы, способствует регенерации поврежденных тканей. Также в состав крема входит ланолин, который проникает в роговой слой кожи и обеспечивает его гидратацию (эффективно блокирует потерю воды через кожу), и липиды, эффективно защищающие кожу от раздражителей [1].

Бепантен® Крем используют в качестве профилактики и лечения сухости кожи, он рекомендуется для ежедневного ухода за открытыми участками кожных покровов – лицо, руки. Крем следует наносить тонким слоем 1–2 раза в день на пораженную поверхность или открытые участки тела перед прогулкой, мягко втирая до полного впитывания.

Однако к наиболее распространенным повреждениям кожи у детей первого года жизни относят **пеленочный дерматит**, распространенность которого, по различным данным, может составлять от 35 до 50%. Для детей первого месяца жизни наиболее характерен пеленочный дерматит по типу простого контактного дерматита, развивающийся в тех местах, которые непосредственно контактируют с подгузником. В большей степени поражаются ягодичцы и гениталии. Вначале наблюдаются пятна с эритемой различной интенсивности, затем кожа в местах поражения становится отечной, иногда появляется шелушение и папулезные высыпания.



УХОД ЗА КОЖЕЙ РЕБЕНКА ПРИ ПЕЛЕНОЧНОМ ДЕРМАТИТЕ

Несомненна важность правильного ухода за кожей младенца как основного элемента профилактики дерматита:

- своевременная смена подгузника каждые 3–4 ч (рекомендуется использовать одноразовые дышащие подгузники Huggies, Pampers и др.);
- регулярное очищение кожи, используя щадящие средства для купания (Bubchen, Johnson's Baby и др.), очищающие салфетки (Babyline, Libero, Bubchen, Johnson's Baby и др.);
- воздушные ванны (3–5 мин при каждой смене подгузника);
- применение «барьерного» крема при каждой смене подгузника.

Согласно исследованиям, ведущее

место в рекомендациях

педиатров среди средств

по уходу за кожей ново-

рожденных занимает

Бепантен® Мазь. Выбор

этого средства для лечения пеленочного дерматита обоснован, т. к. Бепантен® Мазь не содержит консервантов, отдушек и красителей. В ее составе основным действующим веществом является декспантенол, ланолин, миндальное масло и липиды, эффективно защищающие кожу от раздражителей [1].

Бепантен® Мазь способствует быстрому восстановлению поврежденной кожи благодаря декспантенолу, ланолин обеспечивает стойкий защитный эффект, создавая барьер, защищающий от внешних раздражителей (моча, кал). Бепантен® Мазь рекомендуется наносить тонким слоем на пораженные участки кожи ребенка ежедневно во время пеленания до исчезновения симптомов пеленочного дерматита.

Для профилактического ухода за чувствительной кожей малыша, предупреждая пеленочный дерматит, рекомендуется использовать гипоаллергенный защитный крем **Бепантол® Baby**.

Крем не содержит красителей и отдушек, в его основе лежит инновационная формула, разработанная специально с учетом потребностей кожи новорожденных [1]. Бепантол® Baby обеспечивает защиту кожи ребенка от возможного раздражения (моча, кал), обеспечивает водоотталкивающий эффект,

при этом позволяет коже дышать, предотвращает трение и поддерживает естественный процесс восстановления. Но при появлении покраснений и первых признаков воспаления следует использовать Бепантен® Мазь.

В случае **появления опрелостей, сопровождающихся мокнутием**, возникает опасность присоединения инфекции, поэтому необходимо использование крема **Бепантен® Плюс**, в состав которого входит хлоргексидин (0,5%) и декспантенол, благодаря чему крем обладает антисептическим, противовоспалительным и регенерирующим эффектом [1]. Крем используют при лечении царапин и садня. При нанесении на поврежденные участки кожи Бепантен® Плюс не вызывает болезненных ощущений, оказывая охлаждающий эффект, что



способствует комплаентности пациентов. Бепантен® Плюс в практике педиатра эффективно применяют в лечении опрелостей, ссадин, трещин, расчесов, легких ожогов.

Высокая клиническая эффективность и безопасность мазей и кремов



Бепантен подтверждена рядом отечественных и зарубежных клинических исследований, демонстрирующих полное исчезновение дерматита у детей (более 50% случаев) и значительное уменьшение симптомов (более 40%) [2–5]. Также необходимо отметить доказанный положительный эффект Бепантен® Мази в лечении трещин сосков у кормящих матерей. Мазь снимает воспаление, уменьшает покраснение ареолы и болевые ощущения, способствует быстрому заживлению трещин и предотвращает их появление [6].

В арсенале современного педиатра появилось еще одно средство, помогающее в лечении **солнечных и термических ожогов** кожи у детей, – **Бепантол® Охлаждающая пенка**. Инновационная технология Nanosorb способствует восстановлению защитного кожного барьера. Пенка способствует быстрому охлаждению и увлажнению поврежденного участка благодаря стремительному испарению воды из средства, устраняя ощущение стянутости.

Благодаря инновационной технологии Nanosorb компоненты доставляются в форме мельчайших частиц, обеспечивая усиленный и интенсивный контакт с поврежденной кожей. Входящий в состав пенки декспантенол способствует длительному эффекту увлажнения и регенерации. Своевременное применение пенки предупреждает ухудшение состояния кожи, снижает чувствительность, способствует скорому восстановлению. Бепантол® Охлаждающая пенка наносится без втирания в кожу, поэтому ее применение безболезненно, однако перед нанесением средства место ожога необходимо охладить холодной водой [1].



Причин возникновения проблем с кожей ребенка достаточно много: окружающая среда, питание, одежда, аллергические проявления и др., главная задача педиатра выявить их и подобрать эффективное и безопасное средство для их успешного решения. Основным критерий при выборе косметических и лечебных средств по уходу за кожей малыша – это клинически доказанные положительные результаты их применения в педиатрической практике.



Источники:

1. <http://www.bepanthen.ru>.
2. Иванова Н.А., Костракина Л.Н. Опыт применения бепантена и бепантена плюс в лечении атопического дерматита у детей. *Consilium medicum. Педиатрия*, 2005, 1: 39-41.
3. Яцык Г.В., Акоев Ю.С. Клиническая эффективность различных средств по уходу за кожей новорожденных на основе D-пантенола. *Cons. Med. Педиатрия*, 2004, 6(2): 41-3.
4. Белоусов Н.А., Горелов А.В. Применение мази д-пантенол в лечении пеленочного дерматита у новорожденных детей. *Вопросы современной педиатрии*, 2002, 1(4): 96.
5. Putet G, Guy B et al. Effect of Bepanten Ointment on the prevention and treatment of diaper rash on premature and full-term babies. *Realites Pediatriques*, 2001, 63: 33-38.
6. Тютюнник В.Л. Трещины сосков у кормящих мам, методы их лечения и профилактики. *РМЖ*, 2004, 5: 321-324.

Бепантол® BABY



Защитный крем под подгузник

Разработан специально для новорожденных

Инновационная¹ формула с натуральным оливковым маслом и витамином В3 оказывает двойное действие:

- Помогает формировать защитный барьер кожи
- Защищает кожу от раздражения ферментами кала
- Клинически протестирован

0 покраснений в 96% случаев²



Новинка



LRLJMKT-CC-01-2016-1087

Реклама

¹ среди линейки продуктов бренда Бепантен

² Katarzyna Sznurkowska, Anna Liberek, Katarzyna Brzozowska Cieloch, Olga Czernicka, Raymond de Bony, Peter Kurka, Holger Lenz. Evaluation of a new cosmetic topical formulation in the management of irritant diaper dermatitis in infants. *SelfCare* 2015;6(S1):12-24

ЯВЛЯЕТСЯ КОСМЕТИЧЕСКИМ СРЕДСТВОМ
МАТЕРИАЛ ДЛЯ РАБОТНИКОВ СФЕРЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

БЕРЕЖНЫЙ УХОД ЗА КОЖЕЙ МЛАДЕНЦЕВ

Статья посвящена анатомо-физиологическим особенностям кожи младенцев и новым возможностям бережного ухода за ней. Представлены некоторые результаты доклинического и клинического изучения продуктов ухода за кожей с экстрактом овса Реальба®.

Ключевые слова: новорожденные, кожа, анатомо-физиологические особенности, уход.

N.M. SHAROVA, MD, Prof. Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

GENTLE CARE FOR BABY SKIN

The article is devoted to the anatomical and physiological characteristics of the skin of babies and new options for gentle care. Some results of preclinical and clinical studies of skin care with Realba® oat extract are demonstrated.

Keywords: newborns, skin, anatomical and physiological characteristics, care.

Высокие требования к средствам по уходу за кожей младенцев определяются анатомо-физиологическими особенностями этого периода жизни.

Кожа новорожденного тоньше кожи взрослого человека, выполняет функцию барьера, отделяя внутреннюю среду организма от окружающей среды, предотвращая проникновение болезнетворных микроорганизмов, химических и физических агентов, аллергенов, а также пенетрацию токсических веществ и неконтролируемую потерю воды.

К 40-й нед. внутриутробного развития в анатомическом отношении кожа формируется практически полностью, но функциональной зрелости она достигает к 2–3 годам и в более взрослом периоде. Вследствие этого новорожденному труднее противостоять термическому стрессу, выдерживать влияние ультрафиолетового излучения, механическое воздействие. У детей в этот период жизни воспалительные изменения выражаются эритемой, отеком, образованием пузырей и эрозий (табл. 1).

Роговой слой кожи выполняет основную роль в формировании барьерной функции. Процесс кератинизации начинается приблизительно на 24-й нед. внутриутробного развития плода, заканчивается к моменту рождения. Степень зрелости барьерных свойств кожи у плода к 36-й нед. гестации близка к состоянию доношенных новорожденных. Соотношение между поверхностью и объемом тела у новорожденных увеличено по сравнению с детьми старшего возраста и взрослыми, что является в определенной степени причиной повышенной проницаемости (или даже пенетрации) применяемых наружных средств как лекарственных, так и средств по уходу. Тонкий роговой слой кожи новорожденного содержит кератиноциты с ядрами, что определяет легкую ранимость, чувствительность к различным раздражителям. В то же время межклеточные связи выражены слабее, чем в функционально зрелой коже. Нижние ряды клеток рогового слоя скреплены липидными структурами и образуют плотную зону, создающую препятствия для трансэпидермальной потери воды и для проникновения в кожу аллергенов, токсинов и

микроорганизмов. Клетки рогового слоя содержат естественный увлажняющий фактор, состоящий из аминокислот, их производных и минералов, образующихся при гидролизе белка филаггрина. Эти водорастворимые соединения гигроскопичны, задерживают воду. Вода действует как внутриклеточное склеивающее вещество в роговом слое, сохраняя тем самым упругость корнеоцитов и предотвращая слущивание и образование трещин в поврежденной коже. Уменьшение содержания воды до 10% и ниже приводит к образованию видимых чешуек [1].

Неполноценность кожного барьера встречается у новорожденных, у перенесенных детей, а также при нарушении трофики у детей с внутриутробной гипоксией, гипотрофией, ихтиозом, вследствие чего повышается проницаемость для различного рода раздражителей.

Сухость кожи у младенцев носит транзиторный характер и может быть обусловлена снижением продукции и секреции липидов, необходимых для формирования водно-липидной мантии, эпидермальными кератиноцитами, вследствие чего наблюдается значительная трансэпидермальная потеря воды. Нарушение кожного барьера также обусловлено дефицитом керамидов, связанным с недостатком гамма-линоленовой кислоты [2].

Эпидермально-дермальное соединение образует непрочную связь из-за отсутствия эластических волокон и слабости десмосом. Базальная мембрана развита недостаточно, сосочки дермы сглажены. Обильная васкуляризация кожи определяет склонность к экссудативным реакциям. Секреция потовых и сальных желез снижена по сравнению с взрослыми и детьми более старшего возраста. При рождении кожа ребенка покрыта первородной смазкой с pH 6,7–7,4, а кожа под ней имеет pH 5,5–6,0. Вероятно, помимо смазочного свойства, смазка обладает антибактериальной активностью. Активные попытки очистить кожу новорожденного от смазки снижают защитные ее свойства.

Терморегуляция у новорожденного несовершенная, существует риск переохлаждения вследствие увеличенной теплоотдачи и теплопроводности. Слаборазвитая подкожножировая клетчатка, незрелая рецепторная

сфера снижают способность ребенка реагировать на изменения температуры окружающей среды. Потовые железы начинают полноценно функционировать через несколько недель после рождения, поэтому необходимо создание оптимальных температурных условий для доношенных и тем более недоношенных детей [3].

В первые месяцы жизни кожа младенцев слабо пигментирована за счет малого количества меланосом, хотя уже к 24-й нед. внутриутробного развития меланоциты активно синтезируют и «передают» пигмент кератиноцитам. Тем не менее младенцы обладают меньшими естественными возможностями защиты от солнечного излучения, и вероятность ожога у них выше. При наследственных фоточувствительных заболеваниях (порфирия, пигментная ксеродерма, синдром Блума и др.) необходимо использовать дополнительные солнцезащитные средства, содержащие факторы защиты SPF и естественные окись цинка и диоксид титана.

В настоящее время имеется широкий спектр наружных средств, отличающихся максимальными безопасными и эффективными свойствами. Высокие требования, предъявляемые к средствам, предназначенным для использования в период новорожденности и первых месяцев жизни, заставляют производителей проводить серьезные доклинические и клинические исследования. Тщательнейшим образом изучают компоненты средств по уходу за кожей младенцев и их взаимодействие. В процессе исследования регистрируются длительность воздействия на кожу и показатели влажности кожи, трансэпидермальной потери воды, влияние на состояние водно-липидной мантии и др.

Новые продукты бренда A-DERMA предназначены для ухода за хрупкой кожей детей раннего грудного возраста, которые могут применяться с профилактической целью, а также для устранения раздражения и повреждения. Серия средств EXOMEGA и DERMALIBOUR+ содержит

запатентованный органический растительный компонент экстракт овса Реальба®, произрастающего на юге Франции [4]. Экстракт получают в определенный период роста растения, когда еще нет в его составе белковых компонентов, которые потенциально могут быть аллергенами.

Сухость кожи у младенцев носит транзиторный характер и может быть обусловлена снижением продукции и секреции липидов, необходимых для формирования водно-липидной мантии, эпидермальными кератиноцитами, вследствие чего наблюдается значительная трансэпидермальная потеря воды

Длительное изучение свойств экстракта позволило выделить основные направленные действия на смягчение, воспаление, заживление и защиту хрупкой кожи. Проведенные исследования показали, что экстракт Реальба® не содержит белковых компонентов, доказано отсутствие сенсибилизирующих свойств в изучаемом продукте (с помощью ДСН-ПААГ-гелевого электрофореза, ИФА, Вестер-блоттинга). В результате стало понятно, что риск сенсибилизации минимизирован у людей, склонных к различного рода аллергическим реакциям. Дальнейшие исследования демонстрировали противовоспалительную и иммуномодулирующую активность благодаря наличию в составе экстракта Реальба® флавоноидов, стероидных сапонинов, авенакозидов А и В. Действие отдельных компонентов экстракта Реальба® изучали in vitro на нескольких клеточных моделях, имитирующих различные пути активации воспаления. Продемонстрировано иммуномодулирующее влияние экстракта Реальба® на раннюю стадию активации Т-лимфоцитов и ингибирующее действие на синтез простагландина из арахидоновой кислоты [5–7].

И наконец, результаты клинических испытаний средств, содержащих экстракт Реальба®, у детей и взрослых со здоровой кожей и с признаками сухости и раздражения продемонстрировали хорошую клиническую переносимость, гипоаллергенность и эффективность. Стандартными критериями переносимости являются: осмотр кожи и субъективные ощущения комфорта или дискомфорта (дети старшего возраста и взрослые). Кожная переносимость была оценена как отличная, т. к. не наблюдали никаких негативных реакций кожи в результате применения продукта испытания и дискомфорта в результате нанесения продукта на кожу ни у одного пациента с признаками атопического дерматита. Интересно, что хорошая переносимость средств, содержащих экстракт Реальба®, у

Таблица. Структурные и функциональные различия кожи и ее придатков взрослого и доношенного ребенка

Параметры	Взрослые	Доношенные дети	Влияние на функцию
Толщина эпидермиса	50 мкм	50 мкм	Проницаемость для наружных лекарственных средств ↑ трансэпидермальная потеря воды
Десмосомы, полудесмосомы	норма	норма	↑ тенденция к образованию пузырей (у детей)
Дерма	норма	↓ снижение коллагеновых и эластических волокон	↓ эластичности кожи ↑ образование пузырей
Меланоциты	норма	Задержка активности на 1–7 дней	↑ фоточувствительности
Эккринные железы	норма	↓ нейрогенного контроля деятельности в течение 2–3 лет	↓ ответ на термальный стресс
Сальные железы	норма	норма	влияние на барьерные свойства антибактериальный эффект
Волосы	норма	↓ терминальные (пигментированные) волосы	Оценка степени зрелости новорожденного

здоровых лиц с сухой или чувствительной кожей подтверждена дерматологическими и офтальмологическими тестами [8, 9].

Соблюдение важных принципов при производстве средств по уходу за кожей младенцев является обязательным условием; косметические продукты не содержат спирта, отсутствуют парабены, отдушки и другие добавки.

Серия EXOMEGA (для атопичной кожи) включает в себя очищающие средства – смягчающее очищающее масло (особенно предназначенное для использования у младенцев) и смягчающий пенящийся гель (для детей раннего и более старшего возраста). Также в серию включены средства по уходу за кожей – смягчающий крем и смягчающий бальзам для сухой кожи. Эти продукты обладают выраженным увлажняющим свойством и могут быть использованы для ежедневного ухода. Смягчающий увлажняющий крем препятствует трансэпидермальной потере воды, улучшает барьерную функцию и уменьшает проницаемость младенческой кожи для микроорганизмов и аллергенов. Смягчающий бальзам имеет более плотную текстуру и может использоваться при выраженной сухости, низких температурах окружающей среды.

Соблюдение важных принципов при производстве средств по уходу за кожей младенцев является обязательным условием, косметические продукты не содержат спирта, отсутствуют парабены, отдушки и другие добавки

DERMALIBOUR+ – серия средств с выраженным противовоспалительным и ранозаживляющим эффектом, рекомендуется для поврежденной, раздраженной кожи.

При опрелостях, возникающих у детей раннего грудного возраста, можно использовать очищающий гель и заживляющий крем. Противовоспалительный эффект от применения этого средства наблюдается через 3–5 дней от начала использования. DERMALIBOUR+ имеет ограничения по срокам и рекомендованное воздействие в течение двух недель.

Учитывая проверенную безопасность серий средств EXOMEGA и DERMALIBOUR+, эти продукты бренда A-DERMA могут быть широко использованы с раннего возраста без сомнений, что при повышенной резорбционной функции в период новорожденности могут привести к негативным последствиям [10].



ЛИТЕРАТУРА

1. Шлишко И.Л., Каменский В.А., Донченко Е.В. Роль неинвазивных методов исследования в изучении структурных и функциональных особенностей кожи новорожденных. *Российский журнал кожных и венерических болезней*, 2013, 5: 30-37.
2. Осминина М.К. Помощь младенческой коже в разных клинических ситуациях. *Consilium medicum. Педиатрия*, 2015, 3: 12-17.
3. Студеникин В.М., Студеникина Н.И. Уход за кожей детей первых лет жизни: нейрорпедиатрический аспект. *Лечащий врач*, 2008, 3: 1-3.
4. Popovici G, Weissenboeck G, Bouillant ML, Dellamonica G, Chopin J. Isolation and characterization of flavonoids from *Avena sativa* L. *Z Pflanzenphysiol*, 1977, 85: 103-15.
5. Middleton E Jr. Effect of plant flavonoids on immune and inflammatory cell function. *Adv Exp Med Biol*, 1998, 439: 175-82.
6. Ikai K. Psoriasis and the arachidonic acid cascade. *J Dermatol Sci*, 1999, 21: 135-46.
7. Greaves MW, Camp RD. Prostaglandins, leukotrienes, phospholipase, platelet activating factor, and cytokines: an integrated approach to inflammation of human skin. *Arch Dermatol Res*, 1988, 280 Suppl: 33-41.
8. Pazzaglia M, Jorizzo M, Parente G, Tosti A: Allergic contact dermatitis due to avena extract. *Contact Dermatitis*, 2000, 42: 364.
9. Riboldi A, Pigatto PD, Altomare GF, Gibelli E. Contact allergic dermatitis from oatmeal. *Contact Dermatitis*, 1988, 18: 316-317.
10. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic eczema. *Acta Dermatol Venereol (Stockh)* 1980, 92: 44-7.

РОДИТЕЛИ ЧАСТО НЕ ЗАМЕЧАЮТ, ЧТО ИХ ДЕТИ СТРАДАЮТ ОТ ОЖИРЕНИЯ

Согласно результатам проведенного в США исследования, результаты которого были опубликованы в журнале *Childhood Obesity*, ученые Нью-Йоркского университета Южной Джорджии (г. Стейтсборо) и их коллеги из университета Фудань (Шанхай) проанализировали данные Национальной программы проверки здоровья и питания (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES), изучив две группы детей, обследованных в два периода времени: 3 839 (1988–1994) и 3 151 ребенок (2007–2012). Ученые установили, что родители часто закрывают глаза на то, что у их детей избыточный вес или ожирение; большинство родителей считают, что у детей нормальный вес, тогда как на самом деле количество детей с ожирением растет устрашающими темпами.

В ходе опросов родителям предлагали ответить на вопрос, считают ли они, что их ребенок в возрасте от 2 до 5 лет имеет избыточный, недостаточный или нормальный вес. 97% родителей мальчиков с избыточным весом из первой исследуемой группы полагали, что у их сыновей нормальный вес; 95% родителей из второй группы считали так же. Родители девочек с избыточным весом показали в ходе первого опроса, что у их дочерей почти нормальный вес – 88% родителей, 93% – в ходе второго опроса. Исследователи отмечают, что особенно тревожит тот факт, что у детей второй группы был значительно больший избыточный вес, чем в первой группе. Тем не менее восприятие родителями веса детей остава-

лось относительно неизменным. Это ошибочное восприятие было наиболее выраженным среди афроамериканских семей и семей с низкими доходами.

Одной из причин такого явления может быть тот факт, что, вместо того чтобы сравнивать параметры своего ребенка с научно обоснованными диаграммами роста в качестве стандарта, родители, похоже, считают стандартом сверстников, – сообщил ведущий автор Дастин Дункан из Нью-Йоркского университета. Немногие из родителей были в состоянии понять диаграммы роста и значение представленных данных. И в то же время признание родителями наличия у детей избыточного веса имеет первостепенное значение для усилий по профилактике ожирения, подчеркивают авторы.

A-DERMA
AVOINE RHEALBA®

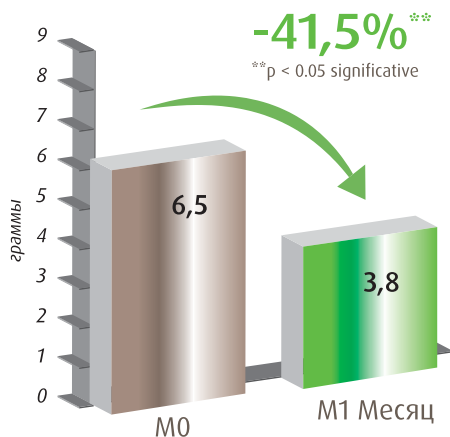
Экспертная серия
для атопичной кожи на растительной основе.
Смягчает, успокаивает и снимает ощущение зуда*.

EXOMEGA

WITH RHEALBA® OAT PLANTLETS

Позволяет сократить
длительность применения
топических стероидов
при сохранении результата
через

1 месяц применения¹



(1) Мультицентровое международное исследование (Франция, Италия, Румыния, Грузия). 108 детей в возрасте от 6 месяцев до 6 лет с атопичной кожей (SCORAD между 20 и 40). Применение EXOMEGA Смягчающий крем (стерильный эмомент) в течение 3-х месяцев. Изменение показателя шкалы SCORAD через месяц применения EXOMEGA Смягчающий крем (стерильный эмомент).

* связанное с сухостью кожи

Реклама. Товар сертифицирован.



МЛАДЕНЦЫ — ДЕТИ — ВЗРОСЛЫЕ

000 «Пьер Фабр», 119435, Москва, Саввинская наб., д.15. Тел.: +7 495 789 95 33

ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ОВСА ДЛЯ ХРУПКОЙ КОЖИ

www.aderma.com


Pierre Fabre

И.Н. ЗАХАРОВА¹, д.м.н., профессор, В.М. ЧЕРНОВ², д.м.н., профессор, И.С. ТАРАСОВА², д.м.н., А.Л. ЗАПЛАТНИКОВ¹, д.м.н., профессор, Е.Б. МАЧНЕВА¹, С.И. ЛАЗАРЕВА³, к.м.н., Т.М. ВАСИЛЬЕВА³

¹ Российская медицинская академия последилового образования Минздрава России, Москва

² Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва

³ Детская городская поликлиника №133 Департамента здравоохранения г. Москвы

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Недоношенные дети представляют собой особую группу риска по развитию железодефицитной анемии (ЖДА). В зависимости от сроков появления и патогенетических механизмов развития анемия у недоношенных детей подразделяется на несколько типов, среди которых лишь поздняя анемия является железодефицитной. В статье представлены данные о причинах, механизмах развития ЖДА у недоношенных детей, о способах ее профилактики и лечения. Особое внимание уделено профилактике поздней анемии недоношенных с помощью назначения препаратов железа.

Ключевые слова: недоношенные дети, ранняя анемия недоношенных, поздняя анемия недоношенных, профилактика, дефицит железа, эритропоэтин.

I.N. ZAKHAROVA, MD, Prof., V.M. CHERNOV, MD, Prof., I.S. TARASOVA, MD, A.L. ZAPLATNIKOV, MD, Prof., E.B. MACHNEVA, S.I. LAZAREVA, PhD in medicine, T.M. VASILYEVA

PREVENTION AND TREATMENT OF IRON DEFICIENCY ANEMIA IN PREMATURE INFANTS

Premature infants are referred to the specific risk group for developing iron deficiency anemia (IDA). Depending on the time of occurrence and pathogenetic mechanisms, anemia in premature infants is classified into several types among which only late anemia is characterized by iron deficiency. The article tells about the causes and development mechanisms of IDA in premature infants, as well as the methods of prevention and treatment. The focus is on the prevention of late anemia in premature babies through administration of iron preparations.

Keywords: premature infants, early anemia of prematurity, late anemia of prematurity, prevention, iron deficiency, erythropoietin.

Неонатологи и педиатры при выхаживании недоношенных детей нередко встречаются с анемией, которая имеет различные причины и механизмы развития [1–3] (табл. 1).

Таблица 1. Анемии у недоношенных детей [3]

Анемия	Механизмы развития	Время максимального выявления (недели)
Ранняя	Задержка эритропоэза на фоне увеличивающегося объема (массы) крови	4–8
Промежуточная	Эритропоэз не соответствует тому, который необходим для увеличивающегося объема крови	8–16
Поздняя	Истощение запасов железа, необходимого для насыщения увеличивающейся массы эритроцитов	16 и позже
Мегалобластная	Дефицит фолиевой кислоты в связи с ее неустойчивым балансом + инфекция	6–8
Гемолитическая	Дефицит витамина Е во время особой чувствительности эритроцитов к окислению	6–10

Как видно из таблицы 1, лишь поздняя анемия недоношенных является железодефицитной, другие виды анемии имеют иные патофизиологические механизмы развития.

Основную роль в патогенезе развития ЖДА у недоношенных детей играют недостаточно сформированные запасы железа во время внутриутробного развития. Как известно, поступление железа через плаценту к плоду происходит наиболее активно, начиная с 28–32 недели. Причем, чем больше срок гестации и масса тела плода, тем интенсивнее происходит процесс поступления железа через плаценту.

Снижение концентрации Hb в первые несколько недель жизни, особенно выраженное у недоношенных детей, связано с перераспределением железа, которое включается в миоглобин и депонируется в тканях

Железо матери, доставленное к плаценте в составе трансферрина, взаимодействует со специфическими рецепторами микроворсинок с последующим трансмембранным переносом в плаценту. Часть железа депонируется в составе плацентарного ферритина, а другая часть связывается с ТФ плода и поступает в его кровоток, откуда доставляется в эритроидный костный мозг, где синтезируется гемоглобин

Таблица 2. Факторы, отрицательно влияющие на запасы железа в перинатальном периоде и в первом полугодии жизни ребенка [5]

Период воздействия фактора	Факторы
Аntenатальный	• дефицит железа (ДЖ) у беременной женщины • сахарный диабет • курение во время беременности • задержка внутриутробного развития (ЗВУР) • многоплодная беременность
Инtranатальный	• очень быстрая перевязка пуповины • острые или хронические фетальные кровопотери
Постнатальный	• заменное переливание крови • некомпенсированные потери при флеботомии • использование рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рч-ЭПО) • задержка назначения или неадекватные дозировки препаратов железа • исключительно грудное вскармливание после 6 месяцев жизни • раннее использование в питании ребенка коровьего и козьего молока

(Hb). Часть железа доставляется в ткани, где оно входит в состав различных ферментных систем. Депонирование избытка железа в форме ферритина или гемосидерина происходит в печени, селезенке, костном мозге и скелетных мышцах. Поскольку общее содержание железа в организме новорожденного прямо пропорционально его массе тела при рождении, очевидно, что недоношенные дети имеют недостаточное количество железа в организме для обеспечения потребностей в процессе постнатального роста [4]. Снижение концентрации Hb в первые несколько недель жизни, особенно выраженное у недоношенных детей, связано с перераспределением железа, которое включается в миоглобин и депонируется в тканях [4].

Содержание железа в рационе питания беременной женщины, согласно отечественным рекомендациям, должно составлять 33 мг/сут

В патогенезе ЖДА недоношенных детей существует также ряд дополнительных факторов, отрицательно влияющих на запасы железа в перинатальном периоде и в первом полугодии жизни (табл. 2).

Любые патологические состояния у беременной женщины, способствующие нарушению функции плаценты, могут препятствовать трансплацентарному поступлению железа к плоду. Глубокий дефицит железа у беременной женщины также способствует недостаточному поступлению железа к плоду. Содержание железа в рационе питания беременной женщины, согласно отечественным рекомендациям, должно составлять 33 мг/сут [6].

ЗВУР также часто сопровождается развитием дефицита железа у новорожденного – у 50% новорожденных с ЗВУР развивается ДЖ. От 25 до 85% недоношенных новорожденных с массой тела при рождении менее 1 500 г



Для «железного» здоровья Ваших пациентов*

- Восстановление уровня гемоглобина и запасов железа¹
- Хорошая переносимость¹
- Высокая приверженность к лечению¹

Для каждого возраста свой Мальтофер®



Капельный дозатор

Предпочтителен для детей до 3 лет



Мерный колпачок

Предпочтителен для детей старше 3 лет



* Для пациентов с железодефицитной анемией, латентным дефицитом железа и повышенной потребностью в железе. ¹ Продолжительность лечения клинически выраженного дефицита железа (железодефицитной анемии) составляет 3-5 месяцев до нормализации содержания гемоглобина.

1. Del Aguila CM & Nunez O. Revista del AWGLA 2004;1:33-42.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Мальтофер®.

Сокращенная информация по применению. Торговое название: Мальтофер® (Maltifer®).
МНН или группировочное название: железа (III) гидроксид полималлизат. **Лекарственная форма:** капли для приема внутрь. **Показания к применению:** лечение дефицита железа без анемии (латентного дефицита железа) и лечение клинически выраженной железодефицитной анемии (ЖДА). **Профилактика дефицита железа** во время беременности и в период грудного вскармливания; у женщин детородного возраста, у детей, в подростковом возрасте и у взрослых (например, вегетарианцев и пожилых людей). **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому из компонентов препарата. **Перегрузка железом.** Нарушение утилизации железа. Анемии, не связанные с дефицитом железа. Дефицит сахарозы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Способ применения и дозы:** внутрь. Суточную дозу можно разделить на несколько приемов или принимать за один раз. Препарат следует принимать во время или сразу же после приема пищи. Для точного отмеривания дозы препарата флакон/контейнер (тубу) следует держать вертикально. Суточная доза препарата зависит от степени дефицита железа. **Лечение ЖДА у детей и взрослых:** продолжительность лечения составляет приблизительно от 3 до 5 мес. до нормализации содержания гемоглобина (Hb). После этого лечения следует продолжить в течение 1-2 мес. в дозе для лечения дефицита железа без анемии с целью восполнения запасов железа. **Лечение ЖДА во время беременности:** лечение следует продолжать до нормализации содержания гемоглобина (Hb) и, как минимум, до конца беременности в дозе, описанной для случая дефицита железа без анемии, с целью восполнения запасов железа и удовлетворения возрастных потребностей в железе. **Лечение и профилактика дефицита железа без анемии:** занимает приблизительно 1-2 мес. **Побочное действие:** очень частое (≥1/10): изменение цвета кала; частые (≥1/100, <1/10): диарея, тошнота, диспепсия. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. **Особые указания:** препарат следует принимать с фруктовыми и овощными соками, или с детской пищей, или с неалкогольными напитками. Не должно оказывать влияния на суточную потребность в инсулине у пациентов с сахарным диабетом. 1 мл капель содержит 0,01 хлебных единиц. Препарат содержит сахарозу. **Вспомогательные вещества:** натрия метилпарагидроксибензоат и натрия пропилпарагидроксибензоат могут вызывать аллергические реакции (возможно, замедленного типа). **Полная информация по препарату** содержится в инструкции по медицинскому применению.

Сокращенная информация по применению. Торговое название: Мальтофер® (Maltifer®).
МНН или группировочное название: железа (III) гидроксид полималлизат. **Лекарственная форма:** сироп. **Показания к применению:** лечение дефицита железа без анемии (латентного дефицита железа) и лечение клинически выраженной железодефицитной анемии (ЖДА). **Повышенная потребность в железе** во время беременности и в период грудного вскармливания; донорства крови, интенсивного роста, вегетарианства и пожилого возраста. **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому из компонентов препарата. **Перегрузка железом.** Нарушение утилизации железа. Анемии, не связанные с дефицитом железа. Дефицит сахарозы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Способ применения и дозы:** внутрь. Суточную дозу можно разделить на несколько приемов или принимать за один раз. Препарат следует принимать во время или сразу же после приема пищи. Точную дозу препарата можно отмерить с помощью мерного колпачка, прилагаемого к препарату Мальтофер® сироп 10 мг/мл. Сироп можно смешивать с фруктовыми и овощными соками, или с детской пищей, или с неалкогольными напитками. Суточная доза препарата зависит от степени дефицита железа. **Лечение ЖДА у детей и взрослых:** продолжительность лечения составляет приблизительно от 3 до 5 мес. до нормализации содержания гемоглобина (Hb). После этого лечения следует продолжить в течение 1-2 мес. в дозе для лечения дефицита железа без анемии с целью восполнения запасов железа. **Лечение ЖДА во время беременности:** лечение следует продолжать до нормализации содержания гемоглобина (Hb) и, как минимум, до конца беременности в дозе для лечения дефицита железа без анемии с целью восполнения запасов железа и удовлетворения возрастных потребностей в железе. **Лечение и профилактика дефицита железа без анемии:** занимает приблизительно 1-2 мес. **Побочное действие:** очень частое (≥1/10): изменение цвета кала; частые (≥1/100, <1/10): диарея, тошнота, диспепсия. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. **Особые указания:** препарат содержит этанол в количестве от 0,009 г до 0,1 г. При назначении препарата пациентам с сахарным диабетом следует учитывать, что 1 мл сиропа содержит 0,04 хлебных единиц. Препарат содержит сахарозу. **Вспомогательные вещества:** натрия метилпарагидроксибензоат и натрия пропилпарагидроксибензоат могут вызывать аллергические реакции (возможно, замедленного типа). **Полная информация по препарату** содержится в инструкции по медицинскому применению.

Информация для специалистов здравоохранения. Дата выпуска рекламы: июль 2016 г.
ООО «Тakeda Фармасьютикалс»:
119048, Москва, ул. Усачева, 2, стр. 1,
Тел.: (495) 935 8511, факс: (495) 502 1625,
www.takeda.com.ru
Рег. удостоверение: П. № 011981/04 от 11.10.2011,
П. № 011981/01 от 11.10.2011




представляют группу риска по развитию железодефицитных состояний в течение первых 2 лет жизни [5].

Так называемый функциональный ДЖ развивается у недоношенных новорожденных, получавших в качестве терапии ранней анемии препараты рч-ЭПО. У детей, получающих препараты рч-ЭПО, отмечаются низкая концентрация сывороточного ферритина и гипохромия эритроцитов, поэтому им препараты железа должны назначаться в лечебных дозах [2].

Первые 2 года жизни следует считать наиболее чувствительным периодом в развитии мозга ребенка, когда дефицит железа может привести к необратимым изменениям

ДЖ в первые годы жизни способен оказать негативное влияние на процессы постнатального формирования центральной нервной системы, что может иметь отдаленные последствия для развития ребенка [7]. Первые 2 года жизни следует считать наиболее чувствительным периодом в развитии мозга ребенка, когда дефицит железа может привести к необратимым изменениям. При развитии сидеропении в раннем возрасте снижается продукция миелина, нарушаются процессы допаминового обмена в полосатом теле головного мозга, следствием чего может явиться замедление становления моторных функций и поведенческие нарушения у ребенка [8].

Естественной профилактикой ЖДА у доношенных детей первых месяцев жизни считается исключительно грудное вскармливание до 4–6 мес. жизни. Поскольку биодоступность железа из грудного молока очень высока (50%), несмотря на относительно низкую концентрацию железа в женском молоке (0,2–0,4 мг/л), грудное вскармливание обеспечивает организм ребенка достаточным количеством железа. При искусственном вскармливании для детей первого полугодия жизни используют смеси с содержанием железа от 0,4 до 0,8 мг/100 мл, а содержание железа в «последующих» адаптированных молочных смесях (для детей второго полугодия жизни) возрастает до 0,9–1,3 мг/100 мл [9]. Однако эти положения касаются доношенных новорожденных. Как уже было отмечено выше, недоношенные новорожденные сформировали недостаточные запасы железа в организме во время укороченного внутриутробного развития, поэтому для восполнения потребностей в железе им требуется получать дополнительное его количество с специализированными продуктами питания, а также с препаратами железа.

Согласно отечественным клиническим рекомендациям, с целью профилактики поздней анемии недоношенных (но не для лечения ранней анемии) все недоношенные дети, начиная с 28-го дня жизни, до 12-месячного возраста должны получать препараты железа в дозе 2–4 мг/кг/сут в расчете на элементарное железо [2, 10]:

- при массе тела при рождении менее 1 000 г – 4 мг/кг/сут;
- при массе тела при рождении 1000–1500 г – 3 мг/кг/сут;
- при массе тела при рождении 1500–3000 г – 2 мг/кг/сут.

Зарубежные рекомендации сходны во многом с отечественными, однако в большинстве из них еще учитыва-

Таблица 3. Содержание железа в смесях для недоношенных детей

Смесь	Содержание железа в 100 мл готовой смеси, мг	Содержание железа в 1 л готовой смеси, мг
Нутрилон Пре 0 (Нутриция, Голландия)	1,6	16
Нутрилон Пре 1 (Нутриция, Голландия)	1,2	12
Пре Нан (Нестле, Швейцария)	1,2	12
Хипп Пре (Хипп, Австрия)	0,7	7
Фрисопре (Фризленд, Голландия)	0,78	7,8
Энфамил Прематура (Мид Джонсон, Голландия)	1,4	14
Симилак Неошур (Эбботт, США)	1,3	13

ется вид вскармливания ребенка. Так, Комитет по питанию Американской академии педиатрии рекомендует недоношенным детям, находящимся на естественном вскармливании давать профилактически препараты железа в дозе 2 мг/кг/сут, а детям на искусственном вскармливании – 1 мг/кг/сут, поскольку адаптированные смеси для недоношенных детей уже дополнительно обогащены железом [11]. Комитет по питанию недоношенных Европейского общества детских гастроэнтерологов и нутрициологов также рекомендует профилактические дозы препаратов железа недоношенным новорожденным назначать с учетом содержания железа в искусственных смесях. В них отмечено, что смесь, содержащая 10–13 мг/л железа, способна обеспечить потребности в железе без дополнительного назначения ферропрепаратов [12]. В искусственных смесях для вскармливания недоношенных детей, представленных в нашей стране, содержание железа значительно варьирует от 7 мг/л до 16 мг/л (табл. 3).

Естественной профилактикой ЖДА у доношенных детей первых месяцев жизни считается исключительно грудное вскармливание до 4–6 мес. жизни

В качестве прикорма целесообразно своевременное включение в питание детей продуктов промышленного производства, обогащенных железом (инстантные каши, фруктовые соки, фруктовые и овощные пюре), что повышает количество железа, поступающего с пищей в организм ребенка [9].

Для терапии поздней анемии недоношенных, развивающейся вследствие истощения запасов железа, препараты железа должны назначаться в лечебных дозах с соблюдением принципов лечения ЖДА. Следует отдавать предпочтение препаратам железа с высоким профилем безопасности, учитывая лекарственную форму, удобную для приема младенцами. Этим требованиям отвечает

препарат железа (III) гидроксид полимальтозного комплекса, в частности, препарат Мальтофер®, выпускающийся в форме капель для приема внутрь [10]. Суточная доза железа (III) гидроксид полимальтозата для терапии поздней ЖДА у недоношенных составляет 1–2 капли на кг массы тела ребенка, что соответствует 2,5–5,0 мг железа на кг массы тела. Для точной дозировки железа флакон препарата Мальтофер® снабжен дозатором. Суточную дозу препарата железа на основе гидроксид полимальтоза можно назначать в один прием и для большего удобства добавлять в детскую еду и питье без риска связывания железа компонентами пищи.

Таким образом, анемия недоношенных новорожденных является патологическим состоянием, влияющим на состояние их здоровья. Лечение и профилактика поздней анемии недоношенных, которая является железодефицитной, проводится в основном на амбулаторном этапе. Последствия ДЖ для состояния здоровья детей крайне негативны, а профилактика его достаточно проста. Об этом следует знать и помнить педиатрам, в т. ч. на амбулаторном этапе наблюдения за недоношенными детьми. Своевременная и правильно проведенная профилактика ЖДА у недоношенных детей на первом году жизни позволит избежать ее негативных последствий.



ЛИТЕРАТУРА

1. Практическое руководство по неонатологии. Яцык Г.В., Одинаева Н.Д., Бомбардинова Е.П., Боровик Т.Э., Скворцова В.А., Беляева Е.А., Журкова Н.В., Кондакова О.Б., Дворяковский И.В., Сугак А.Б., Лазуренко С.Б., Шишкинская Е.А. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. 344 с.
2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ранней анемии недоношенных детей. Электронный ресурс. Режим доступа: <http://www.fnkc.ru>.
3. Уиллоуби М. Детская гематология. Пер. с англ. М.: Медицина; 1981. 672 с.
4. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 304 с.
5. Rao R, Georgieff MK. Iron in fetal and neonatal nutrition. *Semin Fetal Neonatal Med.*, 2007, 12(1): 54–63.
6. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432 от 18 декабря 2008 г. утверждены главным государственным санитарным врачом Российской Федерации Г.Г. Онищенко. Режим доступа: <http://narod.ru/disk/37395018001/Normy2008.pdf.html>.
7. Lozoff B, Jimenez E, Smith JB. Double burden of iron deficiency in infancy and low socioeconomic status: a longitudinal analysis of cognitive test scores to age 19 years. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 2006, 160(11): 1108–1113.
8. Beard JL. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J. Nutr.*, 2001, 131(2S-2): 568S–579S.
9. Национальная программа оптимизация вскармливания детей первого полугодия жизни в Российской Федерации. Утверждена на XVI Съезде педиатров России, февраль 2009 г. М., 2011. 68 с. Режим доступа: http://polped.ucoz.ru/nacprogramma_2011.pdf.
10. Диагностика и лечение железодефицитной анемии у детей и подростков (пособие для врачей). Румянцев А.Г., Захарова И.Н., Чернов В.М., Тарасова И.С., Заплатников А.Л., Коровина Н.А., Боровик Т.Э., Звонкова Н.Г., Мачнева Е.Б., Пудриков К.А. М.: ООО «Контин Принт», 2015, 76 с.
11. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Nutritional needs of the preterm infant. In: Kleinman RE, editor. *Pediatric nutrition handbook*. 5. Chapel Hill, NC: American Academy of Pediatrics, 2004. pp. 23–54.
12. Committee on Nutrition of the Preterm Infant, European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. Nutrition and feeding of preterm infants. *Acta. Paediatr. Scand.*, 1987, suppl. 336: 1–14.

МАЛЕНЬКИЕ ДЕТИ ЗНАЮТ, КАК ВЕСТИ СЕБЯ СО ЗЛЫМИ ВЗРОСЛЫМИ

Ученые из Университета Вашингтона (США) провели два эксперимента с участием нескольких сотен детей в возрасте 15 мес. Исследователи выяснили: у малышей быстро складывалось впечатление о других людях. И они пытались успокоить взрослых, которых, по их мнению, было легко разозлить, сообщает The Hindustan Times. В ходе первого эксперимента дети наблюдали за тем, как один взрослый незнакомец выплескивал свой гнев на другого. Специалисты интересовались, что подумают дети о взрослом, который злился. Оказалось, дети внимательно следили за эмоциями. Ситуация, свидетелями которой были малыши, заставляла их сделать вывод, что этот незнакомец склонен к вспышкам гнева. Кроме того, второй эксперимент показал: дети старались успокоить «злого» взрослого с помощью определенных действий. Так, судя по всему, маленькие дети быстро выносят суждения о характере людей. Они склонны считать человека злым, даже если ситуация изменилась.



ДЕТЯМ ПРОТИВОПОКАЗАН ТЕЛЕВИЗОР

Исследователи утверждают, что телевизор в спальне ребенка способствует риску ожирения и развития диабета, а также болезней сердца. Ученые отмечают, что дети, в спальнях которых установлен телевизор, в два раза чаще рискуют быть толстыми и почти в три раза чаще подвержены риску развития болезней сердца и диабета. Те, кто смотрел телевизор более пяти часов в день, имели в два раза больший риск накопления жира в области внутренних органов. Эксперты из Центра биомедицинских исследований беспокоятся, что у детей проявляются отложения вокруг сердца и печени. В исследовании приняли участие 369 детей и подростков. У них измерялись рост, вес и объем талии, а также давление и анализ крови. С помощью специальных сканеров были изучены области нахождения жировых отложений. Ранее американские ученые установили, что дети с лишним весом более восприимчивы к рекламе вредных продуктов и напитков.



ОБНАРУЖИТЬ ЦЕЛИАКИЮ У ДЕТЕЙ МОЖНО БУДЕТ ЗА 10 МИНУТ

Испанские ученые создали тест, который позволит быстро и точно диагностировать целиакию у детей. Выявить заболевание можно будет даже в том случае, если симптомы болезни отсутствуют или практически незаметны. Сейчас для обнаружения непереносимости глютена врачи вынуждены брать кровь у малышей. Ученые из Университета Гранады во главе с г-жой Марией Вегой Алмазан предлагают отказаться от этого, заменив ее малоинвазивной процедурой – для проведения теста достаточно лишь одной капли капиллярной крови. Специальное устройство поможет выявить наличие в крови аутоантител – на их присутствие укажет появление розовой полоски на тесте. Ученые уже опробовали новый тест на 198 детях в возрасте от 2 до 4 лет, у которых практически отсутствовали симптомы заболевания. У шестерых малышей тест показал положительный результат, что было подтверждено и другими методами. Проведение анализа занимает всего десять минут, а стоимость такого теста составляет менее 14 долл.



О.А. ЛИМАНОВА¹, д.м.н., профессор, О.А. ГРОМОВА¹, д.м.н., профессор, И.Ю. ТОРШИН², к. ф.-м.н., И.Н. ЗАХАРОВА³, д.м.н., профессор, А.Г. КАЛАЧЕВА¹, к.м.н., Н.В. БЕЛОУСОВА⁴, Е.Ю. ЕГОРОВА⁵, к.м.н., Е.А. ЕВСЕЕВА³, И.С. САРДАРЯН⁶, А.Н. ГАЛУСТЯН⁶, Т.Р. ГРИШИНА¹, д.м.н., А.Ю. ВОЛКОВ⁷, И.М. КОСЕНКО⁶, к.м.н., С.И. МАЛЯВСКАЯ⁸, д.м.н., профессор, А.В. РАХТЕЕНКО³, К.В. РУДАКОВ⁸, д.м.н., профессор, В.А. СЕМЁНОВ⁴, д.м.н., профессор, О.В. СЕМЁНОВА⁴, Л.Э. ФЕДОТОВА¹, к.м.н., С.Н. ЩЕРБО⁷, Н.В. ЮДИНА⁵, И.К. ТОМИЛОВА¹, д.м.н.

¹ Ивановская государственная медицинская академия

² Московский физико-технический институт

³ Российская медицинская академия последилового образования, Москва

⁴ Кемеровская государственная медицинская академия

⁵ Ивановский государственный университет

⁶ Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет

⁷ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

⁸ Северо-Западный государственный медицинский университет, Архангельск

СЕЗОННЫЕ ВАРИАЦИИ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНАМИ И МИКРОЭЛЕМЕНТАМИ В КОГОРТЕ ДЕТЕЙ 3–14 ЛЕТ

Обеспеченность детей витаминами может быть оценена по величине различий их потребления в осенне-зимний и весенне-летний сезоны. В статье приведены данные собственного исследования по оценке распространенности дефицита витаминов среди детей разного возраста в зависимости от сезона. В исследование были включены дети и подростки в возрасте от 3 до 14 лет ($n = 2\,587$, 51% мальчиков) из различных регионов России. В результате были обнаружены значимые сезонные отличия в обеспеченности витаминами детей 3–14 лет. Анализ кластеров взаимодействий параметров указал на взаимосвязи между межсезонными различиями в обеспеченности витаминами B6, E, A, B2 и риском различных патологий во всех возрастных группах детей. В заключение было подтверждено наличие сезонных вариаций обеспеченности витаминами детей, что необходимо учитывать при назначении детям витаминно-минеральных комплексов.

Ключевые слова: дети, потребление витаминов, сезонность, витаминно-минеральные комплексы, Пиковит®.

O.A. LIMANOVA¹, O.A. GROMOVA¹, I.Y. TORSHIN², I.N. ZAKHAROVA³, A.G. KALACHEVA¹, N.V. BELOUSOVA⁴, E.Y. EGOROVA⁵, E.A. YEYSEYEVE³, I.S. SARDARYAN⁶, A.N. GALUSTYAN⁶, T.R. GRISHINA¹, A.Y. VOLKOV⁷, I.M. KOSENKO⁶, S.I. MALYAVSKAYA⁸, A.V. RAKHTEENKO³, K.V. RUDAKOV⁸, V.A. SEMENOV⁴, O.V. SEMENOVA⁴, L.E. FEDOTOVA¹, S.N. SCHERBO⁷, N.V. YUDINA⁵

¹ Ivanovo State Medical Academy; ² Moscow Institute of Physics and Technology; ³ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow; ⁴ Kemerovo State Medical Academy; ⁵ Ivanovo State University; ⁶ St. Petersburg State Pediatric University; ⁷ Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow; ⁸ North-Western State Medical University, Arhangelsk

SEASONAL VARIATIONS IN VITAMIN AND MICRONUTRIENT SUFFICIENCY IN A COHORT OF CHILDREN AGED 3-14 YEARS

Vitamin sufficiency in children can be estimated by the different values of their consumption in autumn-winter and spring-summer seasons. The paper presents the results of a study assessing the prevalence of vitamin deficiency among children of various ages depending on the season. The study included children and adolescents aged from 3 to 14 years ($n = 2\,587$, 51% boys) in various regions of Russia. As a result, significant seasonal differences were found in vitamin sufficiency in children aged 3–14 years. Analysis of clusters of parameter interactions demonstrated a relationship between seasonal differences in sufficiency of vitamins B6, E, A, B2 and the risk of various pathologies in all age groups of children. Finally, the presence of seasonal variations in vitamin sufficiency in children was confirmed. This should be taken into account when prescribing vitamin and mineral complexes to children.

Keywords: children, consumption of vitamins, seasonality, vitamin and mineral complexes, Pikoovit®.

ОБОСНОВАНИЕ

Десятки тысяч исследований, проведенные за последние десятилетия по всему миру, показали фундаментальное значение витаминов и минералов для здоровья детей и взрослых [1]. Представлен анализ базы данных ИМБД (База данных Института микроэлементов) на предмет обеспеченности витаминами когорты детей и подростков от 3 до 14 лет из различных регионов России по сезонам ($n = 2\,587$). Анализ указал широкую распространенность дефицитов витаминов в различных возрастных группах детей (3–6, 7–10, 11–14 лет). В среднем по возрастным группам дефициты витаминов составили: витамин А – у 70% обследованных, B1 – 44%, B2 – 43%, PP – 41%, B6 –

56%, фолаты – 65%, B12 – 31%, С – 41%, Е – 31%. Одновременно всеми рассмотренными витаминами было обеспечено менее 5% обследованных детей. Было показано, что сниженная обеспеченность витаминами А, PP, B6, B12, Е и другими достоверно ассоциирована с повышенной массой тела, сниженной активностью систем детоксикации организма ребенка, снижением иммунитета, повышенной частотой приступов астмы, головными болями и миопией [2].

Важным вопросом анализа обеспеченности детей витаминами является оценка различий в обеспеченности в осенне-зимний и в весенне-летний сезоны. Проведенные исследования за рубежом на эту тему анализируют, как правило, сезонные изменения потребления только витамина D [3] или весьма ограниченного перечня витаминов

С, А, В12 [4], ограниченный возраст детей 36–59 мес. [5]. Ряд исследований по сезонной обеспеченности витаминами А, D, Е и нутриентами проведен у взрослых [4] и на пожилых пациентах старше 65 лет [6].

Целью настоящего исследования было провести анализ различий в обеспеченности витаминами в осенне-зимний и весенне-летний сезоны у детей и подростков в возрасте 3–14 лет. Гипотеза исследования: обеспеченность витаминами в весенне-летний период выше, чем в осенне-зимний период.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Ретроспективное исследование данных, полученных в ряде поперечных (cross-sectional) когортных исследований.

Источник данных

Исследование основано на информации о пациентах, аккумулируемой в базе данных Московского сотрудничающего центра Института микроэлементов при ЮНЕСКО с 2008 по 2015 г. (дата последней актуализации 10.09.2015). База данных содержит медицинскую информацию о лицах, обследованных в рамках ряда исследовательских программ [2, 9, 10]. Данные о детях включались на основании информированного согласия родителей.

Обследование детей проводилось на базе МУЗ «Детская городская клиническая больница №1 г. Иванова», клиники ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России, ГБУЗ «Архангельская детская клиническая больница», ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, ГАУЗ «Кемеровская областная клиническая больница».

В базе данных учтены демографические характеристики обследуемых, род их занятий, антропометрические данные, состояние сердечно-сосудистой системы, уровень физической активности, употребление алкоголя и курение табака в семье, медицинский анамнез (в т. ч. акушерский и гинекологический, эндокринологический, дерматологический, урологический и др.), текущие оценки состояния здоровья по различным шкалам, оценки потребления различных витаминов, макро- и микроэлементов по опросникам и по дневникам диеты, а также результаты анализа крови (в т. ч. уровень глюкозы, инсулина, С-пептида, гликированного гемоглобина, ряда витаминов, уровни токсических ксенобиотиков).

Сниженная обеспеченность витаминами А, РР, В6, В12, Е и другими достоверно ассоциирована с повышенной массой тела, сниженной активностью систем детоксикации организма ребенка, снижением иммунитета, повышенной частотой приступов астмы, головными болями и миопией

Оценка обеспеченности витаминами

С учетом климата России за осенне-зимний период был принят временной интервал с октября по апрель, а за

весенне-летний период – с мая по сентябрь. Сезонные данные о потреблении витаминов (А, В1, В2, РР, В6, В9, В12, С, Е) и других нутриентов складывались из результатов анализа рациона питания детей, которых включали в базу данных Института микроэлементов на протяжении всего срока ее составления. Таким образом, проанализировано не изменение потребления витаминов и других нутриентов у отдельных детей, а выборочные значения участников ряда исследовательских программ в разные сезоны.

Для цели настоящего исследования использованы результаты обследования детей и подростков в возрасте 3–14 лет, все – 1–3-й группы здоровья. В исследование не включались дети с активными аутоиммунными процессами, почечной недостаточностью, тяжелыми паренхиматозными поражениями почек, а также пациенты, получавшие терапию препаратами цинка, железа и витаминов в течение последних 6 мес.

Потребление макро- и микронутриентов оценивалось на основании результатов опроса, обработку которых проводили с использованием программного пакета MEDSTUDY [2–6], разработанного в сотрудничестве кафедры фармакологии ИвГМА и кафедры «Интеллектуальные системы» МФТИ. Описание методов анализа, реализованных в данном программном продукте, представлено в некоторых работах [2, 9].

Данные о потреблении микронутриентов собирались на основании структурированного компьютеризованного опросника, включающего более 1 400 иерархически расположенных вопросов о тех или иных видах пищи и потреблении витаминно-минеральных комплексов (ВМК). Опросник направлен на оценку потребления макро- и микронутриентов, из пищи и из ВМК, которые были употреблены опрашиваемым за последние 24 ч. Вопросы включают оценку того, насколько типичной для опрашиваемого было это потребление (например, «Вчера вы съели больше или меньше обычного?» и т. п.). Вопросы по питанию содержат списки еды и ориентировочные способы оценки количества потребляемого вида пищи. Информация о потреблении ВМК включает название, дозировку и длительность потребления каждого ВМК. По встроенной в программу базе данных с составом всех доступных в России ВМК вычисляется количество микронутриентов, потребляемых с ВМК.

Критерии соответствия

Для цели настоящего исследования использованы результаты обследования детей и подростков в возрасте 3–14 лет, все – 1–3-й группы здоровья. В исследование не включались дети с активными аутоиммунными процессами, почечной недостаточностью, тяжелыми паренхиматозными поражениями почек, а также пациенты, получавшие терапию препаратами цинка, железа и витаминов в течение последних 6 мес.

Анализ в подгруппах

Проведен стратификационный анализ (анализ подгрупп) с учетом пола, возраста (для детей 3–6, 7–10 и 11–14 лет), диагноза по МКБ-10, особенностей образа жизни (регулярные занятия физкультурой).

Этическая экспертиза

Проведение исследований, результаты которых были учтены в базе данных Института микроэлементов, одобрено заключениями этических комитетов ГБОУ ВПО ИвГМА от 04.03.2009, ГБОУ ВПО СГМУ от 19.10.2015, ГБОУ ВПО КГМА от 14.11.2012, ГБОУ ВПО СПбГПМА от 07.04.2015, ГБУЗ ДГП №133 ДЗМ (база РМАПО) от 22.10.2014,

Статистический анализ

Статистический анализ данных выполнен с помощью программы STATISTICA 6,0 (StatSoft Inc., США). Описание дихотомических переменных представлено в виде отношения рисков (ОР) с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ), непрерывных переменных – в виде взвешенной разности средних с 95%-ным ДИ. Сравнение наблюдаемых частот встречаемости исследуемых признаков проводилось с помощью критерия хи-квадрат, теста Стьюдента и критерия Вилкоксона – Манна – Уитни.

Таблица 1. Сезонные отличия в потреблении различных макро- и микронутриентов и в значениях показателей биохимического анализа крови в когорте детей в возрасте 3–14 лет

Показатель	Осень – зима, n = 1 321 M ± m	Весна – лето, n = 1 266 M ± m	p
Анализ потребления нутриентов			
Питьевая вода (г/сут)	286,4 ± 484	529 ± 776	0,001
Углеводы, г/сут	186,8 ± 20,1	207,7 ± 27,14	0,009
Жиры (г/сут)	67,6 ± 37,1	65,1 ± 34,03	0,045
Витамин Е (мг/сут)	5,987 ± 4,08	5,65 ± 4,22	0,001
Витамин В6 (мг/сут)	1,491 ± 0,888	1,451 ± 0,863	0,018
Витамин К (мкг/сут)	53,9 ± 133,5	42,6 ± 54,9	0,001
Витамин А (мкг/сут)	556 ± 508	580 ± 426,5	0,003
Витамин В2 (мг/сут)	1,944 ± 1,008	2,043 ± 1,06	0,013
Кальций (мг/сут)	855 ± 492	945 ± 551	0,001
Биохимический анализ крови			
Триглицериды, ммоль/л	0,946 ± 0,641	1,062 ± 0,624	0,001
Ретинол (мкмоль/л)	1,325 ± 0,3155	1,413 ± 0,328	0,001
Костная щелочная фосфатаза, мкг/л	84,7 ± 37,77	88 ± 37,87	0,046
Насыщение трансферрина (%)	19,13 ± 9,15	21,05 ± 9,06	0,001
Тиреотропный гормон (МЕ/л)	1,457 ± 0,9	1,69 ± 0,814	0,005

Для анализа комплексных взаимодействий большого числа переменных использовались методы интеллектуального анализа данных (алгебраический подход к распознаванию вероятности [3, 4] и методы анализа метрических сгущений [2, 5]). Расчеты производились с использованием авторского пакета программ MEDSTUDY [2, 7, 11].

Вне зависимости от сезона в ходе настоящего исследования были установлены достоверные гендерные отличия в потреблении витаминов. В целом отмечено более высокое потребление витаминов Е, А, В1, В2, РР, В6, В12, фолатов, витамина С и кальция у мальчиков (все значения $p < 0,05$)

Сложный характер исследуемых взаимодействий обусловил применение в настоящей работе современных методов интеллектуального анализа данных – метрических сгущений и метрических карт [2, 9]. Метрическая карта исследования представляет каждый из исследованных параметров точкой на плоскости. Расстояние между каждой парой точек пропорционально статистической значимости взаимодействия между соответствующими параметрами. Соответственно, кластеры (сгущения) на метрической карте исследования отражают степень корреляции между группами параметров. Анализ метрической карты настоящего исследования позволил установить наличие двух сгущений (кластеров) взаимодействий между параметрами исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика данных

В исследовании учтены результаты обследования 2 587 детей и подростков (1 325 мальчиков, 1 262 девочки).

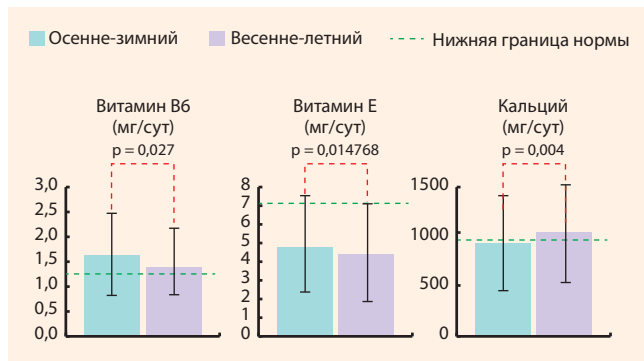
Необходимо представить таблицу (и описать ее коротко) с основными характеристиками выборки (возраст, пол, и большинство из «В базе данных учтены демографические...»). При этом необходимо представить не общие по выборке значения, а сравнить выборки, отнесенные к разным сезонам, разумеется, сопроводив сравнение результатами статистического анализа. Только после такого анализа можно будет понять, что сезонные различия были связаны с сезонами, а не с особенностями выборок.

Основные результаты исследования

При анализе всей выборки участников, без стратификации по возрастным группам, установлено, что летом выше потребление углеводов ($p = 0,009$), питьевой воды ($p < 0,001$), выше потребление жиров ($p = 0,045$), витамина А ($p = 0,003$, что также подтверждается повышенными относительно осенне-зимнего периода уровнями ретинола в крови, $p < 0,001$), В2 ($p = 0,013$) и кальция ($p < 0,001$). В то же время летом достоверно ниже потребление витаминов В6 ($p = 0,018$), Е ($p < 0,001$) и К ($p < 0,001$) (табл. 1).

Перечисленные выше сезонные вариации в потреблении витаминов (для детей 3–14 лет, без стратификации

Рисунок 1. Сезонные отличия в обеспеченности витаминами, подвыборка детей 3–6 лет (n = 562)



по возрасту) сопровождаются повышением летом потребления углеводов ($p = 0,009$) и уровней триглицеридов ($p < 0,001$). У обследованных детей в летнее время отмечен более высокий уровень костной щелочной фосфатазы (остазы, $p = 0,046$, что указывает на более активный метаболизм кости), насыщения трансферрина ($p < 0,001$) и тиреотропного гормона ($p = 0,005$).

Дополнительные результаты исследования

Перечисленные выше сезонные отличия были установлены при анализе всей исследуемой когорты детей от 3 до 14 лет. Стратификация по возрастным подгруппам (3–6, 7–10, 11–14 лет) позволила выявить возрастные особенности сезонных отличий (табл. 2, 3). Для оценки обеспеченности детей витаминами были использованы нормы потребления витаминов для различных возрастных групп детей, представленные в монографии В.А. Тутельяна с соавт. [12].

В подгруппе детей 3–6 лет не было установлено достоверных сезонных вариаций в потреблении углеводов, витамина B2 ($1,99 \pm 0,94$ мг/сут) и витамина К ($33,36 \pm 30,97$ мкг/сут). В то же время в летний период отмечено достоверно более высокое потребление питьевой воды ($p = 0,038$), кальция ($p = 0,004$) и более высокие уровни ретинола в плазме крови ($p = 0,001$, что соответствует более высокому потреблению свежей рыбы, цельного молока, моркови с грядки и др.).

У детей 3–6 лет в летний период достоверно снижается потребление жиров ($p = 0,040$), витамина Е ($p = 0,014$) и витамина B6 ($p = 0,027$) (рис. 1). При этом недостаточное потребление витамина Е отмечается у 21% детей в осенне-зимний сезон и у 34% детей летом ($p = 0,001$). Недостаточное потребление витамина B6 отмечается у 58% детей в осенне-зимний сезон и у 64% детей летом (тренд, $p = 0,068$). Установлено, что летом на фоне повышения потребления питьевой воды ($532,51 \pm 488,66$ г/сут по сравнению с $450,50 \pm 386,19$ г/сут; $p = 0,038$) и снижения потребления жиров ($61,17 \pm 25,37$ г/сут по сравнению с $65,05 \pm 29,82$ г/сут; $p = 0,043$) отмечается достоверное повышение потребления витамина А, B2 и кальция.

В подгруппе детей 7–10 лет, наоборот, не было установлено достоверных сезонных вариаций в потреблении

жиров ($72,72 \pm 33,24$ г/сут), витаминов А (534 ± 492 мкг/сут), Е ($5,38 \pm 3,35$ мг/сут), B6 ($1,51 \pm 0,85$ мг/сут) и К ($42,78 \pm 63,35$ мкг/сут). В то же время отмечено более высокое летнее потребление углеводов ($p = 0,040$), кальция ($p < 0,001$), питьевой воды ($p = 0,059$), витамина B2 ($p = 0,002$), а также более высокие уровни ретинола в плазме крови летом ($p < 0,001$). Недостаточная обеспеченности витамином B2 отмечена у 35% детей 7–10 лет в весенне-летний сезон и у 47% в осенне-зимний ($p = 0,001$). Насыщение трансферрина также повышалось в весенне-летний период ($p = 0,014$). Это, в частности, указывает на благоприятные сдвиги в насыщении депо железа у детей летом, что, конечно, способствует профилактике анемических состояний осенью и зимой (табл. 2).

В подгруппе детей 11–14 лет не было установлено достоверных сезонных вариаций потребления углеводов, витамина Е ($5,99 \pm 4,70$ мг/сут) и витамина B6 ($1,71 \pm 0,95$ мг/сут) (табл. 3). Как и в других возрастных группах, летом повышалось потребление питьевой воды ($p < 0,001$) и кальция ($p = 0,008$). На фоне сниженного потребления жиров ($p = 0,049$) и витамина К ($p = 0,054$) в весенне-летний период отмечено повышение потребления витамина А ($p = 0,002$, что подтверждается более высокими уровнями ретинола в плазме крови, $p < 0,001$) и потребления витамина B2 ($p = 0,011$).

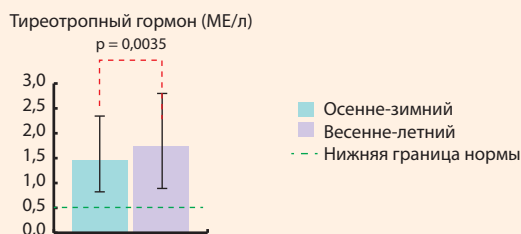
Таблица 2. Сезонные отличия в обеспеченности микронутриентами подгруппы детей 7–10 лет (n = 759)

Показатель	Осень – зима	Весна – лето	p
Углеводы (г/сут)	196,5 ± 150,9	223,0 ± 165,3	0,040
Витамин B2 (мг/сут)	1,99 ± 1,02	2,20 ± 0,98	0,002
Кальций (мг/сут)	859,81 ± 442,68	978,48 ± 518,26	0,001
Питьевая вода (г/сут)	495,73 ± 503,33	791,97 ± 631,53	0,060
ретинол (мкмоль/л)	1,20 ± 0,24	1,30 ± 0,26	0,001
Насыщение трансферрина (%)	19,65 ± 8,50	21,08 ± 8,62	0,014

Таблица 3. Сезонные отличия в подгруппе детей 11–14 лет (n = 1 266)

Показатель	Осень – зима	Весна – лето	p
Жиры (г/сут)	81,84 ± 40,73	77,63 ± 41,28	0,049
Питьевая вода (г/сут)	578,49 ± 629,74	872,21 ± 989,24	0,001
Кальций (мг/сут)	896,89 ± 536,94	985,99 ± 648,29	0,008
Витамин А (мкг/сут)	513,99 ± 406,82	598,12 ± 513,14	0,002
Витамин B2 (мг/сут)	2,07 ± 1,08	2,24 ± 1,27	0,012
Витамин К (мкг/сут)	60,47 ± 55,87	47,87 ± 47,38	0,054
Ретинол (мкмоль/л)	1,42 ± 0,31	1,53 ± 0,32	0,001
Насыщение трансферрина (%)	19,86 ± 9,43	22,11 ± 9,64	0,001
Тиреотропный гормон (МЕ/л)	1,47 ± 0,77	1,82 ± 0,95	0,004

Рисунок 2. Сезонные отличия в уровнях тиреотропного гормона (подвыборка детей 11–14 лет, n = 1 266)



В настоящем исследовании у детей 11–14 лет недостаточное потребление витамина А отмечается у 57% детей в осенне-зимний сезон и у 51% детей в весенне-летний ($p = 0,024$). Сезонные вариации потребления витамина А подтверждаются результатами определения концентрации ретинола в сыворотке крови. Заметим, что нормативные уровни витамина А в сыворотке крови для детей нуждаются в существенной переработке и в настоящее время уточняются [13].

У детей 11–14 лет недостаточное потребление витамина В2 отмечается у 62% детей в осенне-зимний сезон и у 56% детей в весенне-летний (тренд, $p = 0,064$), в то время как в возрасте 7–10 лет обеспеченность витамином В2 существенно лучше в любой сезон (дефицит встречается у 35–47% детей, см. выше). В подростковом возрасте отмечено меньшее потребление круп (каши и т. д.), т. е. основных продуктов-доноров рибофлавина.

Как и у детей 7–10 лет, в группе обследованных 11–14 лет также отмечалось летнее повышение насыщения трансферрина ($p < 0,001$) и нарастание уровней тиреотропного гормона ($p = 0,004$). Известно, что в подростковом возрасте активность щитовидной железы возрастает и адекватная обеспеченность ее йодом и его синергистами (витамины А, В1, В6, В12, железо, селен и др.) очень важна для поддержания нормального процесса физического и нервно-психического развития подростка [11]. Летом активность щитовидной железы несколько повышается, что и было отмечено в настоящем исследовании (рис. 2).

Интересно отметить, что сезонные вариации уровней астазы (костной щелочной фосфатазы; ниже в осенне-зимний период, $84,7 \pm 37,77$ мкг/л и выше в весенне-летний, $88 \pm 37,87$ мкг/л, $p = 0,045$) были зарегистрированы только при анализе всей выборки (3–14 лет), но не в возрастных подгруппах. Интенсификация летом метаболизма организма в целом (возрастание уровней тиреотропного гормона и насыщения трансферрина) и метаболизма кости в частности (более высокие уровни астазы) – вполне очевидное явление, связанное с повышением физической активности детей в этот период времени.

Вне зависимости от сезона в ходе настоящего исследования были установлены достоверные гендерные отличия в потреблении витаминов. В целом отмечено более высокое потребление витаминов Е, А, В1, В2, РР, В6, В12, фолатов, витамина С и кальция у мальчиков (все значения $p < 0,05$), что связано с большим общим объемом

потребляемой пищи (на что также указывает более высокая калорийность рациона, $p < 0,001$).

Анализ зависимости потребления витаминов от возраста показал, что с возрастом во все сезоны увеличивается число не только потребляемых калорий (тренд, $p = 0,061$), но и витамина В6 ($p = 0,059$), фолатов ($p = 0,039$) и витамина В12 ($p = 0,059$).

Во всех возрастных группах в любое время года сниженная витаминная обеспеченность была ассоциирована:

- 1) с повышенной массой тела (повышенный индекс массы тела, избыточный вес),
- 2) сниженной активностью систем детоксикации организма ребенка,
- 3) снижением иммунитета (снижение антивирусной и антибактериальной защиты, отит),
- 4) повышенной частотой приступов астмы,
- 5) головными болями,
- 6) миопией [2].

Установлена взаимосвязь между межсезонными различиями в обеспеченности витаминами В2, В6, Е и А с риском различных патологий во всех возрастных группах детей. Так, среднее потребление витамина Е составило 5,99 мг/сут в осенне-зимний и 5,65 мг/сут в весенне-летний сезон, что соответствует среднему различию в потреблении витамина Е в 0,34 мг/сут ($p < 0,001$). В то же время средняя разница в потреблении витамина Е между группами детей с астмой и без астмы составила 0,61 мг/сут ($p = 0,060$). Таким образом, более низкая обеспеченность витамином Е летом может вносить существенный вклад (0,34 мг/сут из 0,61 мг/сут, т. е. 55% различий между группами «здоровый» и «больной») в утяжеление состояния пациентов с астмой в весенне-летний период.

Среднее межсезонное отличие в потреблении витамина А составило 24 мкг/сут (556 ± 508 мкг/сут в осенне-зимний и 580 ± 427 мкг/сут в весенне-летний сезон, $p = 0,003$). Вместе с тем разница в потреблении витамина А между подгруппами детей, имеющих антитела к гепатиту В, и детей, не имеющих гепатит В в анамнезе, составила 65 мкг/сут (табл. 4). Таким образом, повышение потребления витамина А на +24 мкг/сут летом составляет 37% от разницы между подгруппами детей, болевших и не болевших гепатитом В. Общеизвестно, что заболеваемость гепатитом В повышается именно летом.

Среднее межсезонное отличие в потреблении витамина В2 составило 0,1 мкг/сут ($1,94 \pm 1,01$ мкг/сут в осенне-зимний и $2,04 \pm 1,06$ мкг/сут в весенне-летний сезон,

Таблица 4. Уровни потребления витамина А (мкг/сут) при различных условиях у детей 3–14 лет

Показатель	Да	Нет	p
Регулярные занятия физкультурой	466 ± 535	375 ± 366	0,003
Дома курят	396 ± 293	481 ± 598	<0,001
Котинин в крови	464 ± 746	474 ± 289	0,001
Антитела к гепатиту В	432 ± 393	497 ± 863	0,001

$p = 0,013$) (табл. 1). Разница в потреблении витамина В2 между подгруппами детей, имеющих и не имеющих антитела к вирусу гепатита В, составила 0,09 мг/сут (табл. 5), т. е. была меньше, чем межсезонное отличие в обеспеченности детей данным витамином. И витамин А, и витамин В2 поддерживают барьерные функции и местный иммунитет, улучшая защиту организма ребенка от вирусных и бактериальных инфекций [1].

Среднее межсезонное отличие в потреблении витамина В6 составило 0,04 мг/сут (выше в осенне-зимний сезон, $1,49 \pm 0,89$ мг/сут и ниже в весенне-летний, $1,45 \pm 0,86$ мг/сут, $p = 0,018$) (табл. 1). Разница в суточном потреблении витамина В6 между подгруппами детей с астмой и без заболевания составила 0,06 мг/сут ($p = 0,058$) (табл. 6). Важно подчеркнуть, что прием ВМК оказывал существенный вклад в обеспеченность пиридоксином, в среднем $+0,11$ мг/сут пиридоксина ($p = 0,003$) (табл. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Данные настоящего исследования указывают на существование ряда достоверных сезонных отличий в обеспеченности витаминами детей 3–14 лет. Установлено, что летом на фоне повышения углеводов ($p = 0,009$), питьевой воды ($p < 0,001$) и снижения потребления жиров ($p = 0,045$) отмечается достоверное повышение потребления витамина А ($p = 0,003$, также подтверждается повы-

Таблица 5. Уровни потребления витамина В2 (мг/сут) при различных состояниях у детей 3–14 лет

Показатель	Да	Нет	p
Регулярные занятия физкультурой	$2,21 \pm 1,17$	$1,85 \pm 1,06$	0,002
Выпадение зубов, кариес, в анамнезе за год	$1,96 \pm 0,85$	$2,14 \pm 1,14$	0,005
Антитела к гепатиту В	$2,05 \pm 1,07$	$2,14 \pm 1,11$	0,042
Антитела к герпесу 1	$1,83 \pm 1,01$	$2,12 \pm 1,20$	0,056

Таблица 6. Уровни потребления витамина В6 (мг/сут) при различных состояниях у детей 3–14 лет

Показатель	Да	Нет	p
Активные занятия спортом	$1,74 \pm 1,08$	$1,41 \pm 0,81$	0,025
Регулярные занятия физкультурой	$1,72 \pm 1,07$	$1,49 \pm 0,89$	0,056
Приступы астмы в анамнезе за год	$1,50 \pm 0,82$	$1,56 \pm 0,72$	0,058
Выпадение зубов, кариес, в анамнезе за год	$1,44 \pm 0,68$	$1,68 \pm 0,98$	$< 0,001$
Антитела к герпесу 1	$1,44 \pm 1,02$	$1,61 \pm 0,98$	0,074
Нарушения слуха	$1,08 \pm 0,66$	$1,55 \pm 0,86$	0,029
Прием ВМК	$1,55 \pm 0,92$	$1,44 \pm 0,86$	0,003



Пиковит®

Витамины и минералы для успеха Вашего ребенка!

www.pikovit.ru





Реклама

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

БАД:
 «Пиковит Юниор» СТР № RU.77.99.11.003.E.006991.08.14 от 27.08.2014
 «Пиковит ПЛЮС» СТР № RU.77.99.11.003.E.006992.08.14 от 27.08.2014

* ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

** БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

шенными уровнями ретинола в крови, $p < 0,001$), В2 ($p = 0,013$) и кальция ($p < 0,001$). Наряду с этим, летом достоверно снижается потребление витаминов В6 ($p = 0,018$), Е ($p < 0,001$) и К ($p < 0,001$). Установлены кластеры взаимодействий между межсезонными различиями в обеспеченности витаминами В6, Е, А, В2 и риском различных патологий.

Обсуждение основного результата исследования

Перечисленные выше сезонные вариации в потреблении витаминов указывают на сдвиг характера питания в сторону потребления сладостей, мороженого, кондитерских изделий, подслащенных газированных напитков во время летних каникул. У обследованных детей в летнее время отмечен более высокий уровень костной щелочной фосфатазы (остазы, $p = 0,046$, что указывает на более активный метаболизм кости), насыщения трансферрина ($p < 0,001$) и тиреотропного гормона ($p = 0,005$). Все эти биохимические показатели указывают на более интенсивный уровень обмена веществ летом.

Установленное в исследовании снижение потребления витамина А летом – неблагоприятный фактор, способствующий нарушению зрения. Известно, что к 11–14 годам число детей с установленными диагнозами «миопия» и «астеномиопия» существенно возрастает (14–32%) по сравнению с возрастом 3–10 лет (1–4%) [14]. Потребность в витамине А также возрастает на фоне повышенной инсоляции летом, т. к. ретиноиды участвуют в защите кожи ребенка от ультрафиолетового излучения [1].

Не менее интересно подчеркнуть, что при анализе потребления витаминов детьми 3–14 лет не было найдено достоверных межсезонных отличий в потреблении витамина С ни в целом по выборке (3–14 лет), ни в возрастных подгруппах. Обычно считается, что летом дети лучше обеспечены витамином С (за счет большего потребления свежих фруктов). Очень короткие курсы витамина С во время простудных заболеваний (1–5 дней) не оказывают существенного влияния на сезонное потребление витамина ($p > 0,4$). Попытки обеспечить ребенка витаминами по принципу «1 яблоко в день» и т. п. летом, и особенно зимой, также не имеют существенного значения для адекватной обеспеченности ребенка витамином С [16].

Летом на фоне повышения углеводов ($p = 0,009$), питьевой воды ($p < 0,001$) и снижения потребления жиров ($p = 0,045$) отмечается достоверное повышение потребления витамина А ($p = 0,003$, также подтверждается повышенными уровнями ретинола в крови, $p < 0,001$), В2 ($p = 0,013$) и кальция ($p < 0,001$)

В летнее время курсы витаминов у детей зачастую отменяются, т. к. многие родители считают, что «летний рацион» полностью покрывает потребность организма ребенка во всех витаминах. В соответствии с полученными

нами результатами у детей 3–14 лет летом действительно отмечается достоверное повышение потребления только витаминов А ($p = 0,003$) и В2 ($p = 0,013$), а также кальция ($p < 0,001$). В то же время летом достоверно снижается потребление витаминов В6 ($p = 0,018$), Е ($p < 0,001$) и К ($p < 0,001$). Более того, наиболее выраженной особенностью т. н. летнего рациона является вовсе не увеличение потребления перечисленных витаминов, а увеличение потребления углеводов ($p = 0,009$) за счет «диеты», изобилующей мороженым, сладкими газированными напитками и кондитерскими изделиями.

Многочисленными исследованиями доказано, что дети, которые регулярно принимают витамины, независимо от времени года и периода повышенной сезонной заболеваемости, реже болеют распространенными инфекционными болезнями, ОРЗ, отитами и синуситами, а также отмечается улучшение аппетита и повышение уровня физической работоспособности

Важно отметить, что одним из очевидных социальных факторов лучшей обеспеченности витаминами детей во всех возрастных группах (в частности, витаминами А, В2, В6) (табл. 6) являются регулярные занятия детей физкультурой и спортом. Как правило, это связано, во-первых, с более здоровым питанием в семье и, во-вторых, с большей информированностью родителей и самих детей с необходимостью приема ВМК для достижения лучших результатов.

Ограничения исследования

Основное ограничение настоящего исследования обусловлено ретроспективным дизайном исследования, т. к. терапевтического вмешательства с использованием витаминно-минеральных комплексов не проводилось. Воспроизводимость компьютерной оценки состава рациона оценивалась за счет повторных опросов малой подвыборки пациентов, средняя ошибка количеств потребляемых микронутриентов составила в среднем по всем микронутриентам 27%.

Рекомендации

Для профилактики и коррекции витаминно-минерального дефицита у детей рекомендовано применение поливитаминных комплексов круглогодично. Многочисленными исследованиями доказано, что дети, которые регулярно принимают витамины, независимо от времени года и периода повышенной сезонной заболеваемости, реже болеют распространенными инфекционными болезнями, ОРЗ, отитами и синуситами, а также отмечается улучшение аппетита и повышение уровня физической работоспособности [17]. С точки зрения компенсации дефицитов витаминов важно понимать, какими характеристиками должен обладать поливитаминно-минеральный препарат для наиболее оптимального и адекватного усвоения витаминов и минералов, и информировать об этом родителей. Препарат должен давать возможность принимать витами-

ны и минералы в соответствии с возрастными средними потребностями детей и учетом сезонных колебаний, которые были продемонстрированы в ходе данного исследования. Примером может служить Пиковит® Юник (KRKA, Словения), в состав которого входит 11 витаминов и 8 минералов, рекомендованный для детей старше 3 лет по следующим показаниям: в период интенсивного роста (с 3 до 4 лет — начало посещения детского сада; с 6 до 7 лет — начало посещения школы; подростковый возраст); при повышенной физической и психической нагрузке и переутомлении; при повышенной потребности в витаминах и минералах (сниженный аппетит, патология желудочно-кишечного тракта, неправильное и несбалансированное питание, недостаточное потребление фруктов и овощей). Данный комплекс не содержит красителей и консервантов, искусственных подсластителей и выпускается в форме жевательных таблеток. Детям в возрасте 3–14 лет рекомендуется принимать 2 жевательные таблетки в день. Пиковит® Юник — сбалансированный по витаминам и минералам комплекс, оказывающий протективное действие на рост и физическое развитие растущего организма, иммунную и нервную систему в различные периоды жизни ребенка на протяжении всего года, компенсируя сезонные колебания витаминной недостаточности.

Линия Пиковит® представлена различными формами выпуска: сироп, таблетки для рассасывания и жевательные таблетки, а также различными дозировками и составами, которые адаптированы под индивидуальные потребности детского организма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В подгруппе детей 3–6 лет в весенне-летний период отмечено достоверно более высокое потребление кальция; снижается потребление витамина Е и витамина В6. В подгруппе детей 7–10 лет в весенне-летний сезон отмечено более высокое потребление кальция, витамина В2. В подгруппе детей 11–14 лет в весенне-летний период повышалось потребление кальция, витамина А и В2; снижалось потребление витамина К. Анализ указал на взаимосвязь между межсезонными различиями в обеспеченности витаминами В2, В6, Е и А и риском различных патологий во всех возрастных группах детей. Тем не менее сезонные изменения в обеспеченности детей витаминами являются достаточно малыми флуктуациями. Достоверное увеличение потребления ряда витаминов в весенне-летний сезон не позволяет преодолеть даже нижнюю границу нормы суточного потребления витаминов для большинства детей.



ЛИТЕРАТУРА

1. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро- и микроэлементы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008, С. 968.
2. Торшин И.Ю., Громова О.А., Егорова Е.Ю. и др. Обеспеченность витамином D детей и подростков 7–14 лет и взаимосвязь дефицита витамина D с нарушениями здоровья детей: анализ крупномасштабной выборки пациентов посредством интеллектуального анализа данных. *Педиатрия*, 2015, 94(2): 175–184.
3. Cong E, Walker MD, Kepley A, Zhang C, McMahon DJ, Silverberg SI. Seasonal Variability in Vitamin D Levels No Longer Detectable in primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Sep;100(9):3452-9, doi: 10.1210/clinem.2015-2105.
4. Arsénault JE, Nikiema L, Allemann P, Ayassou KA, Lanou H, Moursi M, De Moura FF, Martin-prevel Y. Seasonal differences in food and nutrient intakes among young children and their mothers in rural Burkina Faso. *J Nutr Sci*. 2014 Nov 13;3:e55, doi: 10.1017/jns.2014.53.
5. Granado-Lorencio F, Blanco-Navarro I, Pérez-Sacristán B, Millán I, Donoso-Navarro E, Silvestre-Mardomingo RA Determinants of fat-soluble vitamin status in patients aged 65 years and over. *Eur J Clin Nutr*. 2013 Dec; 67(12): 1325-7, doi: 10.1038/ejcn.2013.198.
6. Schleicher RL, Sternberg MR, Pfeiffer CM. Race-ethnicity is a strong correlate of circulating fat-soluble nutrient concentrations in a representative sample of the U.S. population. *J Nutr*. 2013 Jun; 143(6):966S-76S. doi: 10.3945/jn.112.172965.
7. Журавлев Ю.И. Избранные научные труды. М.: Магистр. 1998, 416 с.
8. Журавлев Ю.И., Рудаков К.В., Торшин И.Ю. Алгебраические критерии локальной разрежимости и регулярности как инструмент исследования морфологии аминокислотных последовательностей. Труды МФТИ. 2011; 3(4): 67–76.
9. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю. и др. Недостаточность магния — достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. *Фарматека*. 2013; 6(259): 116–129.
10. Керимкулова Н.В., Никифорова Н.В., Владимиров И.С. и др. Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на исходы беременности и родов. Комплексное обследование беременных с дисплазией соединительной ткани с использованием методов интеллектуального анализа данных. *Земский Врач*. 2013; 2(19): 34–38.
11. Лиманова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И.С. и др. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014, 2, С. 5–15.
12. Тутельян В.А., Вялков А.И., Разумов А.Н. и др. Научные основы здорового питания. М.: Панорама. 2010. 816 с.
13. Mondloch S, Gannon BM, Davis CR, Chileshe J, Kaliwile C, Masi C, Rios-Avila L, Gregory JF 3rd, Tanumihardjo SA. High provitamin A carotenoid serum concentrations, elevated retinyl esters, and saturated retinol binding protein in Zambian preschool children are consistent with the presence of high liver vitamin A stores. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(2):497–504, doi: 10.3945/ajcn.115.112383.
14. Аюпова Н.О. Патологическое обоснование применения бинарного метода лечения миопии у детей и подростков. Автореф. дисс... канд. мед. наук. М., 2004, 23 с.
15. Герасимов Г.А., Фадеев В.В., Свириденко Н.Ю., Мельниченко Г.А. Йододефицитные заболевания в России: простое решение сложной проблемы. М.: Адамант. 2002, 168 с.
16. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витамины-зирванные пищевые продукты в питании детей: история, проблемы и перспективы. *Вопросы детской диетологии*. 2012; 5: 31–44.
17. Лапшин В.Ф. Современные принципы витаминотерапии и витаминотерапии в детском возрасте. Педиатрическая фармакология. 2007; 4 (4): 30-34.

В.А. ПЕТЕРКОВА¹, д.м.н., профессор, **Т.Е. ТАРАНУШЕНКО**², д.м.н., профессор, **Н.Г. КИСЕЛЕВА**², к.м.н., доцент, **Е.А. ТЕППЕР**², к.м.н., доцент, **О.А. ТЕРЕНТЬЕВА**³

¹ Эндокринологический научный центр Минздрава России, Институт детской эндокринологии, Москва

² Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

³ Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

В статье описаны методы оценки основных соматометрических показателей физического развития в детском возрасте – длины и массы тела. Обсуждаются факторы, влияющие на нутритивный статус детей и подростков. Представлены унифицированные стандарты и перцентильные таблицы ВОЗ, используемые для оценки индивидуальных антропометрических параметров. Выделены критерии и основные причины нарушений роста (низкорослость, высокорослость) и веса (дефицит веса, избыточная масса тела, ожирение).

Ключевые слова: дети, физическое развитие, рост, вес, индекс массы тела, таблицы оценки физического развития ВОЗ.

V.A. PETERKOVA¹, MD, Prof., **T.E. TARANUSHENKO**, MD, Prof., **N.G. KISELEVA**², PhD in medicine, associate professor, **E.A. TEPPER**², PhD in medicine, associate professor, **O.A. TERYTYEVA**³

¹ Endocrinology Research Center, MH RF, Moscow, Institute of Pediatric Endocrinology

² Krasnoyarsk State Medical University n.a. Professor V.F.Voyno-Yasenetsky, MH RF

³ Krasnoyarsk Regional Clinical Center of Maternal and Child Health

EVALUATION OF CHILD GROWTH STATUS

The article describes the methods used for evaluating the basic somatometric child growth parameters - body length and weight. Factors affecting nutritional status of children and adolescents are discussed. The WHO unified standards and percentile tables used for the assessment of individual anthropometric parameters are presented. The criteria and main causes of the disorders of growth (dwarfism, gigantism) and weight (underweight, overweight, obese) are described.

Keywords: children, physical development, height, weight, body mass index, WHO child growth standards table.

Физическое развитие является клиническим маркером здоровья детей и включает форму и размеры тела, а также ряд морфофункциональных признаков. Комплексная оценка физического развития предполагает:

- соматометрию (определение окружностей, длинников и массы тела),
- физиометрию (исследование функциональных показателей),
- соматоскопию (оценка полового созревания, степени развития мускулатуры, особенностей жировоголожения, состояния органов и систем) [1,2].

Отклонения показателей физического развития от нормативных значений могут быть следствием метаболических, эндокринных или генетических нарушений, требующих своевременной диагностики, и являются поводом к углубленному обследованию пациента.

К основным соматометрическим показателям, традиционно используемым в рутинной практике педиатра для скрининговой оценки уровня физического развития, относят рост и массу тела [3].

РОСТ (ДЛИНА ТЕЛА)

Известно, что ростовые процессы являются наиболее информативными показателями соматического благопо-

лучия ребенка, которые характеризуют особенности пластических процессов, протекающих в организме, и отражают созревание органов и систем в определенные периоды времени [1, 2].

Отклонения показателей физического развития от нормативных значений могут быть следствием метаболических, эндокринных или генетических нарушений, требующих своевременной диагностики, и являются поводом к углубленному обследованию пациента

Обсуждаются четыре основные группы причин, регулирующих ростовые процессы:

- наследственные особенности (нормальный хромосомный набор и гены, определяющие скорость роста и конечный рост человека),
- эндокринные факторы (адекватное функционирование всех желез внутренней секреции),
- соматическое здоровье (отсутствие врожденных и приобретенных заболеваний, сопровождающихся выраженной гипоксией, интоксикацией, нарушениями всасывания и метаболическими расстройствами),
- условия внешней среды (достаточное количество в рационе сбалансированного полноценного белкового

Таблица 1. Прибавка роста у детей первого года жизни

Возраст, мес.	Прибавка роста за месяц, см	Прибавка роста за истекший период, см
1	3 ± 1	3
2	3 ± 1	6
3	2,5 ± 1	8,5
4	2,5 ± 1	11
5	2 ± 1	13
6	2 ± 1	15
7	2 ± 1	17
8	2 ± 1	19
9	1,5 ± 1	20,5
10	1,5 ± 1	22
11	1,5 ± 1	23,5
12	1,5 ± 1	25

компонента, витаминов и микроэлементов, а также двигательную активность, достаточный сон и психоэмоциональное окружение детей) [4–6].

После рождения процесс роста ребенка протекает неравномерно и условно делится на 3 основных периода – младенческий, детский и пубертатный, каждый из которых имеет особенности.

Младенческий возраст (первый год жизни) характеризуется интенсивной скоростью роста – примерно 25–28 см за год (табл. 1). Темпы роста в это время определяются прежде всего показателями физического развития при рождении, особенностями ухода и питания, а также гормональными влияниями.

В периоде детства темпы прироста остаются достаточно высокими и составляют на втором и третьем году жизни 12–13 см и 6–8 см соответственно, а затем, до пубертатного периода, в среднем 5–5,5 см в год. Незначительное ускорение роста отмечается у большинства мальчиков и девочек в 6–8-летнем возрасте («детский ростовой скачок»), обусловленное повышением секреции «малых» надпочечниковых андрогенов [4].

В пубертатном возрасте скорость ростовых процессов может достигать 9–12 см в год. Рост тела в этот период обусловлен совместным действием соматотропного и половых гормонов. Следует отметить, что ускорение роста у девочек регистрируется примерно в 11 лет, максимальная скорость роста отмечается в 12 лет. У мальчиков ускорение роста наблюдается с 13-летнего возраста, с максимальным темпом прироста в 14 лет. После «пубертатного ростового скачка» наступает замедление ростовых процессов до 1–2 см в год с последующим закрытием зон роста [4, 5].

Оценка индивидуального показателя роста проводится при сравнении фактических значений с возрастными нормативами, рекомендованными ВОЗ и представленными

ми унифицированными перцентильными таблицами отдельно для мальчиков и девочек.

Указанные стандарты предложены исследовательской группой ВОЗ в 2006 г. и используются для оценки физического развития детей независимо от этнической принадлежности, социально-экономического статуса и вида питания [8]. Допустимые отклонения абсолютного показателя роста находятся в интервале между 3-й и 97-й перцентильями (табл. 2).

Федеральные клинические протоколы по ведению пациентов с эндокринной патологией рекомендуют для определения соответствия роста ребенка возрастным нормативным значениям определять SDS роста (среднее сигмальное отклонение) [7].

$$\text{SDS роста} = (x - X) / \text{SD},$$

где x – показатель роста ребенка; X – средний показатель роста для данного пола и возраста; SD – стандартное отклонение показателя роста для данного пола и возраста.

Полученные расчетные значения среднего сигмального отклонения оцениваются с учетом следующих рекомендаций:

- $\text{SDS} \pm 1$ – средние значения роста (для данного возраста и пола)
- $\text{SDS} > \pm 1$ – рост выше/ниже среднего (для данного возраста и пола)
- $\text{SDS} > \pm 2$ – рост высокий (высокорослость)/низкий (низкорослость)

NB! Рост ребенка ниже 3 и выше 97 перцентилей и/или отклонение показателя роста от нормативного значения более 2 SDS являются показанием к обязательному обследованию у специалистов (генетик, эндокринолог и др.).

Целевой (конечный) рост. Известно, что существенное влияние на уровень физического развития детей оказывают конституциональные особенности и наследственные факторы. Поэтому рекомендуется сопоставлять рост ребенка с ростом родителей для прогнозирования конечного роста [4, 7].

Целевой рост рассчитывается по формулам (Price D.A., Ranke M.B., 1996, Ranke M.B., Hindmarsh P., 1999):

для мальчиков: (рост отца + рост матери + 13) / 2 (см)

для девочек: (рост отца + рост матери – 13) / 2 (см)

Допустимые колебания показателя целевого роста составляют ± 7 см.

NB! Прогнозируемый конечный рост ребенка должен находиться в пределах расчетных целевых значений.

Таблица 2. Оценка показателя роста стоя

Значения роста стоя (для данного возраста и пола)	Оценка роста
выше 97 перцентили	высокий (высокорослость)
75–97 перцентиль	выше среднего
25–75 перцентиль	средние значения роста
25–3 перцентиль	ниже среднего
ниже 3 перцентили	низкий (низкорослость)

Определение скорости ростовых процессов на основе динамических регулярных измерений роста рекомендуется проводить в декретированные сроки (Приказ МЗ РФ от 21.12.2012 г. №1346н «О порядке прохождения несовершеннолетними медицинских осмотров, в т. ч. при поступлении в образовательные учреждения и в период обучения в них»).

Для определения скорости роста необходимо знать результаты двух измерений показателя роста с интервалом не меньше 6 мес. Формула для вычисления скорости роста (см/год) предложена в 1999 г. Ranke M.B.

$$\text{Скорость роста} = (P_2 - P_1) / (XB_2 - XB_1),$$

где P_2 и P_1 – показатель роста в рассматриваемых временных интервалах; XB_2 и XB_1 – хронологический возраст в соответствующие временные интервалы

Для оценки полученного показателя используют номограммы скорости роста отдельно для мальчиков и девочек (рисунок 1, 2), рекомендованные экспертами ВОЗ (до 2 лет) и J.M. Tanner и P.S.W. Davies (для детей от 2 до 18 лет). Допустимые значения прироста соответствуют интервалу ± 2 SDS (инвариантно Z-критерию) [4, 7, 8].

NB! Прогрессирующее ускорение или замедление скорости роста является показанием к консультации эндокринолога.

Рисунок 1. Стандарты скорости роста длины тела для девочек и мальчиков от рождения до 24 месяцев (ВОЗ)

6-month length increments BOYS

Birth to 24 months (z-scores)



Interval				Z-scores (length increment in cm)						
	L	M	S	-3 SD	-2 SD	-1 SD	Median	1 SD	2 SD	3 SD
0 – 6 mo	0.9027	17.6547	0.09452	12.7	14.3	16.0	17.7	19.3	21.0	22.7
1 – 7 mo	0.9027	14.7110	0.10935	10.0	11.5	13.1	14.7	16.3	18.0	19.6
2 – 8 mo	0.9027	12.3097	0.12383	7.8	9.3	10.8	12.3	13.8	15.4	17.0
3 – 9 mo	0.9027	10.5768	0.13570	6.4	7.7	9.2	10.6	12.0	13.5	15.0
4 – 10 mo	0.9027	9.4000	0.14407	5.4	6.7	8.1	9.4	10.8	12.1	13.5
5 – 11 mo	0.9027	8.6282	0.14919	4.9	6.1	7.4	8.6	9.9	11.2	12.6
6 – 12 mo	0.9027	8.1114	0.15162	4.5	5.7	6.9	8.1	9.3	10.6	11.9
7 – 13 mo	0.9027	7.7366	0.15255	4.3	5.4	6.6	7.7	8.9	10.1	11.3
8 – 14 mo	0.9027	7.4335	0.15299	4.1	5.2	6.3	7.4	8.6	9.7	10.9
9 – 15 mo	0.9027	7.1621	0.15364	3.9	5.0	6.1	7.2	8.3	9.4	10.5
10 – 16 mo	0.9027	6.9165	0.15479	3.8	4.8	5.9	6.9	8.0	9.1	10.2
11 – 17 mo	0.9027	6.6927	0.15649	3.6	4.6	5.7	6.7	7.7	8.8	9.9
12 – 18 mo	0.9027	6.4830	0.15863	3.5	4.5	5.5	6.5	7.5	8.6	9.6
13 – 19 mo	0.9027	6.2862	0.16108	3.3	4.3	5.3	6.3	7.3	8.3	9.4
14 – 20 mo	0.9027	6.1061	0.16362	3.2	4.1	5.1	6.1	7.1	8.1	9.2
15 – 21 mo	0.9027	5.9431	0.16610	3.1	4.0	5.0	5.9	6.9	7.9	9.0
16 – 22 mo	0.9027	5.7899	0.16861	2.9	3.9	4.8	5.8	6.8	7.8	8.8
17 – 23 mo	0.9027	5.6425	0.17124	2.8	3.7	4.7	5.6	6.6	7.6	8.6
18 – 24 mo	0.9027	5.5018	0.17392	2.7	3.6	4.6	5.5	6.5	7.4	8.4

WHO Growth Velocity Standards

6-month length increments GIRLS

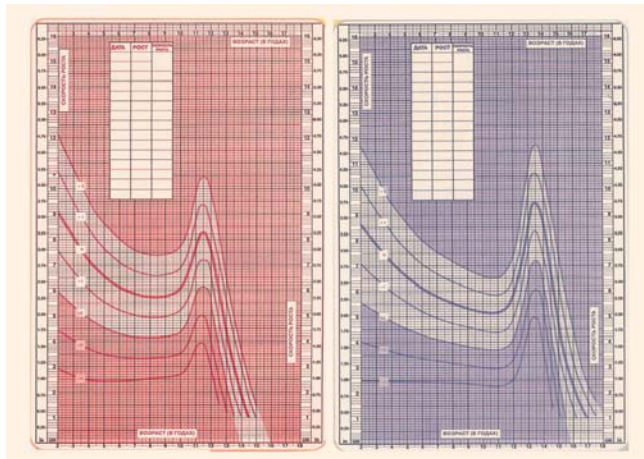
Birth to 24 months (z-scores)



Interval				Z-scores (length increment in cm)						
	L	M	S	-3 SD	-2 SD	-1 SD	Median	1 SD	2 SD	3 SD
0 – 6 mo	0.7138	16.4915	0.09904	11.8	13.3	14.9	16.5	18.1	19.8	21.6
1 – 7 mo	0.7138	13.8733	0.10884	9.6	11.0	12.4	13.9	15.4	17.0	18.6
2 – 8 mo	0.7138	11.8137	0.11821	7.8	9.1	10.4	11.8	13.2	14.7	16.2
3 – 9 mo	0.7138	10.3499	0.12639	6.7	7.8	9.1	10.3	11.7	13.1	14.5
4 – 10 mo	0.7138	9.3426	0.13290	5.8	7.0	8.1	9.3	10.6	11.9	13.3
5 – 11 mo	0.7138	8.6770	0.13782	5.3	6.4	7.5	8.7	9.9	11.2	12.5
6 – 12 mo	0.7138	8.2244	0.14171	5.0	6.0	7.1	8.2	9.4	10.6	11.9
7 – 13 mo	0.7138	7.8787	0.14512	4.7	5.7	6.8	7.9	9.0	10.3	11.5
8 – 14 mo	0.7138	7.5879	0.14836	4.4	5.4	6.5	7.6	8.7	9.9	11.2
9 – 15 mo	0.7138	7.3259	0.15166	4.2	5.2	6.2	7.3	8.5	9.6	10.9
10 – 16 mo	0.7138	7.0897	0.15514	4.0	5.0	6.0	7.1	8.2	9.4	10.6
11 – 17 mo	0.7138	6.8778	0.15880	3.8	4.8	5.8	6.9	8.0	9.2	10.4
12 – 18 mo	0.7138	6.6823	0.16252	3.7	4.6	5.6	6.7	7.8	9.0	10.2
13 – 19 mo	0.7138	6.4984	0.16617	3.5	4.4	5.4	6.5	7.6	8.8	10.0
14 – 20 mo	0.7138	6.3217	0.16964	3.4	4.3	5.3	6.3	7.4	8.6	9.8
15 – 21 mo	0.7138	6.1484	0.17287	3.2	4.1	5.1	6.1	7.2	8.4	9.6
16 – 22 mo	0.7138	5.9770	0.17591	3.1	4.0	5.0	6.0	7.1	8.2	9.4
17 – 23 mo	0.7138	5.8083	0.17884	3.0	3.8	4.8	5.8	6.9	8.0	9.1
18 – 24 mo	0.7138	5.6454	0.18169	2.8	3.7	4.6	5.6	6.7	7.8	8.9

WHO Growth Velocity Standards

Рисунок 2. Перцентильные диаграммы скорости роста для мальчиков и девочек (J.M. Tanner, P.S.W. Davies, 1985)



Оценка пропорциональности телосложения. Полная характеристика роста ребенка предусматривает сопоставление верхнего и нижнего сегментов тела.

Согласно литературным данным, различные части тела развиваются разными темпами. Так, например, в грудном возрасте длина верхнего сегмента тела (от макушки до симфиза) примерно в 2 раза больше нижнего сегмента (от симфиза до пяток). В последующем темп роста нижних конечностей опережает рост туловища, и к периоду полового созревания верхняя и нижняя части тела становятся пропорциональными. Пропорциональность имеет важное значение, т. к. различные факторы, контролирующие ростовые процессы, могут вызвать отклонения в пропорциях телосложения [4].

Для оценки пропорциональности телосложения определяют коэффициент «верхний сегмент/нижний сегмент» ($K_{\text{внс}}$):

$$K_{\text{внс}} = \text{рост сидя (см)} / [\text{рост стоя (см)} - \text{рост сидя (см)}]$$

Полученный показатель сравнивают с возрастными нормами для коэффициента соотношения «верхний сегмент/нижний сегмент» (табл. 3).

Другим показателем, характеризующим пропорциональность телосложения, является объем размаха рук – при пропорциональном телосложении размах рук приблизительно равен росту ребенка стоя.

NB! Нарушение пропорциональности телосложения является показанием к обследованию у ортопеда (исключение скелетной дисплазии).

НАРУШЕНИЯ РОСТА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Высокорослость – показатель роста выше 97 перцентили (для данного возраста и пола) или SDS роста больше 2 сигмальных отклонений перцентили (для данного возраста и пола).

Быстрые темпы роста могут быть обусловлены эндокринными факторами (избыток анаболических гормонов): гигантизм, гипертиреоз, преждевременное половое развитие [4, 5].

К другим причинам высокорослости следует отнести генетические и хромосомные заболевания (синдром Клайнфельтера, синдром Марфана, синдром Беквита –

Видемана, синдром Сотоса), гомоцистинурию, конституциональные особенности роста.

Низкорослость – показатель роста ниже 3 перцентили (для данного возраста и пола) или SDS роста больше 2 сигмальных отклонений (для данного возраста и пола).

Мнения о классификации патологии роста в детском возрасте у современных эндокринологов разноречивы. Вместе с тем литературные данные свидетельствуют о четком разделении всех форм низкорослости на эндокринно-зависимые и эндокриннонезависимые варианты [4, 5].

Эндокринные причины низкорослости связаны с дефицитом анаболических (соматотропный и тиреоидные гормоны, инсулин) или избытком катаболических гормонов (глюкокортикоиды).

Эндокринно-независимым варианты задержки роста могут быть обусловлены соматическими состояниями (врожденные пороки сердца, хронические заболевания легких, хронические анемии, синдром нарушенного всасывания, хронические заболевания печени и почек, голодание и др.), патологией костной системы (скелетные дисплазии), генетическими синдромами (Шерешевского – Тернера, Секкеля, Рассела – Сильвера и др.), конституциональными особенностями развития (семейная низкорослость, конституционально-замедленный темп роста), алиментарными причинами (голодание, недостаточное потребление белка, йода, кальция, витамина D и др.) и

Таблица 3. Коэффициент «верхний сегмент/нижний сегмент» у детей (средние значения) (S. Kaplan, 1989)

Возраст (годы)	Мальчики	Девочки
0,5–1,4	1,81	1,86
1,5–2,4	1,61	1,80
2,5–3,4	1,47	1,44
3,5–4,4	1,36	1,36
4,5–5,4	1,30	1,29
5,5–6,4	1,25	1,24
6,5–7,4	1,20	1,21
7,5–8,4	1,16	1,16
8,5–9,4	1,14	1,13
9,5–10,4	1,12	1,11
10,5–11,4	1,10	1,08
11,5–12,4	1,07	1,07
12,5–13,4	1,06	1,07
13,5–14,4	1,04	1,09
14,5–15,4	1,05	1,10
15,5–16,4	1,07	1,12
16,5–17,4	1,08	1,12
17,5–18,4	1,09	1,12

психоэмоциональными факторами (психологический стресс и эмоциональная депривация).

Согласно нашим данным по изучению обращаемости в Красноярский краевой детский эндокринологический центр пациентов с низкорослостью, наибольшую часть обследованных составили дети с идиопатическим вариантом задержки физического развития (41,2% от всех обследованных), второе место в структуре занимают больные с соматотропной и гипоталамо-гипофизарной недостаточностью (33,5%), на третьем месте пациенты с наследственными синдромами (12,5%). Более редкие причины физического недоразвития – соматогенные и эндокриннозависимые варианты без дефицита СТГ, а также костные дисплазии регистрировались с одинаковой частотой 3–5% [6].

ВЕС (МАССА ТЕЛА)

Важным параметром, характеризующим уровень физического развития и отражающим нутритивный статус ребенка, является масса тела [3].

Примерные прибавки веса у детей первого года жизни представлены в таблице 4.

Согласно современным требованиям, вес оценивается только в сравнении с ростовыми показателями [7]. Экспертами ВОЗ предложены таблицы соотношения фактического роста и массы тела для мальчиков и девочек, позволяющие выявлять дисгармоничные варианты физического развития (рис. 3, 4).

Соотношение роста и веса, попадающее в интервал 25–75 перцентиль или диапазон ± 1 SDS (Z-критерий), указывает на гармоничное телосложение, а отклонения от представленных значений позволяют обсуждать дисгармоничные варианты физического развития с дефицитом или избытком веса [1, 2].

ВВ! При дисгармоничном развитии требуется оценка функциональных показателей (физиометрия), а также соматическое обследование (соматоскопия).

Другим информативным показателем гармоничности физического развития следует считать индекс массы тела (индекс Кетле). Проведенные современные исследования свидетельствуют о корреляционной взаимосвязи ИМТ и количества жировой ткани в организме [1, 4].

ИМТ рассчитывается по формуле = вес (кг) / рост² (м).

Рисунок 3. Номограммы (перцентили и Z-критерий) соотношения роста и веса для девочек (ВОЗ)

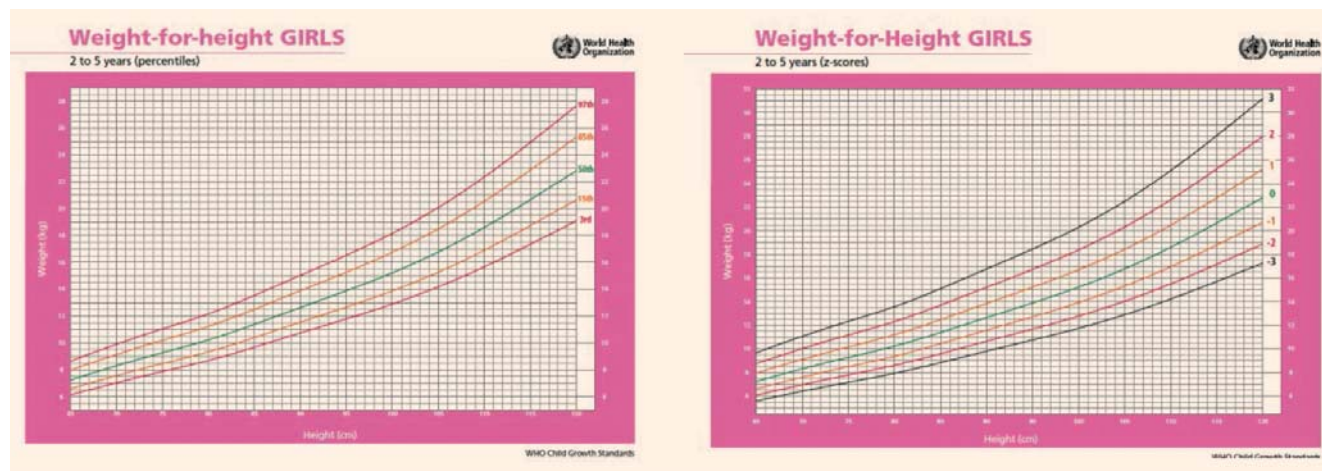


Рисунок 4. Номограммы (перцентили и Z-критерий) соотношения роста и веса для мальчиков (ВОЗ)

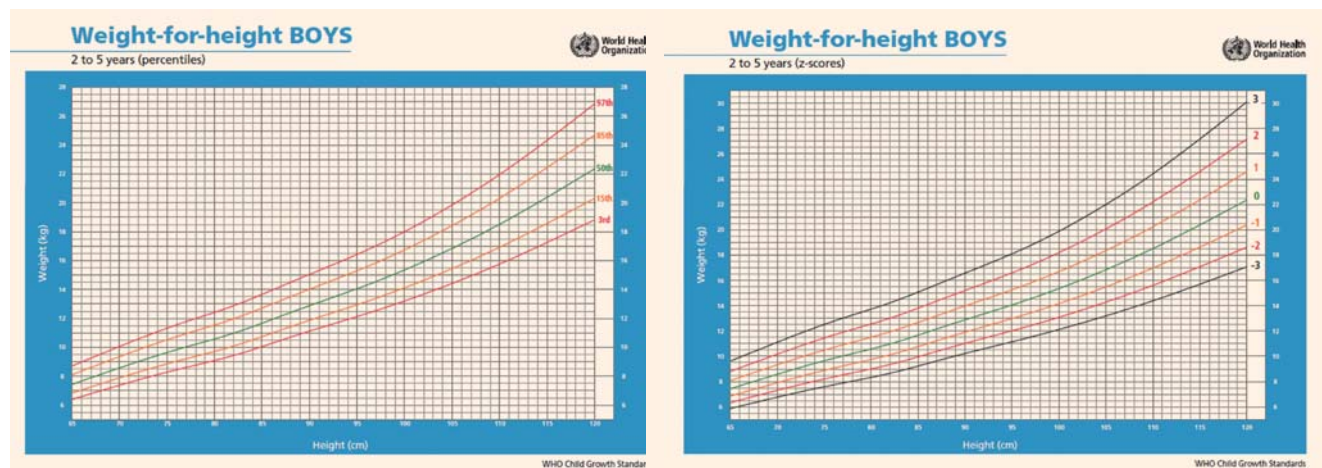


Таблица 4. Примерные прибавки массы тела у детей первого года жизни

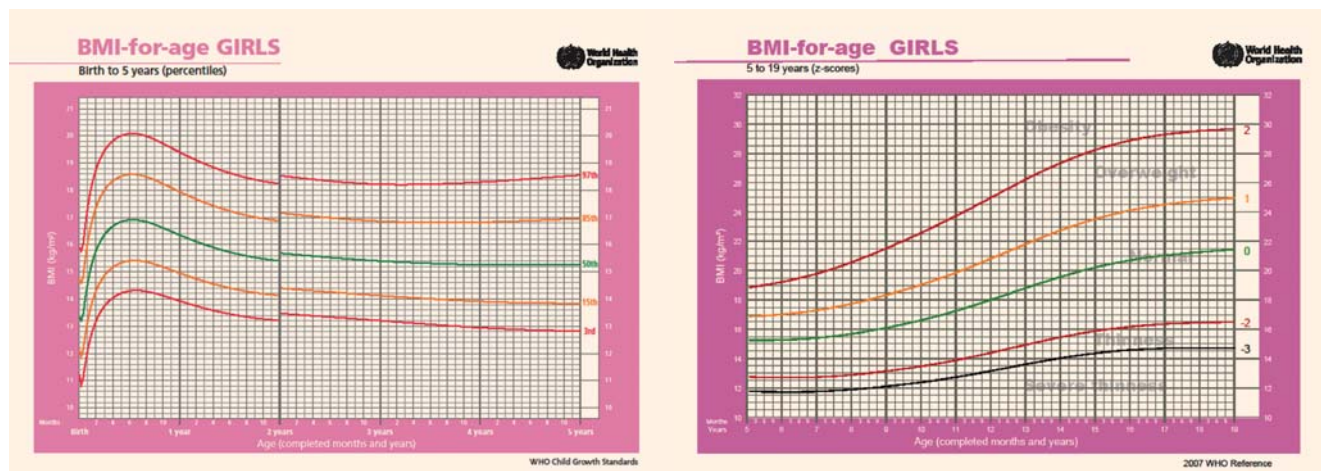
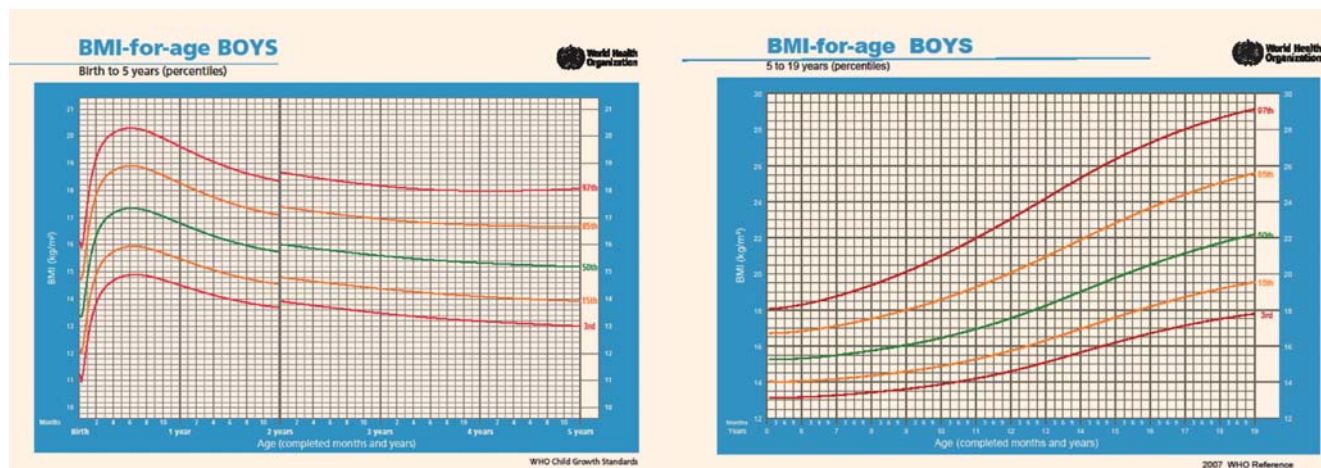
Возраст, мес.	Прибавка веса за месяц (г)	Суммарная прибавка веса (г)
1	600	600
2	800	1 400
3	800	2 200
4	750	2 950
5	700	3 650
6	650	4 300
7	600	4 900
8	550	5 450
9	500	5 950
10	450	6 400
11	400	6 800
12	350	7 150

Таблица 5. Оценка веса с использованием ИМТ

Значения ИМТ (для данного возраста и пола)	Оценка массы тела
выше 95 перцентиля	ожирение
85–95 перцентиль	избыточная масса
5–85 перцентиль	норма
ниже 5 перцентиля	дефицит веса

Оценка индивидуального индекса Кетле осуществляется при помощи возрастных унифицированных перцентильных таблиц ВОЗ (рис. 5, 6). Допустимые значения показателя ИМТ находятся в интервале между 5-й и 85-й перцентильями (табл. 5).

Известно, что масса тела суммарно отражает развитие костной, мышечной и жировой ткани, а также внутренних органов. В связи с этим, наряду с определением ИМТ, целесообразно оценивать компонентный состав тела [1–3]. Одним из самых доступных методов, успешно решающих эту задачу, является биоимпеданс-

Рисунок 5. Центильные таблицы ИМТ для девочек (ВОЗ)**Рисунок 6.** Центильные таблицы ИМТ для мальчиков (ВОЗ)

метрия. Метод основан на специфических свойствах тканей организма проводить электрический ток разной частоты. Например, кровь обладает высокой проводимостью, а жир и кости – низкой. Биоэлектрический импеданс позволяет определить электрическое сопротивление различных тканей и оценить массу жира, костей, мышц и воды. В норме содержание жировой ткани составляет 10–30%.

Согласно литературным данным, различные части тела развиваются разными темпами. Так, например, в грудном возрасте длина верхнего сегмента тела (от макушки до симфиза) примерно в 2 раза больше нижнего сегмента (от симфиза до пяток)

Дополнительным показателем, характеризующим содержание жировой массы, является толщина кожно-жировой складки, определенная калипером. Согласно литературным данным, общее количество жира в организме коррелирует с толщиной кожно-жировых складок [1].

Данный параметр исследуют в области трицепса и под лопаткой и сравнивают с возрастными номограммами ВОЗ. Показатель толщины кожной складки, превышающий 95 перцентиль, свидетельствует об избыточном весе за счет жировой ткани.

НАРУШЕНИЯ ВЕСА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Избыточный вес (ожирение).

Основной диагностический критерий ожирения – индекс массы тела. Как уже отмечалось выше, ИМТ в пределах 85–95 перцентили (для конкретного возраста и пола) свидетельствует об избыточной массе тела, а ИМТ более 95-го процентиля – об ожирении.

Оценка степени тяжести ожирения может быть проведена с учетом отечественной классификации (Князев Ю.А., 1988) методом расчета процента избыточной массы. Процент избыточного веса определяют по формуле $= 100 \times (\text{ИМТ фактический} - \text{ИМТ долженствующий}) / \text{ИМТ долженствующий}$. В зависимости от избытка веса выделяют 4 степени ожирения: 1-я степень – избыток веса 10–29%, 2-я степень – 30–49%, 3-я степень – 50–99%, 4-я степень – 100% и выше.

Рисунок 7. ИМТ в зависимости от возраста (z-критерии): мальчики и девочки от рождения до 5 лет

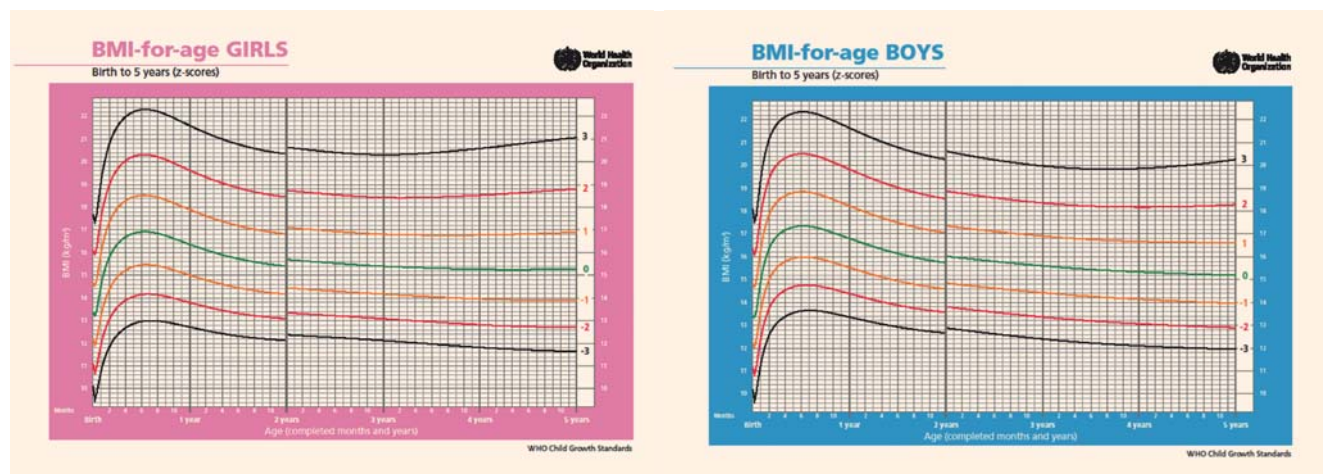
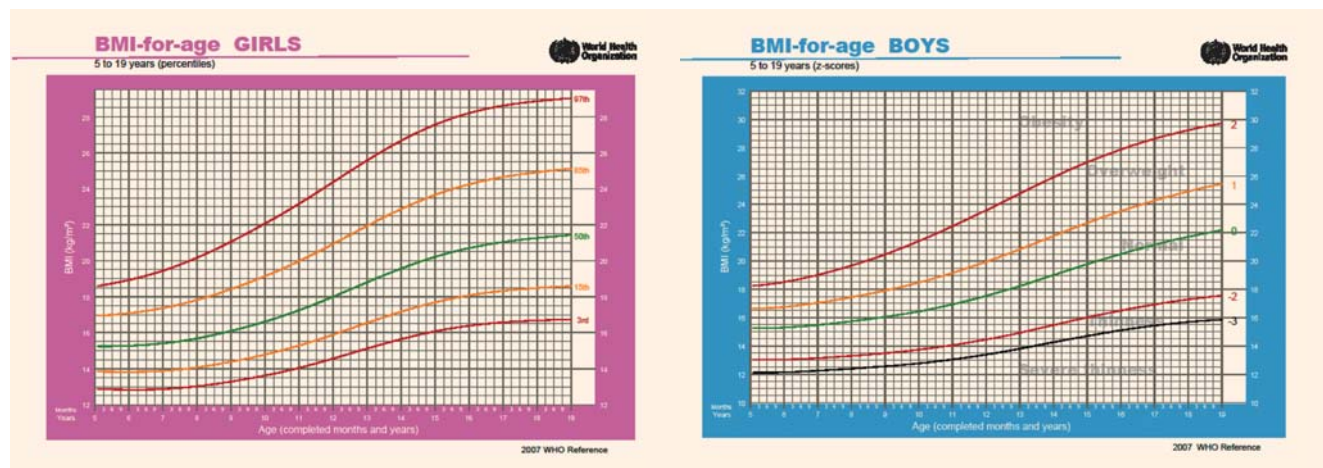


Рисунок 8. ИМТ в зависимости от возраста (z-критерии): мальчики и девочки в возрасте 5–19 лет



Федеральные клинические протоколы по ведению пациентов с эндокринной патологией рекомендуют для определения избыточной массы тела и ожирения определять SDS IMT:

- SDS от +1,0 до +2,0 – избыточная масса тела.
- SDS > +2,0 – ожирение [7].

Избыточная масса тела и степень ожирения определяются по номограммам ВОЗ (рис. 7, 8):

- SDS IMT 2,0–2,5 – I степень ожирения.
- SDS IMT 2,6–3,0 – II степень ожирения.
- SDS IMT 3,1–3,9 – III степень ожирения.
- SDS IMT >4,0 – морбидное ожирение.

К основным факторам, причастным к появлению ожирения у детей, следует отнести:

- наследственные особенности обмена веществ и пищевого поведения (количество и размеры адипоцитов, чувствительность тканей к инсулину, скорость апоптоза в жировой ткани, гены, контролирующие пищевое поведение, тип нервной системы) и факторы внешней среды (избыточное поступление калорий в условиях гиподинамии);
- патологию эндокринной системы и ЦНС (органическое поражение гипоталамо-гипофизарной области, нарушение функции эндокринных желез);
- ятрогенные факторы (длительный прием ГКС, антидепрессантов и др.);
- мутации в генах, контролирующих синтез анорексигенных пептидов (гены лептина, рецептора лептина, рецепторов меланокортинов 3-го и 4-го типов, проопиомеланокортина, проконвертазы 1-го типа, рецептора нейротрофического фактора – тропомиозин-связанной киназы B);
- генетические и хромосомные заболевания (Прадера – Вилли, Дауна, Альтрема, Кохена, хрупкой X-хромосомы, псевдогипопаратиреоз и др.).

Мнения о классификации патологии роста в детском возрасте у современных эндокринологов разноречивы. Вместе с тем литературные данные свидетельствуют о четком разделении всех форм низкорослости на эндокриннозависимые и эндокринно-независимые варианты

Наиболее часто у детей встречается первичное ожирение, обусловленное избыточным поступлением калорий в условиях гиподинамии и наследственной предрасположенности – 85–90% всех случаев ожирения в детском возрасте.

Дефицит веса (гипотрофия, недостаточность питания) – хроническое расстройство питания, характеризующееся дефицитом массы тела по отношению к росту и возрасту.

Выделяют 3 степени дефицита веса:

- 1-я степень – 10–20%.
- 2-я степень – 20–30%.
- 3-я степень – 30% и выше.

Недостаточность питания может быть первичной (неадекватное потребление питательных веществ) и вторичной (нарушение метаболизма нутриентов).

Ведущими причинами гипотрофии в детском возрасте являются:

- дефекты ухода и неадекватное питание (неправильное введение прикормов, количественный и качественный недокорм);
- нарушения переваривания и усвоения пищи (синдром мальабсорбции);
- тяжелая соматическая инфекционная и неинфекционная патология (неадекватное обеспечение повышенных потребностей в нутриентах);
- врожденные и приобретенные поражения ЦНС;
- наследственные нарушения обмена веществ;
- патология эндокринных желез.

Таким образом, рост и вес являются доступными и информативными показателями, характеризующими уровень физического развития детей, а отклонения их от нормативных значений указывают на необходимость углубленного обследования пациента.



ЛИТЕРАТУРА

1. Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы): в 2 т. Ред. А. А. Баранов, Л. А. Щеплягина. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. / Physiology of growth and development of children and adolescents (theoretical and clinical issues): in 2 vol. Ed. by A.A. Baranov, L.A. Scheplyagina. 2nd ed., rev. and enl. M.: GEOTAR-Media, 2006.
2. Физическое развитие детей и подростков на рубеже тысячелетий. Баранов А.А., Кучма В.Р., Скоблина Н.А. М.: Издатель Научный центр здоровья детей РАМН, 2008. / Physical development of children and adolescents at the turn of the millennium. Baranov A.A., Kuchma V.R., Skoblina N.A. M.: Published by the Scientific Center of Children's Health RAMS, 2008.
3. Теплер Е.А., Таранушенко Т.Е., Манчук В.Т., Гришкевич Н.Ю., Киселева Н.Г. Особенности морфофункционального созревания детей на разных этапах школьного обучения. Российский педиатрический журнал, 2014, 17(3): 29–32. / Tepper E.A., Taranushenko T.E., Manchuk V.T., Grishkevich N.Y., Kiseleva N.G. The specific morphofunctional maturation of children at different stages of schooling. Rossiyskiy Peditricheskii Zhurnal, 2014, 17(3): 29–32.
4. Руководство по детской эндокринологии. Под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. М.: Универсум Паблишинг, 2006. / Handbook of Pediatric Endocrinology. Ed. by I.I. Dedov, V.A. Peterkova. M.: Universum Publishing, 2006.
5. 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. / 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.
6. Клинико-диагностическая характеристика различных вариантов низкорослости с оценкой заместительной гормональной терапии в детском возрасте : дис. ...канд. мед. наук Н.Г. Киселева. Красноярск : Б.и., 2002. 185 с. / Clinical and diagnostic characteristics of different types of stunting with the assessment of hormone replacement therapy in children: PhD Med diss. of N.G. Kiselyova. Krasnoyarsk: S.n. 2002. 185 p.
7. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. Под ред. И.И. Дедова и В.А. Петерковой. М.: Практика, 2014. / Federal clinical guidelines (protocols) on the management of children with endocrine diseases. Ed. by I.I. Dedov, V.A. Peterkova. M.: Praktika, 2014.
8. <http://who.int/childgrowth/standards/ru>.

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА

РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Ротавирусная (РВ) инфекция (РВИ), вызывающая острый гастроэнтерит (РВГЭ), относится к числу наиболее распространенных инфекционных заболеваний у детей как в развивающихся, так и в развитых странах. До открытия РВ заболевание обозначали как «токсическая диспепсия», «наша холера» – «cholera nostra». По данным ВОЗ, в 2008 г. в мире РВ унес 453 тыс. детских жизней, в основном в развивающихся странах, показатель смертности от РВГЭ – 80 на 100 тыс. Ежегодно с РВГЭ госпитализируется не менее 2 млн детей; по данным из 35 стран, РВ обуславливает 40% (34–45%) всех диарей [1].

Ключевые слова: дети, ротавирусная инфекция, вакцинация, RotaTeq.

V.K. TATOCENKO, MD, Prof., Scientific Center of Children's Health, Moscow
ROTAVIRUS VACCINATION

Rotavirus (RV) infection (RVI) which causes acute gastroenteritis (RVGE) is among the most common infectious diseases in children in both developing and developed countries. Before the name RV was invented, the disease was designated as "toxic dyspepsia", "our cholera" - "cholera nostra". According to the WHO, in 2008 RV caused 453 thousand children's deaths worldwide, mostly in the developing countries; RV mortality is 80 per 100 thousand. Annually, at least 2 million children are admitted to hospitals with RVGE; according to data from 35 countries, RV causes 40% (34–45%) of all diarrhea [1].

Keywords: children, rotavirus infection, vaccination, RotaTeq.

Основным и наиболее тяжелым проявлением РВГЭ является обезвоживание, в странах с неразвитой системой здравоохранения летальность значительна (0,3%), в развитых странах основная проблема – большая нагрузка на стационары для проведения внутривенной регидратации. Болеют и старшие дети, и взрослые, мы часто видим семейные вспышки [2, 3].

По данным российских авторов [4], доля РВИ в структуре острых кишечных инфекций (ОКИ) у детей в возрасте до 5 лет достигает 47% (рис. 1), в то время как у детей более старшего возраста – лишь 12,2%, что согласуется с зарубежными данными – 31–87% [5, 6]. Определение заболеваемости РВГЭ затрудняется неполнотой регистрации, однако и регистрируемые данные (1 100–1 300 на 100 тыс. детей 0–2 лет) говорят о серьезности проблемы. С внедрением современных простых методов диагностики РВИ показатель заболеваемости растет, однако маловероятно, что в статистику попадут больные с нетяжелыми амбулаторными формами.

В России циркулируют те же генотипы РВ, что и в других странах, хотя их спектр часто меняется. При изучении 515 образцов генотипы G1P [8] выявлены в 44,9%, G4P [8] – в 40,0%, G2P [4] – в 8,5% и G3P [8] – в 6,6% (рис. 2) [8].

Ротавирусная инфекция – основная нозокомиальная инфекция в детских больницах, среди причин внутрибольничных диарей она составляет в разные сезоны от 31 до 87%. В странах Европы в «ротавирусный сезон» РВИ диагностируется у 5–27% всех госпитализированных детей раннего и грудного возраста [9]. Меры предотвращения внутрибольничной инфекции (мытье рук, перчатки, изоляция) малоэффективны [10]. Детские больницы – важный источник распространения ротавирусной инфекции: в Австрии, Германии и Швейцарии соответственно

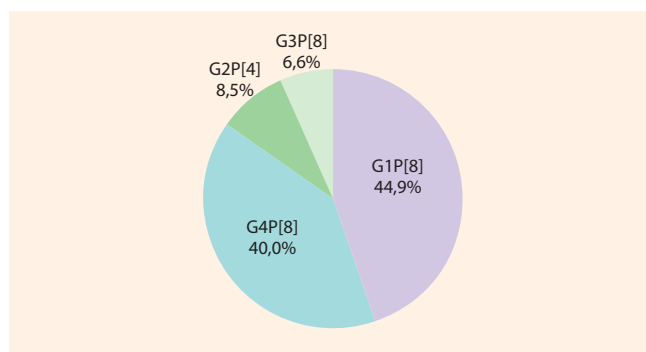
56,9, 69,0 и 48,6% всех случаев ротавирусных диарей имели больничное происхождение [11]. По нашим данным, от общего числа госпитализируемых детей с РВГЭ лишь половина заболевает дома, 40% заражаются в других больницах, 10% – в нашем отделении.

Ротавирусная инфекция – важная причина неоправданного применения антибиотиков, в т. ч. аминогликозидов внутрь, что отражает устаревшее представление о вирусно-бактериальной природе детских диарей [12]. По данным А.И. Грековой и Л.П. Жарковой, в 11 стационарах 8 регионов России антибиотики получали 85% детей с диагнозом РВГЭ, водянистая диарея (в 37% – аминогликозиды внутрь) [13]. Польские авторы нашли, что антибиотики назначались детям в возрасте до 2 лет по поводу вирусной диареи в 61,7% [14].

В отсутствие этиотропной терапии основой лечения РВГЭ является регидратация; для борьбы с рвотой одобрено применение ондансетрона, несколько сократить длительность диареи способны Смекта и некоторые препараты лактобактерий, к примеру рацекадотрил [15].

Рисунок 1. Ротавирус в структуре ОКИ у детей до 5 лет [4]



Рисунок 2. Спектр генотипов РВ в России

У перенесших РВИ формируется специфический иммунитет, повторная РВИ (любым генотипом вируса) протекает легко. Три перенесенные инфекции обеспечивали 99%-ную защиту от легкой диареи и 74%-ную защиту от бессимптомной инфекции [16]. На этом основано введение 3 доз вакцины, что предотвращает среднетяжелые и тяжелые формы инфекции у детей раннего возраста. Такой подход позволяет снизить смертность от РВГЭ, другие медико-социальные и экономические последствия болезни, потребности в экстренной медицинской помощи и госпитализации, частоту нозокомиальной инфекции, а также, как оказалось, создать коллективный иммунитет со снижением заболеваемости непривитого населения.

Вакцинопрофилактика РВИ стала возможной с 2006 г., когда были созданы 2 живые вакцины, основанные на ротавирусах человека: РотаТек (лицензированная в России) и Ротарикс. Вакцина РотаТек создана с учетом способности ротавирусов к рекомбинации генетического материала. Она содержит 5 реассортантных вирусов на основе человеческих и бычьего (непатогенного для человека) штаммов; 4 реассортанта несут на наружной оболочке поверхностные белки VP7 серотипов G1, G2, G3, G4 человеческих штаммов ротавируса и VP4 серотипа P7 [5] бычьего штамма; 5-й реассортант – белок P1A [8] от человеческого и белок G6 от бычьего родительских штаммов. При введении трех доз РотаТека наблюдается почти трехкратный рост титра антител более чем у 95% привитых.

Испытания РотаТека (68 тыс. детей) показали снижение в 1-й год риска РВГЭ любой тяжести на 74%, а тяжелого РВГЭ – на 98%, в 2-й год – на 88%; риска госпитализации – на 96%, обращения в отделения неотложной помощи – на 94%, к врачу – на 86%, числа дней нетрудоспособности – на 87% (рис. 3). Эффект РотаТека проявляется в отношении серотипов G1 (95%), G3 (93%), G4 (89%) и G9 (100%) [17].

Массовая вакцинация была начата в США, плацебо-контролируемые исследования вакцины РотаТек показали, что ее эффективность в отношении обращений по поводу РВГЭ в отделения неотложной помощи и госпитализации составила 100%, по поводу гастроэнтеритов любой этиологии – 59%. В отношении амбулаторных случаев эффективность составила 96 и 28% соответственно [18].

По данным 67 референс-лабораторий США, выделение РВ сократилось на 60–80%, полностью исчезла

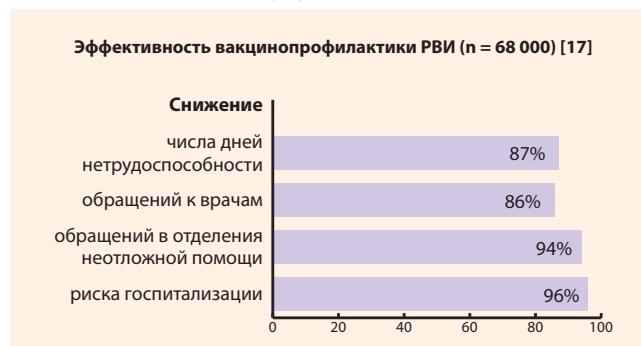
сезонность РВГЭ, выявляемых обычно как спорадические случаи [18]. Опубликованные данные других авторов говорят о почти полном прекращении госпитализации по поводу РВГЭ, а также о косвенном эффекте вакцинации – снижении заболеваемости непривитых благодаря снижению циркуляции РВ, которая вносит 4–10% эффективности вакцинации [19].

В Австралии вакцинация снизила у детей 0–5 лет частоту госпитализации по поводу РВГЭ на 83%, по поводу по поводу ГЭ любой этиологии – на 43%; госпитализация детей 5 лет из невакцинированной когорты снизилась шестикратно [20].

В Европе получены столь же четкие предлицензионные данные об эффективности РотаТека: 94% в отношении обращения в отделения неотложной помощи и 96% – госпитализации [21] (в Финляндии – 100% в отношении госпитализации [22]). Проведение массовой вакцинации в Бельгии, Австрии, Финляндии, Германии показало тем более выраженное снижение частоты тяжелых форм РВГЭ, чем выше был охват прививками. При этом частота госпитализации детей с гастроэнтеритами любой этиологии снизилась на 25–60% [21]. Полный курс РотаТека (данные когорты в 250 тыс. детей) снижает на 18–21% частоту судорог (фебрильных и афебрильных) у детей 8–18 мес. (судороги, вероятно, отражают воздействие на ЦНС в течение РВГЭ, РНК-виремии) [23, 24]. Наряду со снижением госпитализации, массовая вакцинация позволила на 71% снизить частоту нозокомиальных РВИ [25].

Несколько меньшую эффективность имеют РВ-вакцины в развивающихся странах, вероятно, из-за интерференции в кишечнике с широко распространенными энтеровирусами. Так, в отношении тяжелого РВГЭ эффективность РотаТека составила 43% в Бангладеш, 65% – в Гане, 73% – во Вьетнаме и 83% – в Кении [22]. В Ботсване за два года массовой вакцинации госпитализация детей 0–5 лет по поводу гастроэнтерита любой этиологии снизилась на 23%, а смертность детей 0–2 лет – на 22% [26].

Безопасность вакцины РотаТек, как и вакцины Ротарикс, тщательно изучалась в предрегистрационных испытаниях: не было выявлено существенной разницы в неблагоприятных событиях в основной группе и группе

Рисунок 3. Снижение показателей при РВИ на фоне вакцинопрофилактики (%)

плацебо, а риск развития кишечной инвагинации у вакцинированных был на 20% ниже [17]. Однако в постлицензионных исследованиях в Австралии, Мексике, США было выявлено незначительное повышение риска кишечной инвагинации (менее чем на 10% – порядка 0,7–2 на 100 тыс.), в основном в течение 7 дней после введения 1-й дозы вакцины [21]. Недавние исследования в Германии показали, что при введении 1-й дозы РотаТека ребенку в возрасте до 89 дней риск инвагинации не повышается, тогда как при введении 1-й дозы между 90 и 179 днями жизни ребенка относительный риск повышается [27]. Эти данные говорят о важности соблюдения сроков начала вакцинации и наблюдения за ребенком в первую неделю после введения дозы вакцины и разъяснения родителям.

РотаТек может вводиться одновременно со всеми вакцинами, в т.ч. конъюгированными; исключение составляет оральная полиовакцина (ОПВ), которая может снизить ответ на 1-ю дозу ротавирусной вакцины (в России 1-я доза – ИПВ).

РотаТек вводится внутрь по 2 мл трехкратно. Первая доза препарата вводится детям в возрасте от 6 до 12 нед. Последующие дозы вводятся с интервалом между введениями от 4 до 10 нед. с тем, чтобы закончить вакцинацию к возрасту 6 мес. Допускается введение 3-й дозы до возраста 32 нед. Педиатры часто задают вопрос о возможности применения РотаТека в более позднем возрасте. Ответ – отрицательный, вакцинация имеет целью предотвратить тяжелые формы РВГЭ у детей раннего возраста, что вполне достигается при указанной

выше схеме вакцинации. Более того, безопасность вакцины изучена на большом контингенте детей именно этого возраста, и она у более старших детей непредсказуема.

Вакцина РотаТек эффективна у недоношенных, их вакцинируют в том же календарном возрасте, что и доношенных, в т.ч. если они находятся в стационаре (осторожность – рассеивание вакцинного вируса). Вакцинации подлежат дети от матерей с ВИЧ-инфекцией вне зависимости от ее статуса у ребенка. У детей с более тяжелыми иммунными дефектами и другими тяжелыми болезнями безопасность вакцины не изучалась. Вакцинация возможна и для детей, в семьях которых есть больные иммунодефицитом, в т.ч. СПИДом.

Скорейшее внедрение массовой вакцинации против ротавирусной инфекции в России – одна из наиболее насущных задач. Ведь в России затраты на 1 случай РВГЭ составляют 17 394 руб. [28]. Ежегодная вакцинация 95% детей позволила бы снизить затраты, обусловленные РВГЭ, на 45,31 млрд руб. в год, из них 18,98 млрд руб. – на амбулаторную и 26,33 млрд руб. – на стационарную помощь [29], что окажет огромное положительное влияние на всю организацию помощи детям.

С 2014 г. вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции входит в национальный календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям [30]. И теперь каждый регион имеет возможность защитить детей от ротавирусной инфекции. При вакцинации следует уделить внимание охвату для получения необходимого эпидемиологического результата.



ЛИТЕРАТУРА

1. WHO position paper January 2013 – Rotavirus vaccines. *Weekly epid. Rec.*, 2013, 88(5): 49–64.
2. Soriano-Gabarro M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T. Burden of rotavirus disease in European Union countries. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2006, 25(1): S7–11.
3. Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and Severe Childhood Diarrhea. *Emerg Infect Dis.*, 2006, 12: 304–306.
4. Подколзин А.Т., Мухина А.А., Шипулин Г.А. и др. Изучение этиологии острых кишечных инфекций у детей, госпитализированных в инфекционные отделения стационаров Москвы. *Инфекционные болезни*, 2004, 2(4): 85–91.
5. Fruhwirth M, Heininger U, Ehlen B et al. International variation in disease burden of rotavirus gastroenteritis in children with community- and nosocomially acquired infection. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2001, 20: 784–791.
6. Oh DY, Gaedicke G, Schreier E. Viral agents of acute gastroenteritis in German children: prevalence and molecular diversity. *J Med Virol.*, 2003, 71: 82–93.
7. Таточенко В.К., Озерцовский Н.А., Федоров А.М. Иммунопрофилактика, 2014. М.: Педиатр, 2014.
8. Podkolzin EB, Fenske N, Abramychova Yu. Hospital-Based surveillance of rotavirus and other viral agents of diarrhea in children and adults in Russia, 2005–2007. *J Infect Dis*, 2009, 200: S228–33.
9. Gleizes O, Desselberger U, Tatchenko V et al. Nosocomial rotavirus infection in European countries: a review of the epidemiology, severity and economic burden of hospital-acquired rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J.*, 2006 Jan, 25(1 Suppl): S12–21.
10. Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням, межрегиональная общественная организация «Ассоциация Врачей». Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным ротавирусной инфекцией. СПб., 2014.
11. Foppa IM, Karmaus W, Ehlen B et al. Health care-associated rotavirus illness in pediatric inpatients in Germany, Austria, and Switzerland. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2006, 27: 633–5.
12. The rational use of drugs in the management of acute diarrhea in children. World Health Organization, 1990.
13. Грекова А.И., Жаркова Л.П. Выбор антибактериальной терапии острых кишечных инфекций у детей (Результаты многоцентрового аналитического исследования). *Педиатр. фарм.*, 2007, 4(4): 16–19.
14. Oldak E, Rozkiewicz D, Sulik A, Pogorzelska E, Al-Hwish MA. Antibiotic use for acute gastroenteritis in ambulatory care of children before and after implementation of the healthcare system reform in Poland. *Pol Merkuriusz Lekarski*, 2006, 20(116): 155–158.
15. Guarino A, Ashkenaz S, Gendrel D et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: Update 2014. *JPGN*, 2014, 59 (1): 132–152.
16. Velázquez FR, Matson DO, Calva JJ et al. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med*, 1996 Oct 3, 335(14): 1022–8.
17. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med*, 2006 Jan 5, 354(1): 23–33.
18. Tate JE, Panozzo CA, Payne DC, Decline and change in seasonality of US rotavirus activity after the introduction of rotavirus vaccine. *Pediatrics*, 2009 Aug, 124(2): 465–71.
19. Topachevskiy O, Van Effelterre T, Standaert B. *ESPID* 31, Milano, 2013, #848.
20. Clarke MF, Davidson GP, Gold MS, Marshall HS. Direct and indirect impact on rotavirus positive and all-cause gastroenteritis hospitalizations in South Australian children following the introduction of rotavirus vaccination. *Vaccine*, 2011 Jun 24, 29(29–30): 4663–7.
21. Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C et al. European Society for Paediatric Infectious Diseases Consensus Recommendations for Rotavirus Vaccination in Europe. Update 2014. *Pediatr Infect Dis J*, 2015, 34(6): 635–643.
22. Vesikari T. Rotavirus vaccination: a concise review. *Clinical Microbiology and Infection*, 2012, 18(Supplement 5): 54–63.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.



XVII ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ФОРУМ Мать и дитя

г. Москва, МВЦ «Крокус Экспо»

27–30
СЕНТЯБРЯ
2016



Организаторы:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Лига акушеров России
- Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»

В РАМКАХ ФОРУМА:

III ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС
ПО ВИЗУАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ
В АКУШЕРСТВЕ, ГИНЕКОЛОГИИ
И ПЕРИНАТОЛОГИИ

НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ:
СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА, МЕДИЦИНСКИЕ РЕШЕНИЯ
VI Научно-практическая конференция

ОХРАНА ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА – 2016
XVIII Международная специализированная выставка
оборудования, лекарственных препаратов
по акушерству, гинекологии и неонатологии

+ ПРЕКУРСЫ (Подробнее на сайтах: www.mother-child.ru, www.mediexpo.ru)

Заявки на доклады принимаются до 1 июля

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ, ПЛАНИРУЕМЫЕ ДЛЯ РАССМОТРЕНИЯ НА ФОРУМЕ «Мать и Дитя» (Москва, 27–30 сентября 2016 г.)

- Модернизация здравоохранения: основные направления работы по снижению материнской и младенческой заболеваемости и смертности:
 - › роль перинатальных центров в повышении доступности, эффективности и качества помощи женщинам и детям;
 - › перинатальные потери — профилактика и аудит;
 - › управление качеством организации медицинской помощи.
- Непрерывное профессиональное медицинское образование: время перемен.
- Демография и репродуктивное здоровье женщин:
 - › планирование семьи;
 - › репродуктивное поведение молодежи;
 - › контрацепция в современных условиях.
- Новые возможности диагностики и лечения в акушерстве, гинекологии, неонатологии на основе достижений молекулярной и клеточной биологии:
 - › современные молекулярно-генетические предикторы основных заболеваний новорожденных.
- Неотложные состояния в акушерстве:
 - › тромбозно-эмболические осложнения, диагностика и лечение;
 - › лечебная тактика при вращении плаценты.
- Инфекция в акушерстве, гинекологии и неонатологии:
 - › инфекции, передаваемые половым путем;
 - › акушерский сепсис — актуальность, особенности диагностики и клиники;
 - › профилактика преждевременных родов у беременных с инфекционно-воспалительными заболеваниями;
 - › антибиотик и антибиотикорезистентность основных бактериальных возбудителей в акушерстве, гинекологии и неонатологии.
- Невынашивание беременности и преждевременные роды:
 - › инфекция как причина невынашивания беременности;
 - › аутоиммунные причины невынашивания беременности;
 - › синдром задержки развития плода.
- Преэклампсия как важнейшая мультидисциплинарная проблема:
 - › новые данные о патогенезе преэклампсии;
 - › полиорганная недостаточность при преэклампсии и эклампсии;
 - › лечение преэклампсии.
- Дискуссионные и нерешенные вопросы в неонатологии: инфекции, питание, диагностика основных заболеваний:
 - › орфанные заболевания новорожденных, современные принципы лечения;
 - › обменные заболевания новорожденных;
 - › иммунотерапия основных патологических состояний у новорожденных;
 - › клинический аудит в неонатологии.
- Неонатальная хирургия:
 - › современные подходы к эндоскопическому оперативному лечению;
 - › неонатальная анестезиология, новые подходы и современная тактика.
- Перинатальный консилиум.
- Выживание детей с экстремальной, очень низкой и предельной массой тела при рождении.
- Детская гинекология: нерешенные вопросы.
- Оперативная гинекология:
 - › новые технологии диагностики и лечения доброкачественных опухолей органов репродуктивной системы;
 - › альтернативные методы лечения трубной беременности.
- Гормонально-эндокринология:
 - › гормонально зависимые заболевания репродуктивной системы;
 - › профилактика синдрома поликистозных яичников;
 - › возможности таргетной терапии в гинекологии — надежды и разочарования.
- Онкогинекология.
- Патология молочных желез.
- Бесплодие в браке:
 - › новые достижения вспомогательных репродуктивных технологий;
 - › сохранение мужского репродуктивного здоровья.

Контактная информация:

Участие в научной программе:

Игорь Иванович Баранов

e-mail: i_baranov@opafina.ru

тел.: +7 (495) 438-94-92

тел.: +7 (495) 438-77-44

Регистрация делегатов:

Мария Сизова

e-mail: reg@mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 111)

моб.: +7 (926) 646-51-66

Участие компаний:

Князева Анастасия

e-mail: knyazeva@mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 112)

моб.: +7 (903) 718-41-83

Бронирование гостиниц, авиа и ж/д билетов:

Светлана Марканова

e-mail: hotel@mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 120)

моб.: +7 (926) 095-29-02

МЕДИ Экспо

Тел./факс: +7 (495) 721-88-66

e-mail: expo@mediexpo.ru

ВЕЛИКИЙ ГАНЕМАН

КРАТКИЕ СТРАНИЦЫ ЖИЗНИ

Официальным признанием гомеопатии и юридической базой для интеграции гомеопатии в существующую терапевтическую систему явился Приказ №335 Минздрава России от 29.11.1995 «Об использовании метода гомеопатии в практическом здравоохранении», позволяющий использование данного метода врачами различных специальностей, прошедшими специальную подготовку, утверждающий нормативную документацию, перечень гомеопатических лекарств, разрешенных к применению, и правила отпуска гомеопатических лекарственных средств. Гомеопатия – это регулирующая терапия, целью которой является воздействие на процессы саморегуляции с помощью лекарств, подобранных строго индивидуально с учетом реакции больного.

Ключевые слова: гомеопатия, история, Самуэль Ганеман, метод LM.

I.N. KHOLODOVA, MD, Prof., Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow
THE GREAT HAHNEMANN. LIFE IN SKETCH

Order of the Ministry of Health of the Russian Federation №335 of 29.11.1995 "On the use of the homeopathic method in practical public health" landmarked the official recognition of homeopathy and became the legal basis for the integration of homeopathy in the existing treatment system. The order allows the method to be used by physicians of various specialties after a special training and approves the regulatory documents, the list of homeopathic medicines authorized for use and dispensing rules for homeopathic medicines. Homeopathy is an adjusting therapy which aims to impact self-regulation processes with medications chosen strictly individually and taking into account the patient's reaction.

Keywords: homeopathy, history, Samuel Hahnemann, LM potency.

Самуэль Ганеман – основатель гомеопатии – был одарен во многих отношениях: искусный фармацевт, толковый лингвист и переводчик (свободно владел семью языками), сторонник натурального лечения, проповедовал естественную диету и здоровый образ жизни. Его также можно назвать первым психиатром, потому что он первым из своих современников стал пропагандировать гуманизм в лечении психически больных людей как непреложное дополнение к лекарствам. За десятилетия до Коха и Пастера он понял принципы заразных болезней и успешно лечил больных во время эпидемий, свирепствовавших в Европе в первой половине XIX в. Ганемана можно считать одним из первопроходцев в части санитарных мероприятий, впоследствии ставших общепризнанными [1].

Фридрих Христиан Самуэль Ганеман родился 10 апреля 1755 г. в Майсене (Саксония), немец по национальности. И дед, и отец его были художниками на знаменитой фарфоровой фабрике и готовили к этому сына. Заработок был невелик, в семье никогда не было денег. Маленькому Самуэлю часто приходилось отказываться от учебы в школе. С двенадцати лет он начал частично зарабатывать себе на обучение, занимаясь с товарищами латынью и греческим

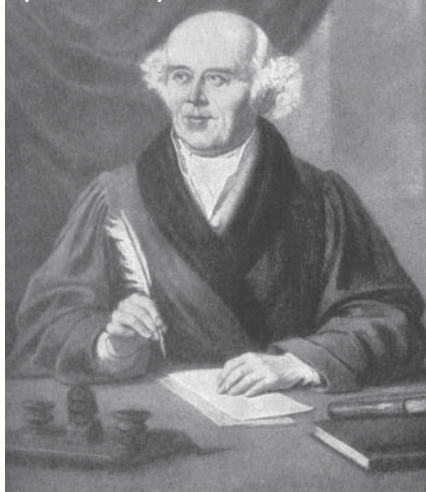
языком, которые уже в этом возрасте знал в совершенстве [3].

Отец Ганемана развивал у сына оригинальность мышления с раннего возраста. Он нередко запирали Самуэля в комнате, озадачив его каким-нибудь сложным вопросом. «Все доказывай, держись хорошего, не бойся быть мудрым» – такова была суть его советов сыну. Отец Ганемана обратился с ходатайством в престижное учебное заведение Мейсена, дающее всестороннее образование, – школу св. Афы, и в 1770 г. юный Ганеман был туда принят. Он оказался таким блестящим учеником, что ему

дали право на бесплатное обучение. Ганеман закончил школу св. Афы в 1775-м, представив дипломную работу на тему «Замечательное устройство человеческой руки», написанную на латыни [1, 2].

Весной 1775 г., почти без денег, Ганеман отправился в Лейпциг изучать медицину. Он зарабатывал частными уроками французского и немецкого, а также переводом научных трудов по медицине, ботанике и химии (этой работой он будет вынужден заниматься еще двадцать лет). Ганеман получил медицинское образование сначала в университете в Лейпциге, а потом в Вене. Уже во время обучения он проявил свои яркие способности. В

Фридрих Христиан Самуэль Ганеман
(1755–1843)



1779 г. он отправляется в Эрланген, чтобы держать экзамен на степень доктора медицины. Он блестяще защищает диссертацию «О причинах и лечении судорожных болезней» и получает диплом доктора медицины с правом врачебной практики. После окончания университета с 1779 г. Ганеман начал практиковать медицину в маленьких немецких городах. Работая уездным врачом в Гаммерне, близ Магдебурга, он сыскал любовь и уважение местных жителей. Дружеские отношения с аптекарями способствовали его знакомству с дочерью аптекаря в Дессау, Иоганной Кюхлер, на которой он женился в 1781 г. Ганемана и супругу связывали нежные чувства и взаимопонимание, на долгие годы она стала его помощницей и лучшим другом во всех трудностях и радостях жизни. Ганеман имел от этого брака четырех дочерей и одного сына [2, 3].

Через пять лет он откажется от практики, открыто признав, что пациенты лучше проживут без его помощи. Он не был удовлетворен, а скорее разочарован возможностями медицины. Позже он приступил к преподавательской деятельности в Лейпцигской Академии. В это же время он занимался переводами научной литературы, т. к. знал почти все европейские языки и несколько древних. Сферой его интересов стали химия и фармакология [1].

С 1785 по 1789 г., проживая в Дрездене, он обеспечивал свою растущую семью на средства от публикации трудов и от занятий химией. Пробовал снова заняться врачебной практикой, но обнаружил, что не может рассчитывать на нее как на источник дохода: «К своей практике я мог относиться лишь как к занятию, приносящему уладу сердцу».

Ганеман опубликовал множество работ по химии, особенно известным стало исследование, посвященное мышьяку [1].

В 1789 г. его семья переехала из Дрездена в Лейпциг, где Ганеман опубликовал научный труд о сифилисе, примечательный своим описанием новой препарата ртуты, разработанной лично им, которая до сих пор известна химикам как ганемановская растворимая ртуть. Однако труды Ганемана и его занятия химией обеспечивали семью лишь скудным доходом, и им часто не хватало денег, необходимых для выживания. Ганеман вспоминал, как они стирали белье с помощью сырого картофеля, потому что не могли позволить себе купить мыла [1, 2].

Ганеман начал критиковать медицинскую практику своего времени еще в 1784 г., чем заработал дурную славу среди коллег, которые высмеивали и отвергали его. Он периодически возвращался было в медицину, но вскоре опять отказывался от этой затеи – разочаровавшись в эффективности доступных методов лечения, а также в способности пациентов адекватно оплачивать труд врача.

По складу своей личности Ганеман был человеком незаурядным, отличающимся большой активностью в работе. Экспериментальные науки не были еще созданы, и почти единственной возможностью для исследования лекарств были опыты на себе. Ганеман испытывал на себе те лекарства, о которых читал [1].

В 1790 г. Ганеману исполнилось 35 лет; этот год стал поворотным для его мышления. Он и прежде видел ограниченность и даже опасность медицины, которой был обучен, однако не мог предложить что-то взамен. Но вот случилось озарение – когда Ганеман переводил «Материю медику» Куллена. Тот приписывал противомаларийные свойства хинной корки (из которой изготавливается хинин) ее горечи и вяжущим свойствам. Изучая свойства хинной корки и исследуя ее на себе в принятых тогда лечебных дозах, Ганеман неожиданно пережил болезненные расстройства, похожие на симптомы малярии, которую он до этого сам перенес. У него развилась типичная периодическая лихорадка. Не заметить этого было нельзя. Этот факт произвел на Ганемана большое впечатление. Врожденное чувство гармонии и философский склад ума требовали поиска закономерности. Такую закономерность Ганеман нашел. Ему стало ясно, что хина потому заняла исключительное положение в лечении малярии, что сама способна вызвать такую же картину. Это открытие стало основой для первого закона гомеопатии – закона подобия, гласящего: «Подобное лечит подобное» [1–3].

В 1796 г. Ганеман опубликовал свой труд «Опыт нового принципа для нахождения целительных свойств лекарственных веществ», который можно считать первым трудом, провозгласившим принципы гомеопатии, а эту дату можно считать годом рождения нового направления в медицине. Затем Ганеман прекратил преподавание в университете и вернулся к лечебной деятельности [3].

В 1799 г. эпидемия скарлатины дала Ганеману возможность продемонстрировать эффективность медицины нового образца – основанной не только на законе подобия, но и на концепции высокого разведения. Ганеман успешно использовал гомеопатические дозы *Belladonna* для лечения и профилактики болезни, и это произвело сенсацию. Однако он снова подвергся нападкам, потому что запросил небольшое вознаграждение за свое открытие (что можно понять, учитывая его материальное положение), хотя бедные пациенты в отличие от состоятельных получали *Belladonna* бесплатно [1].

В 1805 г. на латинском языке напечатаны первые опыты действия различных лекарств на здорового человека, где впервые было упомянуто слово *гомеопатия*. Он назвал новую терапию «Homeo» (аналогичное) «pathy» (страдание) [2, 3].

В 1810 г. Ганеман опубликовал первый вариант своей важнейшей работы «Органона врачебного искусства». Эта книга заложила основы нового подхода к лечению больных, включая закон подобия, принцип использования одного лекарства, подвергнутого потенцированию (разведению), назначение его в минимально возможной дозе и назначение лишь тех лекарств, которые были испытаны на здоровых людях. Уже в первые годы после выхода «Органона врачебного искусства» на долю смелого реформатора выпал целый ряд нападков и оскорблений. Надо сказать, что гомеопатические лекарства не требовали большого количества сырья для изготовления

лекарства, и Ганеман сам готовил их для своих пациентов. Врачи и аптекари объявили беспощадную войну Ганеману и гомеопатии, увидев в ней прямую конкуренцию и подрыв их деятельности. Но Ганемана это не могло испугать. В течение нескольких следующих лет Ганеман испытал множество препаратов как на себе, так и на членах своей семьи, а начиная с 1814 г. в группу испытателей стали входить его ближайшие друзья и сторонники (эта группа получила название «Союз испытателей»). Самыми первыми учениками Ганемана были Гросс, Штапф, Гартман и Рюкерт, которые в последующем стали известными гомеопатами [1, 4].

В то время шли военные действия в Европе, Наполеон атаковал Лейпциг, было много убитых, раненых и заболевших тифом, разразилась эпидемия. Ганеман и его последователи лечили уцелевших раненых и больных тифом с очень хорошим результатом. Вскоре эпидемия распространилась и на Германию, где Ганеман лечил первую стадию с помощью лекарств Bryonia и Rhus tox. Те, кому посчастливилось попасть к доктору Ганеману, выздоравливали. Более того, Ганеман по всей стране разослал рекомендации практикующим докторам для лечения эпидемии тифа. Использование гомеопатии спасло сотни и тысячи пациентов по всей стране. Это было первое доказательство эффективности гомеопатии. Скоро Ганеман стал подвергаться нападкам фармацевтов за посягательство на их привилегии, ибо распространял лекарства собственного изготовления [1].

В 1820 г. Совет города Лейпцига приказал Ганеману прекратить подобную деятельность. Пик преследования пришелся на 1821 г., когда Ганеман был вынужден переехать в Кётен. Там он находился под защитой герцога Фердинанда, который был одним из его пациентов и позволил Ганеману вести врачебную практику и распро-

странять лекарства собственного изготовления. Четырнадцать лет Ганеман жил в Кётене под защитой герцога; это дало ему возможность работать и продолжать развитие своих идей в спокойной обстановке. Пациенты приезжали к нему со всей Европы. Гомеопатия распространялась и в медицинских кругах, обретая все новых сторонников.

К тому времени Ганеман вышел на новый этап понимания хронических болезней, разработав концепцию миазмов. Он опубликовал свое открытие в 1828 г., в первом издании книги «Хронические болезни». Самые стойкие сторонники Ганемана (Штапф, Гросс, Геринг и фон Беннингхаузен) горячо восприняли эту концепцию, однако большинство гомеопатов не признало ее, сочтя слишком неестественной. Некий д-р Тринкс даже вступал в заговор с издателем с целью отсрочить публикацию этого труда – еще одна из многих преград на пути Ганемана к разработке и продвижению новой системы [1].

В 1831 г. гомеопатия одержала очередную победу, в этот раз над эпидемией холеры, которая началась в России и распространилась на запад; аллопатическая медицина оказалась беспомощной перед лицом этой смертельной болезни. Лекарства, которые предложил использовать Ганеман – Camphora, Cuprum и Veratrum, были бы среди самых используемых, случись эпидемия холеры и в наши дни. Надо сказать, что антибиотики были открыты позже, и их внедрение способствовало забвению результатов гомеопатического лечения опасных инфекций [1].

Но невзгоды подстерегали его и в семейной жизни. Его единственный сын уехал из Германии и пропал без вести. Супруга его, делившая с ним дни бедствия и славы, скончалась, дочери вышли замуж – и Ганеман остался один в своем доме.

Однако судьба подарила ему второй шанс: Ганеман вторично женился на молодой француженке Мелани д'Эрвиль Гоёе, которая была успешно вылечена Ганеманом. Несмотря на тот факт, что он был более чем в два раза старше нее, они хорошо понимали друг друга, поскольку Мелани была весьма просвещенной женщиной своего времени, увлекалась естествознанием, медициной, писала замечательные картины. Она была верной помощницей Ганеману во врачебной практике, они остались близкими друзьями до его последних дней [3].

Роль Мелани в жизни Ганемана противоречива. После восьми десятилетий борьбы, нищеты и несчастий у родоначальника гомеопатии появилась возможность насладиться закатом жизни в обществе молодой, красивой, обеспеченной жены с



Памятник великому Ганеману на кладбище Пер-Лашез во Франции

хорошими связями, которые привели к нему многих представителей французского высшего общества, дворянства. С другой стороны, Мелани успешно изолировала его от детей на всю оставшуюся жизнь. Мелани уговорила Ганемана поехать с ней в Париж, соблазнив его приятным отдыхом и поклонением со стороны французов. А там после долгого путешествия и радостной суматохи встречи она убедила Ганемана снова начать практику. Вероятно, пожилому Ганеману было утомительно принимать пациентов, но мы благодарны Мелани за то, что практика дала ему возможность экспериментировать и совершенствовать метод LM. Именно она дала ему силы и веру в то, что он еще может работать и совершенствовать свою методику. С помощью мужа Мелани изучила гомеопатию и ассистировала ему во второй половине дня, а в первой занималась собственной клиникой для бедных. Она даже напечатала визитные карточки, на которых было написано: «Д-р Мелани Ганеман, первая во Франции женщина-врач». Во Франции Ганемана ждал успех и великая слава, и там же он завершил работу над «наиболее совершенным и наилучшим методом», описанным в шестом издании «Органона» [1, 3].

Умер Ганеман 2 июля 1843 г. на 89-м году жизни, пользуясь общим уважением и любовью окружающего его общества. Самуэль Ганеман пожелал, чтобы на его могиле

написали такие слова: «Есть два сокровища в жизни: совершенное здоровье и безупречная совесть; гомеопатия дает первое, любовь к Богу и ближнему дает второе». Похоронен Ганеман на кладбище Пер-Лашез, ученики и соратники Самуэля Ганемана сделали еще одну надпись: «Он прожил жизнь не напрасно!». Ежегодно в день рождения и смерти Ганемана к нему на могилу стекаются тысячи поклонников и последователей его великого учения [3].

Хочется также вспомнить еще одно известное высказывание Ганемана: «Высшее и единственное назначение врача состоит в том, чтобы возвращать здоровье больному – излечивать его!» Именно этим принципом руководствовался он всю свою жизнь...



ЛИТЕРАТУРА

1. Люк Де Схеппер. Перечитывая Ганемана. Учебник классической гомеопатии для профессионалов. Гомеопатическая книга. 2014.
2. Из воспоминаний Эрнеста Легуве (E. Legouve). *L'homeopathie Franc.* 1912, 10.
3. Информация с личного сайта Л.В. Сазоновой <http://gomeopatia.org/>.
4. Симеонова Н.К. Философский камень гомеопатии, Киев: СОФИЯ, 1997.



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

Компания «РепРент» предоставляет весь спектр услуг по аренде медицинских представителей, проведению независимого аудита, а также по выводу продуктов на рынки России.



ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

**ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО**

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

www.remedium.ru

А.А. ГИРИНА ¹, А.Л. ЗАПЛАТНИКОВ ², д.м.н., профессор, Е.И. БУРЦЕВА ³, И.Д. МАЙКОВА ⁴, Н.В. КОРОИД ⁴, Е.С. КИРИЛЛОВА ², Е.Л. ФЕОДОРИТОВА ²

¹ Ханты-Мансийская государственная медицинская академия

² Российская медицинская академия последилового образования, Москва

³ НИИ вирусологии им. Д.И. Иванковского, Москва

⁴ Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ И ГРИППА У ДЕТЕЙ – ПРИНЦИП МИНИМАЛЬНОЙ ДОСТАТОЧНОСТИ

В практике врача-педиатра острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) занимают особое место. Это объясняется целым рядом факторов, среди которых широкое и повсеместное распространение, высокий уровень заболеваемости, нередко тяжелое течение и риск развития осложнений, особенно у детей с отягощенным преморбитом, а также существенный экономический и социальный ущерб [1]. Особо следует отметить, что ОРВИ у детей являются основной причиной обращения за медицинской помощью в амбулаторных условиях, составляя при этом более 90% всех вызовов в период эпидемического подъема заболеваемости [2].

Ключевые слова: дети, ОРВИ, кашель, фенспирид.

A.A. GIRINA ¹, A.L. ZAPLATNIKOV ², MD, Prof., E.I. BURTSEVA ³, I.D. MAIKOVA ⁴, N.V. KOROID ⁴, E.S. KIRILLOVA ², E.L. FEODORITOVA ²

¹ Khanty-Mansiysk State Medical Academy of the Khanty-Mansi Autonomous Okrug -Yugra, Khanty-Mansiysk

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the MH RF, Moscow

³ D.I. Ivanovsky Institute of Virology, MH RF, Moscow

⁴Children's Clinical Hospital named after Z.A. Bashlyaeva, Moscow Healthcare Department

TREATMENT OF ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS AND INFLUENZA IN CHILDREN: THE MINIMAL SUFFICIENCY PRINCIPLE

Acute respiratory viral infections (ARVI) occupy a special place in pediatric practice. This is due to several factors including high incidence, increased morbidity, frequently severe course and risk of complications especially in children with premorbidities, as well as a significant economic and social burden [1]. It should be specifically noted that ARVI in children is the main reason for seeking medical care on an outpatient basis, accounting for more than 90% of all doctor visits during the epidemic outbreak of the disease [2].

Keywords: children, ARVI, cough, fenspiride.

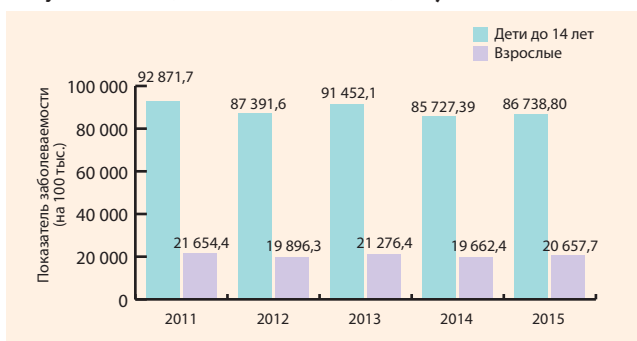
В целом уровень заболеваемости ОРВИ в педиатрической популяции в несколько раз превышает аналогичные показатели взрослых [3]. Так, если у детей в 2011–2015 гг. ежегодно регистрировалось от 85 727 до 92 871 случая ОРВИ на 100 тыс., то у взрослых в этот же период – в 4 и более раза реже, составляя при этом в среднем 20 тыс. эпизодов на 100 тыс. населения в год (рис. 1).

Наиболее высокий уровень заболеваемости ОРВИ отмечается у организованных детей раннего и дошкольного возраста. Это обусловлено повышенной их восприимчивостью к инфекционным агентам, что объясняется целым рядом причин. Среди них особое место занимают особенности иммунитета в этот возрастной период: транзиторная возрастная незрелость, индивидуальный «поздний старт», отсутствие предшествующего «иммунологического опыта», т. к. с большинством возбудителей организм ранее не встречался, и др. Кроме этого, играют значение и такие факторы, как изменение социальных и эпидемиологических условий в связи с началом посещения детского коллектива. Следует также отметить, что высокому уровню инфицированности, широкому и быстрому распространению ОРВИ в детских коллективах способствуют

и особенности самих возбудителей – большое их количество, легкость передачи (воздушно-капельный и контактный пути), а также высокая тропность респираторных вирусов к слизистой дыхательных путей [4–6].

Независимо от этиологии все ОРВИ характеризуются однотипными патогенетическими механизмами и сходными клиническими проявлениями. Однако следует отметить,

Рисунок 1. Заболеваемость ОРВИ у детей и взрослых (Российская Федерация, 2011–2015 гг.)* (количество случаев ОРВИ/100 тыс. населения/год)



что, несмотря на это, имеются и определенные клинические особенности у ОРВИ, вызванных разными возбудителями. Так, преимущественное поражение гортани с развитием стенозирующего ларингита («ложный круп») является типичным признаком для ОРВИ парагриппозной этиологии. Риновирусы и коронавирусы чаще вызывают обычную простуду в виде ринита и назофарингита. Вирусы Коксаки нередко вызывают острые заболевания носоглотки в виде фарингита, герпангины, в то время как подавляющее большинство случаев лихорадки с фарингоконъюнктивитом обусловлено аденовирусной инфекцией. ОРВИ с синдромом бронхиальной обструкции (особенно у детей раннего возраста) наиболее часто вызываются респираторно-синцитиальным вирусом и вирусом парагриппа [1, 5, 6].

Установлено, что наиболее частыми возбудителями ОРВИ являются риновирусы, респираторно-синцитиальные вирусы, аденовирусы, вирусы гриппа, парагриппа, коронавирусы [4–6]. При этом отмечено, что если возбудители ОРВИ негриппозной этиологии активны на протяжении всего календарного года при небольших колебаниях в осенние и весенние месяцы, то для вирусов гриппа четко определена сезонность – появление и активное распространение зимой и ранней весной. Не был исключением и прошедший сезон 2015–2016 гг., характеризовавшийся в России высокой интенсивностью эпидемии гриппа. При этом, по оценке Европейского бюро ВОЗ и Европейского центра по профилактике и контролю заболеваемости, высокая интенсивность эпидемии гриппа в 2015–2016 гг. была отмечена не только в России, но и в Украине, Беларуси, Финляндии, Греции, Ирландии, Норвегии, Польше, Испании и Великобритании [7, 8]. В то же время в США прошедший эпидемический сезон характеризовался низкой активностью [9], однако даже при этом отмечались грипп-ассоциированные летальные исходы, в т. ч. и среди детей (рис. 2) [10]. При этом практически во всех регионах Северного полушария доминировал вирус гриппа A(H1N1)pdm09.

В Российской Федерации эпидемия гриппа в 2015–2016 гг., по данным Центра экологии и эпидемиологии гриппа (ЦЭЭГ) Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», характеризовалась более ранним началом, большей вовлеченностью детей 3–6 лет, а также резким подъемом заболеваемости в первые недели 2016 г. с регистрацией летальных случаев. При этом пиковые показатели заболеваемости и госпитализации в конце января – начале февраля 2016 г. были на уровнях показателей первой волны пандемии (ноябрь 2009 г.). К особенностям эпидемического сезона 2015–2016 гг. относится также высокая активность вируса гриппа A(H1N1)pdm09 и его доминирующая роль в структуре циркулирующих вирусов гриппа.

Анализ результатов изучения этиологии ОРВИ в текущем эпидсезоне в России, проведенном в ЦЭЭГ на основании исследования 14 071 образцов, отобранных у пациентов с тяжелым течением заболевания в период с 40 нед. 2015 г. по 19 нед. 2016 г., показал, что частота положительных проб на грипп составила 22%. При этом в 93,0% выявляли вирусы гриппа А, среди которых в подавляющем большинстве случаев (92%) имели место вирусы гриппа

Рисунок 2. Грипп-ассоциированные летальные исходы у детей (посезонное распределение, США, 2009–2016)



A(H1N1)pdm09. В структуре ОРВИ негриппозной этиологии преобладали вирусы парагриппа, удельный вес которых составил 19,1%. Остальные респираторные вирусы в период эпидемии гриппа встречались значительно реже.

Особое внимание было уделено анализу данных этиологической расшифровки летальных случаев гриппа. Так, результаты ПЦР-исследования аутопсийного материала от 87 умерших от гриппа и 5 прижизненных носоглоточных смывов от пациентов, у которых в дальнейшем также имел место летальный исход, свидетельствовали о том, что в 75% случаев выявляли РНК вируса гриппа A(H1N1)pdm09.

При изучении антигенных особенностей 366 штаммов вируса гриппа, выделенных в период с декабря 2015 г. по апрель 2016 г. от больных с тяжелыми формами заболевания, в 79,0% выявляли вируса гриппа A(H1N1), которые соответствовали вакцинному штамму A/Калифорния/07/09(H1N1)pdm09. Генетический анализ эпидемических штаммов вируса гриппа A(H1N1)pdm09, проведенный совместно с сотрудниками ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России и зарубежными коллегами, показал, что в популяции этого вируса появились два новых субклайда в клайде 6В (6В1 и 6В2). Для этого субклайда были отмечены характерные замены в антигенном сайте гемагглютинина Sa, расположенного на глобуле белка, рядом с рецептор-связывающим сайтом, – S84N, S162N, K163Q и I216N. С заменой S162N связывают возникновение нового потенциального сайта гликозилирования, который позволяет вирусу «ускользнуть» от специфических антител после вакцинации или ранее перенесенной инфекции. У двух штаммов, выделенных из аутопсийного материала, были выявлены мутации в рецептор-связывающем сайте гемагглютинина (в позиции 222: D222Y и D222N), с которыми связывают большую тропность вируса к эпителиальным клеткам нижних отделов респираторного тракта и развитие тяжелой гриппозной пневмонии. Кроме этого, у 3 штаммов вирусов гриппа A(H1N1) были выявлены мутации D2E и E125D в белке NS1. При этом установлено, что мутация E125D способна контролировать экспрессию генов, выключая транспорт мРНК клеток хозяина, а также противодействует антивирусному эффекту интерферона и других интерлейкинов, индуцирует апоптоз [11].

23 штамма вируса гриппа A(H3N2) были типированы как A/Гонконг/5738/2014 и имели пониженное взаимодействие с сывороткой к вакцинному штамму A/Швейцария/

9715293/2013. 53 штамма вируса гриппа В были родственны В/Брисбен/60/2008 (входил в состав четырехвалентных вакцин) и реагировали с эталонной сывороткой до 1/2 и 1/8 гомологичного титра соответственно; только 1 штамм вируса гриппа В был родственен В/Массачусетс/02/2012 (вакцинный), который реагировал с эталонной сывороткой до 1/2 гомологичного титра.

Выявленные штаммы вируса гриппа были высокочувствительными к препаратам с антинейраминидазной активностью (озельтамивир, занамивир) и резистентны к препаратам адамантанового ряда (римантадин и аналоги), что согласуется с данными европейских и американских исследователей [7–10].

В основе рациональной терапии гриппа и других ОРВИ лежит принцип минимальной достаточности. При этом лечение должно быть индивидуальным, учитывающим возраст, преморбидное состояние и клинические особенности заболевания. В комплекс лечебных мероприятий у ребенка с ОРВИ обязательно должны входить адекватный уход и рациональное питание. Необходимость медикаментозной терапии определяется тяжестью состояния ребенка, наличием факторов риска и выраженностью клинических проявлений. Так, в случаях легкого течения ОРВИ у ребенка, не имеющего отягощающих преморбидных факторов, медикаментозная терапия, как правило, вообще не проводится или ограничена ситуационным применением симптоматических лекарственных средств. Назначение этиотропной, патогенетической и комплексной симптоматической терапии при лечении гриппа и ОРВИ может быть оправданно при тяжелом течении заболевания и детям из групп риска [1, 5, 6, 12–16].

Возможности специфической этиотропной терапии ОРВИ ограничены и представлены только препаратами противогриппозного действия. Интерфероны и их индукторы, широко используемые в педиатрии, относятся к неспецифическим противовирусным лекарственным средствам [1, 6, 11, 16]. Препараты адамантана (римантадин и их аналоги), учитывая высокую резистентность к ним вирусов гриппа, не должны использоваться при гриппозной инфекции. Основными этиотропными лекарственными средствами при гриппе на современном этапе являются ингибиторы вирусной нейраминидазы (озельтамивир и занамивир), обладающие высокой эффективностью против всех актуальных штаммов вируса гриппа А и В [8–10]. Особо следует подчеркнуть, что озельтамивир и занамивир являются специфическими противогриппозными препаратами и не действуют на возбудителей ОРВИ другой этиологии [16]. В связи с этим показаниями для их назначения являются только случаи установленной гриппозной этиологии заболевания. В некоторых случаях, в условиях эпидемического подъема заболеваемости, ингибиторы вирусной нейраминидазы могут быть назначены эмпирически при наличии типичной клиники гриппа у ребенка из группы риска.

Интерфероны и их индукторы являются неспецифическими противовирусными лекарственными средствами широкого спектра действия [16]. Выбор противовирусных препаратов данной группы при лечении ОРВИ у детей определяется не только эффективностью и безопасностью,

но и возрастом ребенка. Так, у детей раннего возраста официально разрешены лишь препараты интерферона (природные и рекомбинантные) и те индукторы эндогенного интерферона, в основе фармакодинамики которых лежит феномен релизинг-активности. Синтетические же индукторы интерферона имеют определенные возрастные ограничения. Так, умифеновир разрешен к применению у детей только после достижения 3 лет, меглумина акридоната – с 4 лет, а тилорон – с 7 лет. Особо следует отметить, что терапевтический эффект противовирусных препаратов, независимо от механизма действия, может быть достигнут только при их своевременном назначении с первых часов заболевания [1, 12–16].

Для купирования наиболее частых симптомов ОРВИ (лихорадка, кашель, насморк) используются симптоматические лекарственные средства – антипиретики, деконгестанты, а также антитуссивные, отхаркивающие и муколитические препараты.

Лихорадка является одним из общих симптомов ОРВИ. Повышение температуры тела при инфекционном воспалении является защитно-приспособительной реакцией организма. При этом перестройка процессов терморегуляции способствует активизации врожденных и приобретенных иммунных реакций и направлена в конечном счете на санацию организма от инфекционных возбудителей. Поэтому повышение температуры тела в пределах 38–39 °С при хорошем самочувствии ребенка, не имеющего преморбидных факторов риска, не требует проведения жаропонижающей терапии. При этом можно ограничиться физическими методами охлаждения. В то же время у детей из группы риска по развитию осложнений (возраст до 2 мес., тяжелые заболевания органов дыхания, кровообращения, ЦНС, метаболические нарушения, фебрильные судороги в анамнезе) оправданно назначение антипиретиков даже при невысоком – в пределах 38 °С – подъеме температуры тела. В тех случаях, когда у ребенка на фоне лихорадки, независимо от степени повышения температуры тела, отмечается ухудшение состояния, имеются озноб, миалгии, плохое самочувствие, бледные и сухие кожные покровы, холодные дистальные отделы конечностей и другие клинические проявления нарушения микроциркуляции, антипиретики, наряду с другими способами терапии токсикоза, должны быть назначены незамедлительно [1, 12–15].

Вопрос о выборе конкретного антипиретика и способе его введения должен решаться с учетом клинических проявлений и индивидуальных особенности ребенка. Препаратами выбора у детей при этом являются ацетаминофен (парацетамол) и ибупрофен. Ацетилсалициловая кислота и ее производные в настоящее время при ОРВИ и гриппе у детей не разрешены из-за высокого риска развития синдрома Рейе, а производные метамизола (анальгин и др.) должны быть использованы только в тех случаях, когда необходимо парентеральное введение антипиретика [1, 12–15].

Для купирования насморка и заложенности в носу при ОРВИ у детей до 12 лет разрешены только местные деконгестанты. В основе механизма их действия – активация

альфа-адренорецепторов сосудов слизистой носа, что сопровождается сосудосуживающим эффектом. В результате уменьшаются отек, ринорея и улучшается носовое дыхание. Топические деконгестанты, которые наиболее часто используются в педиатрической практике, представлены производными имидазолина (оксиметазолин, ксило-метазолин и др.) и бензолметанола (фенилэфрин) [1, 11, 16]. Оптимальная продолжительность курсового применения деконгестантов не должна превышать 3–5 дней. Современные назальные деконгестанты при строгом соблюдении официальных рекомендаций, как правило, хорошо переносятся и характеризуются высоким профилем безопасности. В то же время следует помнить, что при нарушении режима дозирования могут развиваться не только местные (медикаментозный ринит, атрофия слизистой носа), но и системные (тахикардия, сердечная аритмия, повышение АД, беспокойство, нарушение сна, а в крайне тяжелых случаях – гипотермия и угнетение ЦНС вплоть до комы) нежелательные эффекты [16].

Кашель – один из частых, а в ряде случаев и ведущих симптомов ОРВИ. Все лекарственные средства «от кашля», в зависимости от механизма действия, представлены противокашлевыми, муколитическими и отхаркивающими препаратами [16]. Выбор терапии, направленной на купирование кашля, должен быть строго дифференцированным. В тех клинических ситуациях, когда заболевание сопровождается непродуктивным, частым, болезненным кашлем, показаны противокашлевые препараты (либо центрального действия – бутамират, окселадин, глауцин, декстрометорфан; или периферического – преноксдиазин, леводропропизин). Если же кашель сопровождающегося вязкой, трудноотделяемой мокротой, препаратами выбора являются муколитические (ацетилцистеин, бромгексин, амброксол, карбоцистеин) или отхаркивающие (гвайфенезин, различные фитопрепараты) лекарственные средства [1, 12–16].

Следует отметить, что с появлением в арсенале врачей-педиатров препарата фенспирид появилась возможность патогенетической терапии ОРВИ, при которой кашель и другие проявления заболевания (отек, гиперемия и боль в горле, заложенность носа) купируются достоверно быстрее [17–28]. В настоящее время на российском рынке зарегистрированы несколько препаратов фенспирида, среди них – Сиресп (Medana Pharma, Польша). Проведенные исследования свидетельствуют о том, что Сиресп по биоэквивалентности полностью соответствует оригинальному препарату и в отличие от него не содержит в своем составе мед, растительные экстракты, что способствует снижению аллергической нагрузки на детский организм, а также не содержит спирта, что улучшает профиль безопасности препарата. Сиресп зарегистрирован и успешно реализуется в 12 странах мира. В Польше с 2011 г. Оказалось, что фенспирид обладает противовоспалительной активностью, за счет которой и достигается положительный клинический эффект. При этом по механизму действия фенспирид существенно отличается от таких классических противовоспалительных препаратов, как глюкокортикоиды и нестероидные противовоспалительные средства, что определяет отсутствие у фенспири-



Уменьшает воспаление на всех уровнях респираторного тракта¹

Предупреждает развитие бронхообструкции²

Сокращает сроки заболевания на 2-3 дня³

Сиресп

В ЛЕГКИХ ЧИСТО

1 Визель А.А., Визель И.Ю., Пронина И.Ю. Противовоспалительный препарат фенспирид // Пульмонология. – 2007. – №2. – С. 80-88. 2 Зайцева О.В., Степанова И.Г., Рубцова Т.П. Эффективность фенспирида гидрохлорида в терапии обструктивного бронхита у детей с острыми респираторными заболеваниями // Вопросы современной педиатрии. – 2004. – Вып. 5. – Т. 3. – С. 30-35. По результатам исследования клинической эффективности отсутствие физикальных признаков бронхиальной обструкции у 87,7% детей, принимающих фенспирид. 3 Спичак Т.В. Место противовоспалительной терапии при острых респираторных заболеваниях у детей // Педиатрия. – 2012. – Т. 91. – №5.

АО «АКРИХИН», 142 450, МОСКОВСКАЯ ОБЛАСТЬ, НОГИНСКИЙ РАЙОН, Г. СТАРАЯ КУПАВНА, УЛ. КИРОВА, 29, ТЕЛ./ФАКС (495) 702-95-03

да осложнений, побочных и нежелательных эффектов, присущих классическим противовоспалительным лекарственным средствам [17–21].

Фенспирид ингибирует поступление в клетку кальция, что приводит к уменьшению активности фосфолипазы A2. Как следствие, блокируется избыточное разрушение мембранных фосфолипидов. В связи с этим уменьшается образование арахидоновой кислоты – основного источника биологически активных провоспалительных веществ (простагландины, лейкотриены). Благодаря нормализации метаболизма арахидоновой кислоты уменьшается синтез простагландинов и лейкотриенов в очаге поражения. Учитывая, что фенспирид обладает тропизмом к респираторной системе, его противовоспалительный эффект (уменьшение полнокровия, отека и экссудации, нормализация состава секрета и др.) максимально выражен при воспалении органов дыхания. Клинически это проявляется более быстрым купированием кашля, насморка, заложенности носа, гиперемии и боли в горле, экссудации в параназальных синусах и полости среднего уха [23–30].

Кроме этого, было установлено, что фенспирид блокирует H1-гистаминовые рецепторы и $\alpha 1$ -адренорецепторы, благодаря чему достигается бронхолитический эффект. Указывается также, что бронхолитический эффект препарата потенцируется благодаря специфической

ингибции фосфодиэстеразы. Отмечено также ингибирующее влияние фенспирида на синтез свободных радикалов – образование перекиси водорода уменьшается на 30%, а малоновый диальдегид – на 43% [18–20, 24].

Особенности фармакодинамики фенспирида определяют его клиническую эффективность при острых респираторных инфекциях, которая была продемонстрирована как у взрослых, так и у детей [22, 23, 25–28]. При этом было отмечено позитивное влияние на течение таких нозологических форм ОРВИ, как острый ринит, острый назофарингит, острый простой бронхит и острый обструктивный бронхит. Кроме этого, установлен клинический эффект фенспирида при использовании препарата для лечения рецидивирующих синусита, среднего отита, бронхита (в т. ч. обструктивного), обострения, которое развилось на фоне ОРВИ. Особо следует подчеркнуть высокий профиль безопасности и хорошую переносимость препарата при использовании его в строгом соответствии с официальными рекомендациями [22–30].

В заключение считаем целесообразным еще раз подчеркнуть, что, несмотря на имеющиеся эффективные и безопасные лекарственные средства для лечения гриппа и других ОРВИ у детей, терапия должна строиться на принципах минимальной достаточности с обязательным учетом индивидуальных особенностей ребенка и течения заболевания в каждом конкретном случае.



ЛИТЕРАТУРА

- 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.
- Коровина Н.А., Заплатников А.Л. Острые респираторные вирусные инфекции в амбулаторной практике врача-педиатра. М., 2008, 58 с.
- Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях (Форма 1). Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора РФ (2011–2015 гг.) [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://www.rosptrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/> (Дата обращения: 20.06.2016).
- Медицинская вирусология. Под ред. Д.К.Львова. М.: Медицинское информационное агентство, 2008, 656 с.
- Red Book: 2012 / Ed. L.K.Pickering/ Report of the Committee on Infection Diseases. 29th: American Academy of Pediatrics, 2012.
- Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. Инфекционные болезни у детей. М.: Гэотар Медиа, 2013, 688 с.
- A(H1N1)pdm09 dominant influenza strain in Europe: mid-season risk assessment./ European Centre for Disease Prevention and Control. [Электронный ресурс] Режим доступа: http://ecdc.europa.eu/en/press/news/_layouts/forms/NewsDispForm.aspx?List=8db7286c-fe2d-476c-9133-18ff4cb1b568&ID=1354#sthashJ50phjFw.dpuf (Дата обращения: 20.06.2016).
- Extent and type of influenza activity worldwide, September 2015 - to early February 2016 / WHO, 25 February 2016. [Электронный ресурс] Режим доступа: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201602_influenzaactivitytable.pdf (Дата обращения: 20.06.2016).
- Davlin SL, Blanton L, Kniss K et al. Influenza Activity - United States, 2015–16 Season and Composition of the 2016–17 Influenza Vaccine MMWR 2016, June 10, 65(22): 5670575. [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6522a3.htm> (Дата обращения: 20.06.2016).
- Influenza-associated pediatric mortality. Weekly U.S. Influenza Surveillance Report, 11.06.2016. [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://www.cdc.gov/flu/weekly/> (Дата обращения: 20.06.2016).
- Komissarov A, Fadeev A, Petrov S, Sergeeva M, Sintsova K, Egorova A et al. Rapid spread of influenza A(H1N1)pdm09 viruses with a new set of specific mutations in the internal genes in the beginning of 2015/2016 epidemic season in Moscow and Saint-Petersburg (Russian Federation). Influenza Other Respir. Viruses. 2016. [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1111/irv.12389> (Дата обращения: 20.06.2016).
- Заплатников А.Л., Коровина Н.А., Принципы лечения острых респираторных вирусных инфекций и гриппа у детей в амбулаторных условиях. *Consilium. Педиатрия*, 2010, 3: 40–46.
- Стандарт специализированной медицинской помощи детям при острых респираторных заболеваниях средней степени тяжести [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/6136-standard-ot-30-yanvarya-2013-g, s, свободный> (Дата обращения: 20.06.2016).
- Нисевич Л.Л., Волков К.С., Алексеева А.А. и др. Подходы к терапии острых респираторных инфекций и гриппа при сезонном увеличении заболеваемости. *Вопросы современной педиатрии*, 2015, 14(1): 40–45.
- Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острой респираторной вирусной инфекцией (острый назофарингит) [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/5/1/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii-po-okazaniyu-meditsinskoj-pomoschi-detyam-s-ovri, свободный> (Дата обращения: 20.06.2016).
- Государственный реестр лекарственных средств РФ [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (Дата обращения: 20.06.2016).
- De Labarthe B, Gosset X, Dourmap C et al. Activity and safety of fenspiride in bronchial hyperexudation. *Sem. Hop.*, 1979, 55(33–34): 1549–1552.
- Evard Y, Kato G et al. Fenspiride and inflammation in experimental pharmacology. *Eur. Resp. Rev.*, 1991, 1(Rev.2): 93–100.
- Girard B, Naline E, Crambes O et al. Pre-and post-junctional inhibitory effects of fenspiride on guinea-pig bronchi. *Eur Resp J.*, 1997, 10(5): 1015–1020.
- Lima MCR, Hatmi M, Martins MA et al. Mediators of inflammation and antagonism of experimental pleurisy in the rat by fenspiride. *Rhinology*, 1988, 4(suppl): 87–95.
- Olivieri D, Del Donno M. Efficacy of fenspiride on mucociliary transport. Double-blind with placebo trial. *Bull Eur Physiopatol Respir.*, 1987, 23(suppl.12).
- Volkova LI, Budkova AA, Filonova NN et al. Efficacy of supplemental antinflammatory therapy with fenspiride in chronic obstructive and nonobstructive bronchitis. *Clin Drug Investig.*, 2005, 25(4): 257–264.
- Дворещкий Л.И., Полевщиков А.В., Соколов А.С. Эффективность противовоспалительной терапии при острых респираторных вирусных инфекциях у взрослых в амбулаторной практике: результаты программы «ЭСКУЛАГ». *Consilium medicu*, 2006, 10: 3–7.
- Визель А.А., Визель И.Ю., Пронина И.Ю. Противовоспалительный препарат фенспирид. *Пульмонология*, 2007, 2: 80–88.
- Ильенкова Н.А., Алексеева О.В., Чукунов В.В. Анализ маркеров воспаления у детей с острым бронхитом на фоне лечения фенспиридом. *Вопросы современной педиатрии*, 2007, 6(6): 49–53.
- Самсыгина Г.А. Противовоспалительная терапия острых респираторных инфекций у детей. *Педиатрия*, 2011, 90(1): 13–19.
- Спицак Т.В. Место противовоспалительной терапии при острых респираторных заболеваниях у детей. *Педиатрия*, 2012, 5: 67–73.
- Григорьева Н.Ю., Майорова М.В. Противовоспалительная терапия респираторных заболеваний фенспиридом. *РМЖ*, 2015, 4: 200.
- Cuneant G. Efficacy of Pneumorel 80 mg (fenspiride) in the treatment of chronic sinusitis. Double-blind, placebo-controlled study. *Rhinology*, 1988, suppl. 4: 21–29.
- Свиштушкин В.М. и др. Воспалительные заболевания дыхательных путей: механизм возникновения и возможности регулирования. XVI съезд отоларингологов РФ. Тез. докладов. М., 2001. С. 22.

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

«Клифар: Госреестр»

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

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

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ:

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

«Клифар: Импорт-экспорт»

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

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



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ

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

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

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

И.Н. ЗАХАРОВА, д.м.н., профессор, И.Н. ХОЛОДОВА, д.м.н., профессор
Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, Москва

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

В ЛЕЧЕНИИ ОРИ У ДЕТЕЙ

Острые респираторные инфекции (ОРИ) сохраняют ведущие позиции в детской патологии всех возрастов, достигая 66% в структуре общей заболеваемости [1]. Основными задачами терапии являются элиминация вирусной и/или бактериальной инфекции, уменьшение воспаления, разжижение и облегчение отхождения мокроты, восстановление мукоцилиарного клиренса, стимуляция регенерации слизистой оболочки дыхательных путей, ликвидация воспаления в области лимфоидного кольца.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, дети, терапия, растительный антибактериальный препарат, Умкалор.

I.N. Zakharova, MD, Prof., I.N. Kholodova, MD, Prof.

Russian National Research Medical University named after N.I. Russia's Ministry of Health, Moscow

NEW TECHNOLOGIES IN THE TREATMENT OF ARI IN CHILDREN

Acute respiratory infections (ARI) maintain their prevalence in paediatric pathology of all ages accounting for up to 66% in the overall morbidity. [1] The primary goals of treatment are elimination of viral and/or bacterial infection, decreasing inflammation, liquefying sputum and facilitating its discharge, restoring mucociliary clearance, stimulating regeneration of the mucous membranes of the respiratory tract, and eradication of inflammation in the pharyngeal lymphoid tissue ring.

Keywords: acute respiratory infections, children, therapy, herbal antibacterial drug, Umckalor.

В настоящее время имеется множество препаратов растительного и синтетического происхождения, применяемых при лечении ОРИ. За 70 лет было предложено более 100 препаратов, обладающих противогриппозной активностью, но специалисты так и не научились контролировать эту инфекцию. Сегодня врачи всего мира все чаще и чаще обращают свое внимание на средства природного происхождения. При использовании растительных средств необходим строжайший контроль сбора сырья, его хранения и способа приготовления. Безопасными и эффективными могут считаться только растения, выращенные в экологически чистых условиях, прошедшие специальную обработку при соблюдении технологии производства [2].

Одним из препаратов, вызывающих пристальное внимание клиницистов, является современный растительный препарат Умкалор, жидкий экстракт корней пеларгонии сидовидной EPs® 7630 (производство компании Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, Германия), отвечающий мировым стандартам:

1. Good Agricultural Practice GAP (Надлежащая Сельскохозяйственная Практика)
2. Good Manufacturing Practice GMP (Надлежащая Производственная Практика)
3. Good Clinical Practice GCP (Качественная Клиническая Практика).

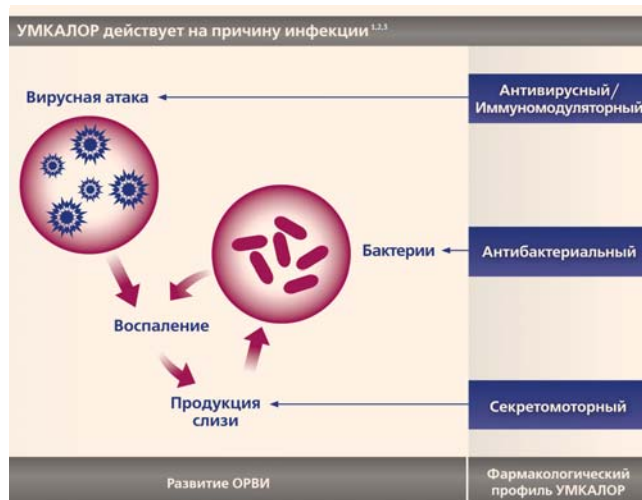
Показаниями к применению препарата Умкалор являются острые и хронические инфекционно-воспалительные заболевания верхних дыхательных путей и ЛОР-органов. Все эти заболевания имеют бактериальную и/или вирусную этиологию, вследствие чего терапия должна быть направлена в первую очередь на подавление соответствующей патогенной флоры.

Препарат Умкалор обладает уникальным тройным механизмом действия: противовирусным/иммуномодулирующим, антибактериальным и секретомоторным (рис. 1).

Механизм действия препарата опосредован содержанием различных полифенолов [3]:

- Флавоны-3-олы (афгелицин, катехин, галлокатехин) – 40%
- Кумарины (умкалин и др.)

Рисунок 1. Уникальный тройной механизм действия Умкалор



¹ Kolodziej H, Schulz. Umckaloabo® From Traditional application to modern phytodrug. Deutsche Apotheker Zeitung, 2003 (143/12): 55-64.

² Dorfmueller A, Jung I, Tioua DL, Engels I, Daschner FD, Frunk U. Indirect antibacterial mechanisms of action of Pelargonium sidoides root extract EPs® 7630: Inhibition of the interaction between A-streptococci and Hep-2 cells. Abstract from the Congress for Phytopharmaceuticals and Phytotherapy, Berlin, 2005.

³ Neugebauer P et al. «A new approach to pharmacological effects on ciliary beat frequency in cell cultures – exemplary measurements under Pelargonium sidoides extract (EPs® 7630)». Phytomedicine, 2005, 12: 47-52.

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

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

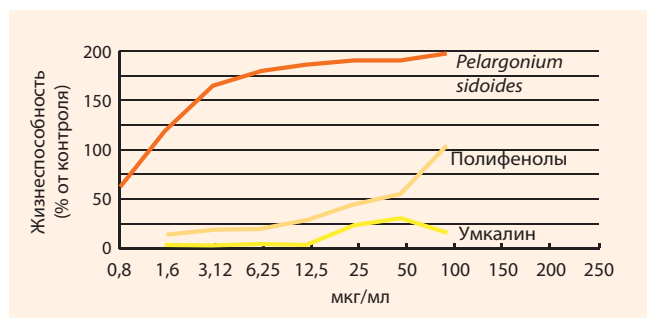
* Концентрация, подавляющая ЦПД вируса на 50%.
 ** Концентрация, уменьшающая жизнеспособность клеток на 50%.
 *** Терапевтический индекс = CC₅₀/IC₅₀.
 Michaelis M. et al., Phytomedicine 18 (2011): 384-386.

- Галловая кислота и ее производные
- Флавоноиды (кверцетин, кемферол)
- Фитостеролы
- Танины
- Микроэлементы (железо, цинк, марганец, медь)

Высокий терапевтический эффект обеспечивается сбалансированным природным составом, в котором компоненты усиливают действие друг друга.

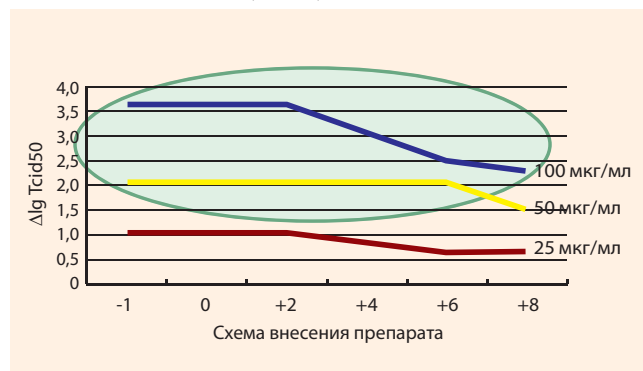
Противовирусная активность препарата в условиях *in vitro* ранее была установлена на модели различных штаммов вируса гриппа и других респираторных вирусных инфекций (табл. 1) в культуре клеток MDCK, Vero и A549, L929, а также *in vivo* в рандомизированных клинических испытаниях у детей и взрослых при острых респираторных инфекциях [3–11]. Умкалор вызывает индукцию интерферонов альфа/бета, гамма, ФНО альфа/бета, ИЛ-1, -2, -12, т. е. обладает также иммуномодулиру-

Рисунок 2. Цитопротективное действие препарата и его компонентов



ющим и стимулирующим врожденный иммунный ответ действием [4, 6]. Необходимо отметить, что препарат способен защитить клетку от воздействия вируса, т. е. обладает цитопротективным эффектом, причем наиболее выраженный данный эффект отмечен у препарата в целом (рис. 2). В работах С.С. Григорян с соавт. [12] было показано, что при низкой множественности заражения препарат Умкалор в дозах 50–100 мкг/мл оказывает как профилактическое, так и лечебное противовирусное действие на репродукцию вируса гриппа A/Aichi/1/68 (H3N2) в культуре фибробластов клеток человека (рис. 3). При высокой степени инфицирования тестируется слабо выраженное профилактическое и лечебное действие. Полученные результаты являются убедительным дополнительным критерием для положительной оценки эффективности противогриппозного действия препарата. Совокупность антивирусного и иммуномодулирующего действия обуславливает бифункциональность препарата Умкалор, которая способствует как подавлению и элиминации вируса гриппа из органа-мишени и организма в целом, так повышению его неспецифической врожденной резистентности.

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



Препарат также обладает и антибактериальным действием, предупреждает присоединение вторичной инфекции [5, 13, 14, 16]. Умкалор действует в отношении следующих бактерий: грамположительных (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pneumonia*, β-гемолитический *Streptococcus*) и грамотрицательных микроорганизмов (*E.Coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Proteus mirabilis*, *Hemophilus influenzae*). Антибактериальное действие препарата:

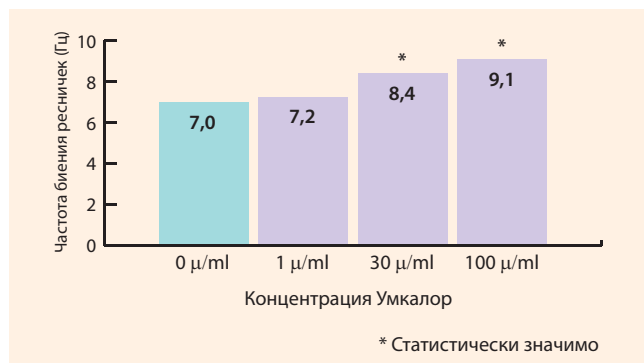
- Прямой бактериостатический эффект (меньше, чем у антибиотиков)
- Ингибирует адгезию бактерий к здоровым клеткам слизистой
- Подавляет пенетрацию бактерий в клетки слизистой (уменьшает рецидивы)
- Увеличивает адгезию бактерий к мертвым клеткам слизистой
- Усиливает фагоцитоз, окислительный взрыв и внутриклеточный лизис [16].

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

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

PD Dr. Andreas Schapoval. Moscow. 01.11.2014.

Рисунок 4. Секретомоторный эффект препарата



Кроме этого, у препарата обнаружен секретомоторный эффект [8, 15, 17], связанный с усилением биения ресничек, причем данное действие препарата дозозависимое, чем выше концентрация препарата, тем больше скорость биения ресничек (рис. 4).

Многочисленные клинические исследования препарата Умкалор, проведенные в разных странах мира, продемонстрировали высокую эффективность и безопасность препарата при лечении ОРИ, бронхитов и заболеваний ЛОР-органов [8–11, 13–15, 18, 19].

Экстракт EPs® 7630 подвергался интенсивному изучению начиная с 1974 г. Эффективность, безопасность и переносимость препарата Умкалор систематически исследуются и документируются. К настоящему моменту проведено 27 клинических исследований по всему миру, в них приняли участие более 10 тыс. пациентов (65% взрослых и 35% детей до 12 лет), было использовано 180 млн доз экстракта EPs® 7630 (табл. 2, 3).

Целесообразность применения Умкалор при ОРВИ, остром бронхите и остром синусите подтверждена независимым сотрудничеством Кокрейн. Благодаря имеющейся

доказательной базе Умкалор вошел в Европейские стандарты (EPOS 2012) и Российские рекомендации лечения острого риносинусита [21].

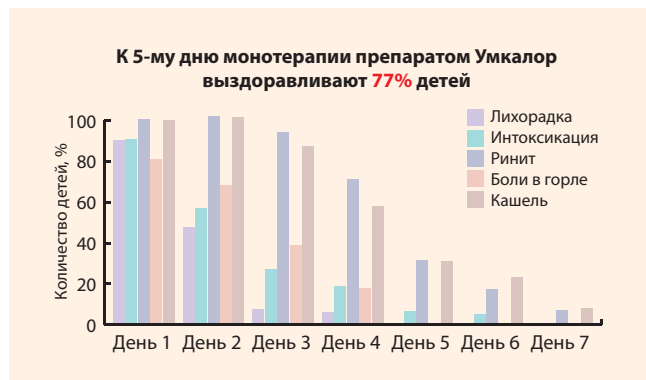
Остановимся на некоторых клинических исследованиях, в которых были показаны различные действия препарата. На рисунке 5 представлены результаты российского исследования [18], в котором участвовали 30 детей (15 мальчиков и 15 девочек) в возрасте от 1 года до 6 лет с острыми респираторными заболеваниями длительностью не более 2 суток. Лечение проводилось препаратом Умкалор (монотерапия). К 5-м суткам у 77% детей купировались все симптомы ОРЗ (лихорадка, интоксикация, ринит, кашель и боль в горле), и лишь у 33% детей оставались симптомы ринита и кашель, которые исчезли к 7-му дню монотерапии. Другими сло-

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

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

PD Dr. Andreas Schapoval. Moscow. 01.11.2014.

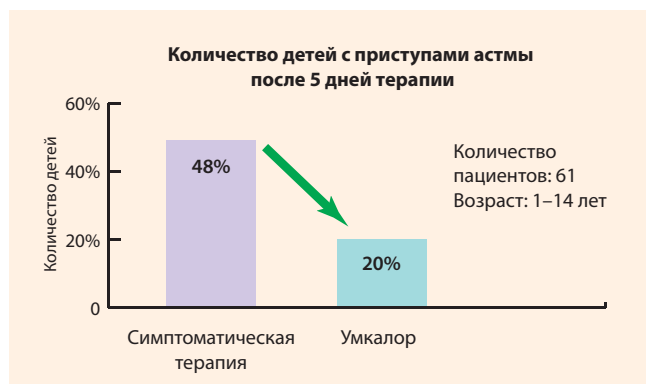
Рисунок 5. Умкалор уменьшает продолжительность симптомов ОРЗ и ускоряет выздоровление



вами, Умкалор сокращает продолжительность ОРЗ и ускоряет выздоровление. Хотелось бы также подчеркнуть, что в данном исследовании 56,7% детей имели аллергические заболевания (атопический дерматит, респираторный аллергоз). Как правило, все эти дети на фоне ОРЗ имели обострение аллергического процесса. При лечении Умкалор обострений не было ни у одного ребенка.

Особый интерес представляет пилотное исследование зарубежных авторов по профилактике приступов бронхиальной астмы у детей при лечении препаратом Умкалор ОРИ [20]. Изучению подвергались 61 ребенок (1–14 лет), страдающие бронхиальной астмой и переносящие ОРВИ (исключались случаи средней и тяжелой степени астмы, инфекции нижних дыхательных путей, другие системные заболевания, применение системных стероидов). Исследование было рандомизированным: 30 детей получали Умкалор, 31 ребенок получал стандартную терапию. Курс лечения составил 5 дней. Критерии эффективности: частота приступов астмы, назальные симптомы, частота кашля, другие симптомы (лихорадка, сон, мышечная боль). В результате лечения было обнаружено, что происходило значительное уменьшение назальных симптомов и частоты кашля ($p < 0,05$), не было выявлено различий в регрессии лихо-

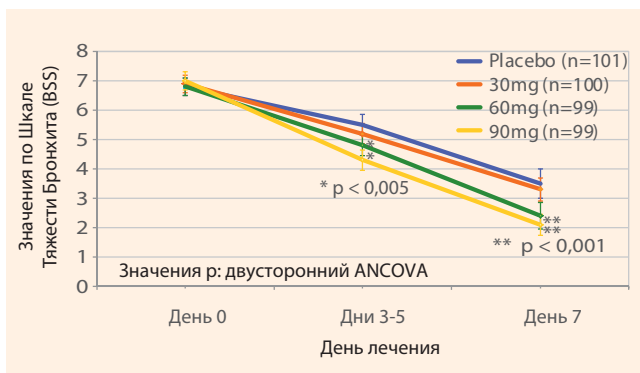
Рисунок 6. Эффективность применения препарата Умкалор при лечении детей с бронхиальной астмой



радки, нарушениях сна, мышечных болях ($p > 0,05$), отмечено достоверное уменьшение частоты приступов астмы ($p < 0,05$). Таким образом, было показано, что Умкалор снижает выраженность и длительность симптомов ОРВИ, обладает обнадеживающим эффектом по предупреждению возникновения приступов бронхиальной астмы при ОРВИ (рис. 6).

Большое количество работ было посвящено лечению острого и хронического бронхита у детей препаратом Умкалор. На рисунке 7 показаны результаты одной из этих работ [20]. Из рисунка 7 видно, что достоверное изменение тяжести симптомов бронхита, определенное по международной шкале, происходило уже на 3–5-е сутки, к 7-му дню терапии у всех детей исчезали практически все симптомы бронхита.

Рисунок 7. Изменение значений Шкалы Тяжести Бронхита (BSS) (ITT – анализ; n = 399)



Имеются работы, посвященные лечению острых и хронических тонзиллитов и риносинуситов [9, 13, 14], в которых было показано, что полная регрессия симптомов тонзиллита происходит к 6-му дню от начала терапии, а риносинусита – к 21-му дню.

Во всех доступных работах отмечено, что лечение препаратом Умкалор сопровождается не только высоким клиническим эффектом, но и отличается благоприятным профилем безопасности и переносимости: каких-либо серьезных побочных эффектов при терапии данным препаратом отмечено не было. Препарат имеет хорошие органолептические свойства и хорошую переносимость как у детей, так и у взрослых.

Многочисленные клинические исследования препарата Умкалор, проведенные в разных странах мира, продемонстрировали высокую эффективность и безопасность препарата при лечении ОРИ, бронхитов и заболеваний ЛОР-органов

Препарат может назначаться на любой стадии ОРИ, при первых признаках ОРИ он борется с инфекцией и облегчает симптомы; совместно с симптоматическими

противопростудными средствами используется в качестве базовой терапии, предотвращает присоединение бактериальной инфекции; совместно с антибиотиками повышает эффективность лечения, сокращает сроки заболевания. Назначается детям с 1 года до 5 лет по 5–10 капель на прием; с 6 до 12 лет – по 10–20 капель; старше 12 лет – по 20–30 капель на прием 3 раза в день в небольшом количестве воды. Курс лечения: 7–10 дней. При риносинуситах – 21 день.

Раннее включение (первые двое суток заболевания) препарата в схему лечения позволяет:

- существенно снизить риск развития бактериальных суперинфекций и избежать осложнений;
- сократить длительность заболевания;
- уменьшить частоту назначения других антибактериальных препаратов;
- избежать развития резистентности и токсических явлений;
- избежать полипрагмазии.

Причем необходимо подчеркнуть, что Умкалор может назначаться при ОРИ и ее осложнениях детям, страдающим аллергическими заболеваниями, при этом, как правило, не происходит обострения аллергического процесса.

Лечение препаратом Умкалор сопровождается не только высоким клиническим эффектом, но и отличается благоприятным профилем безопасности и переносимости: каких-либо серьезных побочных эффектов при терапии данным препаратом отмечено не было

Таким образом, комбинированное противовирусное, антибактериальное, иммуномодулирующее, противовоспалительное, муколитическое и секретомоторное действия Умкалор делают его привлекательным для терапии проявлений ОРИ и ее осложнений (бронхитов, тонзиллитов и риносинуситов).



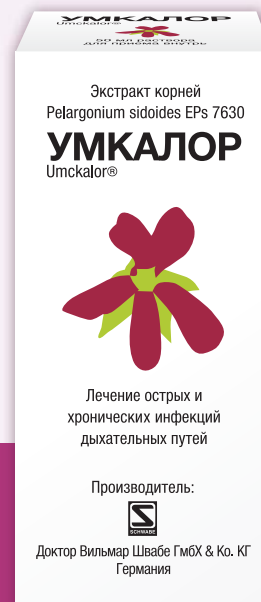
ЛИТЕРАТУРА

- Официальный сайт МЗ РФ.
- Привалова Т.Е., Шадрин С.А., Шадрин Э.М. Новые фитопрепараты при лечении кашля у детей младших возрастных групп с острыми респираторными инфекциями. *Вопросы современной медицины*, 2007, 6(4): 128–131.
- Theisen LL, Muller CP. EPs 7630 (Umcka-loabo), an extract from Pelargonium sidoides roots, exerts antiinfluenza virus activity in vitro and in vivo. *Antiviral research*, 2012, 94: 147–156.
- Brendler T, van Wyk BE. A historical, scientific and commercial perspective on the medical use of Pelargonium sidoides (Geraniaceae). *J. Ethnopharmacol.*, 2008, 119: 420–433.
- Kolodziej H, Kiderlen AF. In vitro evaluation of antibacterial and immunomodulatory activities of Pelargonium reniforme, Pelargonium sidoides and related herbal drug preparation EPs 7630. *Phytomedicine*, 2007, 14: 18–26.
- Michaelis M, Doerr HW, Cinatl Jr. Investigation of the influence of EPs 7630, a herbal drug preparation from Pelargonium sidoides, on replication of broadpanel of respiratory viruses. *Phytomedicine*, 2010, 18: 384–386.
- Kolodziej H. Antimicrobial, Antiviral and Immunomodulatory activity studies of Pelargonium sidoides (EPs 7630) in context of health promotion. *Pharmaceuticals*, 2011, 4: 1295–1314.
- Matthys H, Heger M. Treatment of acute bronchitis with liquid herbal drug preparation from Pelargonium sidoides (EPs 7630): A randomized, double-blind, placebo-controlled multicentre study. *Curr. Res. Opin.*, 2007, 23: 323–331.
- Bachert C, Schapowal A, Funk P, Keiser M. Treatment of acute rhinosinusitis with the preparation from Pelargonium sidoides EPs 7630: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rhinology*, 2009, 47: 51–55.
- Kamin W, Maydannik VG, Malek FA, Keiser M. Efficacy and tolerability of EPs 7630 in children and adolescents bronchitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial with a herbal drug preparation from Pelargonium sidoides roots. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 2010, 48: 184–191.
- Чучалин А.Г., Берман Б., Лемакер В. Лечение острого бронхита у взрослых экстрактом пеларгонии сидовидной (Pelargonium sidoides) (EPs® 7630): рандомизированное, двойное-слепое, плацебо контролируемое исследование. *Пульмонология*, 2007, 6: 49–55.
- Григорян С.С., Гаращенко Т.И., Исаева Е.К., Притчина Е.К., Бакалов В.В. Противовирусное действие препарата Умкалор на продукцию вируса *in vitro*. *Детская оториноларингология*, 2014, 2: 1–4.
- Bereznoy V, Riley D, Wassmer G, Heger M. Efficacy of extract of Pelargonium sidoides in children with acute non-group A beta-hemolytic Streptococcus tonsillopharyngitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alternative Therapies*, 2003, 9(5): 68–79.
- Daschner F, Bachert C. Press Conference: Common cold today – chronic sinusitis tomorrow. *Forschung und Praxis, Aerzte-Zeitung*, 2005, 24, 417: 14–15.
- Matthys H, Eisebitt R, Seith B, Heger M. Efficacy and safety of an extract of Pelargonium sidoides (EPs® 7630) in adults with acute bronchitis. *Phytomedicine*, 2003, 10(Suppl. IV): 7–17.
- Conrad A et al. *Phytomedicine*, 2007, 14(Suppl. VI): 52–59.
- Neugebauer P et al. *Phytomedicine*, 2005, 12: 47–52.
- Ёлкина Т.Н., Грибанова О.А. Монотерапия острых респираторных инфекций препаратом Умкалор. *РМЖ*, 2008, 16(29).
- Кондюрина Е.Г., Зеленская В.В. Оптимизация терапии острых бронхитов у детей. *Педиатрия*, 2012, 91(5).
- Tahan F, Yaman M. *Phytomedicine*, 2013, 20(2): 148–50.
- Дайхес Н.А., Янов Ю.К. Принципы этиопатогенетической терапии острых риносинуситов. Методические рекомендации, 2015, 8.

УМКАЛОР

Первый выбор. Быстрое выздоровление

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



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



И.Н. ЗАХАРОВА¹, д.м.н., профессор, А.Н. ГОРЯЙНОВА¹, к.м.н., И.Н. ХОЛОДОВА¹, д.м.н., профессор, И.Д. МАЙКОВА², к.м.н.,
Е.В. БЕЛЕНОВИЧ², Е.В. ТАМБИЕВА², к.м.н., Е.В. БОЛБИКОВА², А.Н. МЕЛЕНЬКИНА², А.А. ХУДЯКОВА²

¹ Российская медицинская академия последилового образования, Москва

² Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой, Москва

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ ЖЕЛТУХ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Желтуха относится к наиболее частым симптомам неонатального периода и в подавляющем большинстве случаев у детей этой возрастной группы не связана с тяжелым заболеванием. Примером является желтуха «здоровых новорожденных», не влияющая на развитие ребенка. Тем не менее в 2% случаев требуется уточнение причины появления желтухи, особенно если она имеет затяжное течение и переходит границы неонатального периода. Недооценка анамнеза, позднее назначение обследования приводят к диагностическим ошибкам, исправить которые удается далеко не всегда. Особое внимание необходимо уделять прямой гипербилирубинемии, в основе которой могут лежать пороки развития билиарного тракта, другие врожденные и приобретенные заболевания гепатобилиарной системы, в терапии которых могут быть успешны желчегонные средства. Прогноз при аномалиях развития билиарного тракта напрямую связан с быстротой постановки диагноза и проведением оперативного лечения. Знание различий между прямой и непрямой гипербилирубинемиями у детей раннего возраста необходимо для своевременного обследования и лечения ребенка.

Ключевые слова: желтухи, неонатальные желтухи, прямая и непрямая гипербилирубинемия, холестаз, затяжные желтухи, желчегонная терапия.

I.N. ZAKHAROVA, MD, Prof., A.N. GORYAINOVA, PhD in medicine, I.N. KHOLODOVA, MD, Prof., I.D. MAIKOVA, PhD in medicine, E.V. BELENOVICH, E.V. TAMBIEVA, PhD in medicine, E.V. BOLBIKOVA, A.N. MELEN'KINA, A.A. KHUDYAKOV

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF NEONATAL JAUNDICE

Jaundice is one of the most common symptoms of the neonatal period which in most cases is not associated with a serious illness. For example, jaundice in healthy newborns which does not affect the child's development. Nevertheless, in 2% of cases the causes of jaundice should be investigated, especially if it is long-term and extends beyond the neonatal period. Underestimating the history and late examination lead to diagnostic errors which sometimes cannot be corrected. The risk of direct hyperbilirubinemia should be taken into account which may be caused by malformations of the biliary tract development or other congenital and acquired diseases of the hepatobiliary system, for the treatment of which cholagogues can be successfully used. The prognosis for the biliary tract anomalies is directly related to the promptness of diagnosis and surgery. Understanding the difference between direct and indirect hyperbilirubinemia in infants is necessary for timely examination and treatment of the infant.

Keywords: jaundice, neonatal jaundice, direct and indirect hyperbilirubinemia, cholestasis, long-term jaundice, choleretic medicines.

Желтуха как следствие гипербилирубинемии является одним из самых частых симптомов неонатального периода. В среднем желтухой новорожденных страдают около 84%. Из них у 2% младенцев желтушность кожного покрова может быть связана с тяжелым заболеванием [гемолитической болезнью новорожденных, билиарной атрезией, внутриутробной инфекцией (гепатитом), врожденными нарушениями метаболизма] или другими, угрожающими жизни состояниями, такими как сепсис, шок, тяжелыми врожденными заболеваниями сердца [1, 2, 7]. В раннем неонатальном периоде желтуха становится заметной при повышении билирубина до 80 мкмоль/л и более, у детей старшего возраста – при повышении билирубина до 55 мкмоль/л и более. Иктеричность склер может отмечаться при уровне билирубина от 34 до 51 мкмоль/л.

Билирубин, один из пигментов желчи, образуется в результате катаболизма гемоглобина (гемсодержащего белка) в ретикулоэндотелиальной системе. В желчи чело-

века преобладает билирубин, придающий желчи золотисто-желтую окраску.

Первый этап. В результате катаболизма гемоглобина в ретикулоэндотелиальной системе образуются белок глобин и тетрапиррольное кольцо (гем). Гем токсичен для клеток и, если не утилизируется немедленно, может способствовать самоуничтожению клетки и локальному воспалению [21]. Тетрапиррольное кольцо гема разрушается гемоксигеназой с образованием эквивалентного количества биливердина и окиси углерода. Далее биливердин конвертируется биливердинредуктазой в билирубин. Из 1 г гемоглобина образуется 35 мг билирубина. Билирубин, образовавшийся в результате катаболизма гемоглобина в клетках ретикулоэндотелиальной системы, является веществом, который: гидрофобный (не растворяется в воде, что резко ограничивает его экскрецию в желчь), липофильный (жирорастворимый), некоъюгированный, свободный, не способен к почечной и билиарной секреции, **непрямой**.

Неспособность непрямого билирубина к билиарной экскреции (вследствие гидрофобности) приводит к тому, что в кишечнике непрямого билирубин не может присутствовать, и **любые попытки вывести непрямым билирубин вместе со стулом (путем назначения энтеросорбентов) не имеют смысла. Не имеет смысла назначение инфузионной терапии** с целью ликвидации непрямой гипербилирубинемии (непрямой билирубин – жирорастворимое вещество!).

Термин «непрямой» связан с особенностями химической реакции, лежащей в основе определения билирубина с помощью теста Ван ден Берга. Непрямой неконъюгированный билирубин токсичен для центральной нервной системы (ЦНС), способен проникать через гематоэнцефалический барьер. Легко растворяясь в липидах мембран клеток, непрямой билирубин разобщает в митохондриях процессы окислительного фосфорилирования, нарушает синтез белка, препятствует потоку ионов калия через мембрану клетки и органелл. Это отрицательно сказывается на состоянии нервной системы, вызывая у больных характерные неврологические симптомы, а у новорожденных приводит к развитию билирубиновой энцефалопатии.

Второй этап. Для транспортировки в сосудистом русле и последующей экскреции с помощью гепатобилиарной системы неконъюгированный (непрямой, жирорастворимый) билирубин связывается с альбумином. У новорожденных 1 г альбумина связывает 8,5 мг билирубина. Билирубин-альбуминовый комплекс обеспечивает «доставку» жирорастворимого непрямого билирубина в гепатоциты для последующего процесса конъюгации. Если процесс связывания билирубина с альбумином нарушается, резко возрастает риск поступления непрямого жирорастворимого билирубина в ЦНС, в структуре которой много липопротеидов.

Третий этап. В гепатоцитах непрямой билирубин отделяется от альбумина и связывается с белком цитоплазмы гепатоцитов глутатион S-трансферазой (ранее фермент назывался лигандин). Под влиянием фермента глюкуронилтрансферазы непрямой билирубин конъюгируется с глюкуроновой кислотой, образуя глюкуронид билирубина (моно- и диглюкуронид) или конъюгированный билирубин. Образовавшийся в гепатоцитах прямой (конъюгированный) билирубин обладает следующими свойствами, прямо противоположными свойствам непрямого билирубина: водорастворимый, конъюгированный, **прямой**, связанный, способен к ренальной и

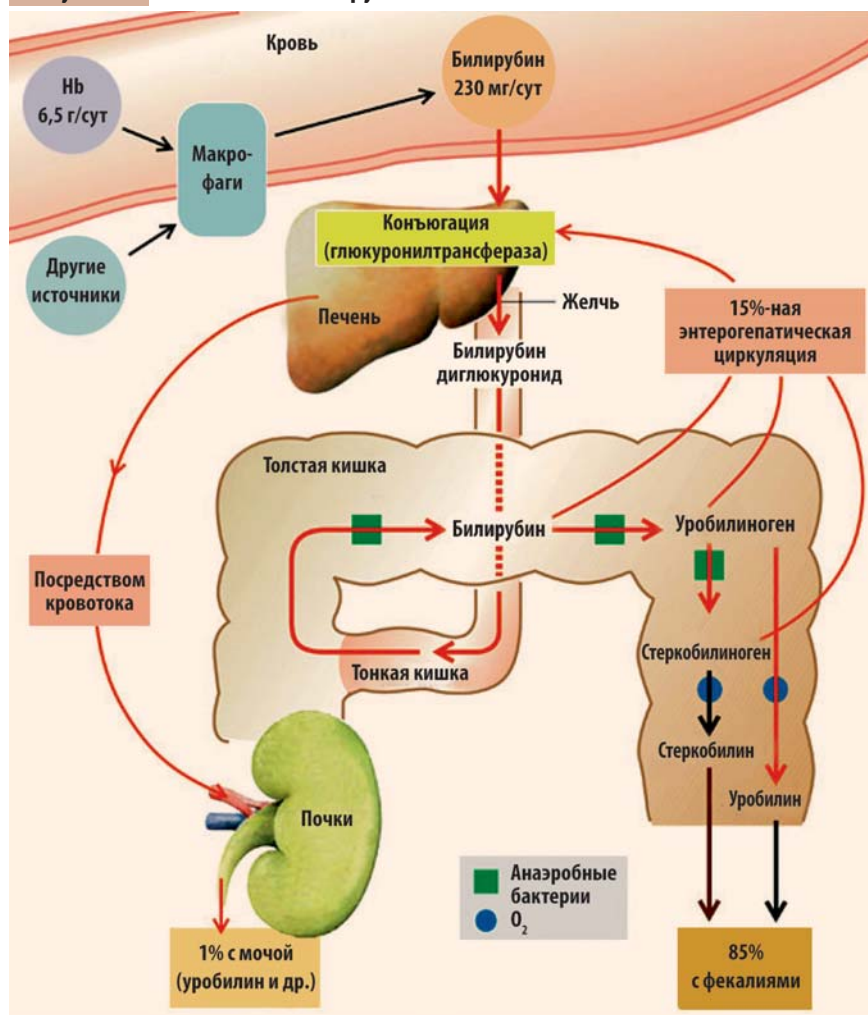
билиарной экскреции, нетоксичен для ЦНС. На долю прямого билирубина в сыворотке крови в норме приходится 10–15% от уровня общего, непрямого – до 85–90%.

Четвертый этап. Большая часть конъюгированного (прямого) билирубина экскретируется с желчью в двенадцатиперстную кишку и элиминируется со стулом. Небольшая часть билирубина в двенадцатиперстной кишке подвергается обратному процессу гидролиза кишечной глюкуронидазой с образованием непрямого билирубина, который может реабсорбироваться и возвращаться в кровь. Эта особенность метаболизма билирубина получила название enterohepatic (кишечно-печеночной) рециркуляции билирубина (рис. 1).

Метаболизм билирубина в антенатальном периоде и у новорожденных имеет ряд особенностей, объясняющих высокую частоту желтух в этом возрасте [21]:

■ В антенатальном периоде билирубин образуется как у здоровых, так и у плодов с фетальным эритробластом (гемолитической анемией). Непрямой неконъюгированный жирорастворимый билирубин плода транспортируется через плаценту и под влиянием печеночных ферментов матери конъюгируется. Плацента непроницаема для конъюгированного водорастворимого били-

Рисунок 1. Метаболизм билирубина



рубина, обратный возврат конъюгированного билирубина плоду невозможен. Уровень фетального билирубина у плода незначительно повышается при выраженном гемолизе, но может резко возрастать в результате сгущения желчи на фоне внутриутробного гемолиза эритроцитов плода и развития холестаза, следствием которого является повышение уровня конъюгированного билирубина. Вследствие того, что плацента непроницаема для прямого билирубина, но проницаема для непрямого, уровень билирубина у плода может также повышаться при не прямой гипербилирубинемии у матери.

■ У новорожденных образование билирубина в 2–3 раза больше, чем у взрослых: от 6 до 10 мг/кг/сут против 3 мг/кг/сут у взрослых [21]. Это связано с большой эритроцитарной массой у новорожденных и укороченной продолжительностью жизни эритроцитов: от 70 до 90 дней, тогда как у детей старшего возраста длительность жизни эритроцитов составляет 120 дней.

■ У новорожденных, особенно недоношенных, концентрация глутатион-S-трансферазы и глюкуронилтрансферазы ниже, чем у детей более старшего возраста, что замедляет процесс конъюгации билирубина в гепатоцитах и способствует появлению физиологической желтухи, пролонгированной не прямой гипербилирубинемии у недоношенных и маловесных новорожденных, резкому нарастанию желтухи при гемолитических анемиях.

■ В кишечнике новорожденного бактерии конвертируют билирубин в уробилиноген и стеркобилиноген, которые экскретируются с мочой и стулом, что ограничивает энтеропеченочную рециркуляцию билирубина. Однако при задержке пассажа мекония, который содержит прямой билирубин, может возрастать процесс энтеропеченочной рециркуляции билирубина.

■ Активной энтеропеченочной рециркуляции билирубина у новорожденного способствует преобладание у новорожденного моноглюкуронидов билирубина, которые легче подвергаются гидролизу по сравнению с диглюкуронидом. Кроме этого, в кишечнике новорожденных повышена концентрация фермента β – глюкуронидазы, вызывающей гидролиз прямого билирубина, и имеется дефицит бактериальной кишечной флоры, под воздействием которой билирубин катаболизируется в уробилиноген и стеркобилин.

■ Более высокий уровень билирубина отмечается у здоровых новорожденных, находящихся на естественном вскармливании, с большой потерей массы после рождения ($\geq 8\%$), рожденных от матерей с сахарным диабетом, с низким гестационным возрастом, при медикаментозной стимуляции родов окситоцином, геморрагиями, народов Азии, мальчиков [21]

■ Основной желчной кислотой у новорожденных является гликохолевая кислота, после 1–3 месяцев жизни превалирует гликохенодезоксихолевая. Секреция желчных кислот гепатоцитами в первые 3 месяца жизни редуцирована, и в желчи преобладают атипичные желчные кислоты, не обладающие «функциональной адекватностью». Полноценная секреция желчных кислот отмечается после 3-го месяца жизни, у маловесных детей (особенно

родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой) процесс становления секреторной функции затягивается, что приводит к развитию «физиологического холестаза» в этой категории новорожденных.

Причины желтух у новорожденных, детей раннего, старшего возраста и взрослых различны. Желтухи у взрослых и детей старшего возраста делятся на 3 типа: препеченочная (подъем билирубина вызван гемолизом), печеночная, или гепатоцеллюлярная (острая и хроническая), и холестатическая (с дилатацией билиарного тракта и без дилатации).

У новорожденных предложена классификация желтух, основанная на определении типа гипербилирубинемии: **непрямая** (вызванная повышением уровня непрямого билирубина) и **прямая** (при которой имеет место повышение уровня прямого билирубина). В неонатальном периоде основную группу составляют желтухи, связанные с непрямыми гипербилирубинемиями. Чаще всего встречаются гипербилирубинемии «здорового новорожденного», не представляющие угрозы для жизни и здоровья новорожденного: физиологическая желтуха и желтуха естественного вскармливания [20].

Оценивая состояние новорожденного с желтухой, педиатр должен уделять особое внимание затяжной желтухе (сохраняющейся после 14 суток жизни).

В этом случае, даже при полной уверенности в наличии желтухи «здорового новорожденного», необходимо назначить биохимический анализ крови, дать оценку окраске стула, мочи, кожного покрова, склер, прибавке массы новорожденного, провести ультразвуковое исследование печени и желчевыводящей системы.

Оценивая состояние новорожденного с желтухой, педиатр должен уделять особое внимание затяжной желтухе (сохраняющейся после 14 суток жизни). Необходимо назначить биохимический анализ крови, дать оценку окраске стула, мочи, кожного покрова, склер, прибавке массы новорожденного, провести ультразвуковое исследование печени и желчевыводящей системы

Физиологическая желтуха (транзиторная неконъюгированная гипербилирубинемия) имеет место практически у всех новорожденных в течение первых 3–5 суток жизни. В ее развитии играют роль несколько факторов: большой объем эритроцитарной массы и, как следствие, повышенный уровень билирубина, более короткая продолжительность жизни эритроцитов, незрелость печеночных ферментов, участвующих в конъюгации.

Характерной особенностью **физиологической желтухи у доношенных** новорожденных является **подъем билирубина на 3–4-е сутки жизни** до 204 мкмоль/л, у недоношенных пик подъема билирубина отмечается на 5-е сутки жизни до 255 мкмоль/л.

Желтуха не может считаться физиологической при следующих условиях:

- если появляется в первые сутки жизни,
- уровень билирубина нарастает более 8,5 мкмоль/л/ч,
- пик подъема билирубина превышает 221 мкмоль/л у доношенных новорожденных,
- нарастает фракция прямого билирубина,
- отмечаются гепатоспленомегалия и анемия.

Желтуха у новорожденных не может считаться физиологической:

- если в первый день жизни концентрация билирубина более 86 мкмоль/л,
- во второй день жизни уровень билирубина в сыворотке крови более 171 мкмоль/л,
- на третий день жизни и в последующие дни концентрация билирубина более 206 мкмоль/л [21].

Желтуха естественного вскармливания была описана A. Newman и S. Gross в 1963 г., а также I. Arias, L. Gartner, S. Seifter и M. Furman в 1964 г., хотя ее описание встречается еще в XIX в. в трудах немецкого врача Фридриха Теодора Фрерихса [5, 11, 22]. Поначалу считалось, что эта желтуха – редкое состояние (1% от всех новорожденных, находящихся на естественном вскармливании). Позднее было показано, что 30% новорожденных на естественном вскармливании в первые 3–4 месяца жизни имеют повышение уровня билирубина, у $\frac{2}{3}$ из них – значительное. Если естественное вскармливание на короткий срок прекращается, уровень билирубина резко падает и после возобновления кормления грудью не превышает 80–85 мкмоль/л с полной нормализацией к третьей неделе жизни. В первые 5 дней жизни практически нет различий в содержании билирубина и выраженности желтухи у новорожденных на естественном и искусственном вскармливании [5, 11]. Однако после 5-го дня жизни у новорожденных на естественном вскармливании уровень билирубина или остается повышенным, или же отмечается вторая волна подъема билирубина. Как правило, максимальный уровень билирубина не превышает 250 мкмоль/л (редко может достигать 425 мкмоль/л).

Важно, что уровень билирубина у всех младенцев на естественном вскармливании всегда возвращается к норме. Если же отмечается персистирование желтухи в течение 3 и более месяцев жизни, следует подумать о другой этиологии желтухи.

Интенсивность желтухи при естественном вскармливании определяется:

- гестационным возрастом (чем меньше, тем большая выраженность желтухи),
- наличием дегидратации,
- потерей массы после рождения (ярче желтуха представлена у новорожденных с потерей массы 8–10% и более),
- активностью энтеропеченочной рециркуляции билирубина,
- дефицитом главного фермента конъюгации билирубина уридин-дифосфат-глюкуронилтрансферазы (UGT 1A1).

Причины желтухи естественного вскармливания до настоящего времени не совсем ясны. Показано, что в этом

варианте желтухи «здорового новорожденного» могут быть повинны многие факторы:

- необычный метаболит прогестерона pregnane-3(α), 20(β)-diol, который ингибирует печеночную глюкуронилтрансферазу, препятствуя конъюгации билирубина;
- высокая концентрация свободных жирных кислот (связывающих глюкуроновую кислоту), обусловленная активностью липазы женского молока;
- влияние таурина на повышение активности β -глюкуронидазы женского молока, что приводит к нарастанию роли энтеропеченочной циркуляции билирубина.

Важно, что уровень билирубина у всех младенцев на естественном вскармливании всегда возвращается к норме. Если же отмечается персистирование желтухи в течение 3 и более месяцев жизни, следует подумать о другой этиологии желтухи

Ни одна из перечисленных гипотез не является ведущей. В течение последних 5 лет представлены доказательства, что имеется связь между желтухой естественного вскармливания и вариантами мутации гена, кодирующего синтез фермента уридин-дифосфат-глюкуронилтрансферазы (UDP-glucuronosyltransferase family 1, polypeptide A1 [UGT1A1]), участвующего в конъюгации непрямого билирубина [36]. При желтухе от материнского молока в неонатальном периоде наиболее часто встречается аллель UGT1A1*6.

Это позволяет предполагать, что **желтуха естественного вскармливания является генетически детерминированным состоянием.**

Желтуха естественного вскармливания – это нормальное физиологическое состояние для младенца, находящегося на естественном вскармливании.

Гипербилирубинемия уменьшается, когда ребенка переводят на искусственное вскармливание, или проходит самостоятельно в течение первых 3–4 месяцев жизни. Желтуха естественного вскармливания нередко вызывает беспокойство у родителей и у педиатров, является причиной необоснованной госпитализации младенца. Желтуха естественного вскармливания не может стать причиной билирубиновой энцефалопатии, но обязательно должны быть исключены гемолиз и другие причины гипербилирубинемии.

Для желтухи естественного вскармливания характерно:

- исключительно грудное вскармливание;
- наличие не прямой гипербилирубинемии;
- хорошая прибавка массы, нормальное психомоторное развитие младенца.

Для желтух, связанных с **прямой гипербилирубинемией**, не существует привязанности к срокам появления. Прямая гипербилирубинемия в подавляющем большинстве случаев является следствием холестаза и всегда требует уточнения [6, 10].

Таблица 1. Дифференциальный диагноз прямой и не прямой гипербилирубинемии

№ п/п	Клинический признак	Прямая гипербилирубинемия (холестаз)	Непрямая гипербилирубинемия
1	Окраска кожного покрова	Желтушная с зеленоватым или коричневым оттенком	Желтушная
2	Стул	Обесцвеченный (ахоличный), слабоокрашенный или окрашенный фрагментированно	Обычной окраски
3	Моча	Темная («цвет пива»)	Обычной окраски

Холестаз – уменьшение поступления желчи в двенадцатиперстную кишку вследствие патологического процесса на участке от гепатоцита до фатерова соска.

Прежде всего надо помнить о вероятности билиарной атрезии. Поздняя постановка диагноза (после 6–8 недель жизни) резко уменьшает шансы ребенка на благоприятный исход оперативного лечения (табл. 1).

Оценка физического развития ребенка, прибавка массы требуют постоянного внимания врача-педиатра. Необходимо обращать внимание на наличие кожного зуда и симптомов мальабсорбции, появление которых не зависит от давности холестаза. Доказано, что стеаторея при синдроме мальабсорбции, вызванном холестазом, прямо пропорциональна уровню желтухи. Стеаторея является следствием дефицита солей желчи, уровень которых в кишечнике резко снижается при холестазе. В результате нарушается абсорбция жира и жирорастворимых витаминов А, D, К, Е, мицеллярное растворение жира становится неадекватным (табл. 2).

Для исключения билиарной атрезии всем детям, имеющим желтуху после 14-го дня жизни, показано определение прямого билирубина (в случае его повышения исследование рекомендуется повторить дважды). Определение прямого билирубина важно не только для ранней диагностики билиарной атрезии, но и для верификации желтух, обусловленных инфекционными, метаболическими, эндокринными, гематологическими и хирургическими причинами. У детей возможно развитие поздней геморрагической болезни, обусловленной дефицитом витамина К и проявляющейся на 3–8-й неделях жизни. В этом случае летальный исход возможен у 50% детей вследствие тяжелых неврологических нарушений при развитии внутричерепного кровоизлияния.

В Западной Европе частота **билиарной атрезии** составляет 1/18 000 живорожденных (в мире – от 5/100 000 до 32/100 000 живорожденных) [8, 18, 23]. В мире билиарная атрезия является главной причиной хронической печеночной недостаточности у детей. Билиарная атрезия чаще встречается у девочек. Заболевание характеризуется прогрессирующей склерозирующей холангиопатией, приводящей к полной обструкции экстрапеченочного билиарного тракта и раннему летальному исходу

вследствие развития билиарного цирроза. Билиарная атрезия имеет 2 формы: синдромальную и изолированную [8]. Для **синдромальной формы** билиарной атрезии характерно сочетание с различными врожденными аномалиями развития: полисплинией, асплинией, транспозицией внутренних органов, преуоденальной портальной веной, отсутствием ретропеченочной нижней полой вены, интестинальной мальротацией (незавершенным поворотом кишечника, возникающим на ранней стадии эмбрио-

Таблица 2. Причины прямой гипербилирубинемии у детей раннего возраста

№ п/п	Причина прямой гипербилирубинемии	Шифр по МКБ-10
1	Билиарная атрезия	Q44.2
2	Неонатальный гепатит	P59.2
3	Билиарная гипоплазия (синдром Алажиля)	Q44.7
4	Транзиторный неонатальный холестаз	R17
5	Фетальная тромботическая васкулопатия плаценты	O87
6	Неонатальный гемохроматоз	E83.1
7	Парентеральное питание	R17
8	Синдром короткой кишки	K90.2
9	Дефицит α1-антитрипсина (α1-ингибитора протеаз)	E88.0
10	Семейный внутрипеченочный холестаз (FIC – Familia Intrahepatic Cholestasis)	Q44.6
11	Дефицит цитрина (цитруллинемия)	E72.2
12	Болезнь Нимана – Пика, тип C (NPC)	E75.2
13	Тирозинемия I типа	E70.2
14	Митохондриальные нарушения	R17
15	Синдром лимфедемы и холестаза – Aagenas-syndrom	R17
16	Болезнь Гоше	E75.2
17	Неонатальный сахарный диабет	P70.2
18	Синдром Dubin – Johnson	E80.6
19	Гипотиреоз	E00.0
20	Склерозирующий холангит	K73
21	Диафрагмальная грыжа	Q79.0
22	Ювенильная ксантогранулема	K75.3
23	Аутоиммунная энтеропатия	M35.9
24	Галактоземия	E74.2
25	Синдром Zellweger	Q87.8
26	Аномалия строения желчных кислот	P59
27	Некротизирующий энтероколит	P77
28	Аномалия печеночной экспрессии фибриллина	R17
29	Врожденный печеночный фиброз	P78.8

нального развития). При **несиндромальной форме** билиарной атрезии другие аномалии развития отсутствуют.

Клинические признаки билиарной атрезии:

- Желтуха за счет прямой (конъюгированной) гипербилирубинемии, нарастающей и сохраняющаяся после 2-й недели жизни;
- ахоличный (светлый, белый), слабоокрашенный или фрагментированно окрашенный стул и темная моча; в первую неделю жизни стул еще может быть окрашен, пока билиарная атрезия не развернет полностью свою клинику;
- гепатомегалия.

В первые 2 месяца жизни состояние ребенка и физическое развитие, как правило, страдают мало, но затем отмечается недостаточная прибавка массы, нарастает прямая гипербилирубинемия. Позже присоединяется спленомегалия как результат портальной гипертензии, асцит и геморрагический синдром (кровотечения могут быть интракраниальные, гастроинтестинальные или из пупочной ранки), вызванные нарушением абсорбции витамина К.

В диагностике билиарной атрезии помогают инструментальные методы исследования:

- ультразвуковое исследование (критериями билиарной атрезии у новорожденных считают не визуализирующийся желчный проток и маленькие размеры желчного пузыря);
- гепатобилиарная скintiграфия;
- холангиография (если желчный пузырь имеет нормальные размеры); она может быть проведена чрескожно (путем пункции желчного пузыря), эндоскопически (эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография) и при проведении хирургических вмешательств;
- биопсия печени.

Холангиография и биопсия печени показаны только в тех случаях, если диагноз остается неясным, особенно если желчный пузырь имеет нормальные размеры при проведении ультразвукового исследования.

Антенатальная диагностика билиарной атрезии возможна, когда имеются кистозные изменения билиарного тракта или не визуализируется желчный пузырь. Тем не менее даже в этих случаях возможны диагностические ошибки. Около 25% детей с билиарной атрезией имеют единичные или множественные интрапеченочные кисты. Летальность среди пациентов с множественными кистами значительно выше из-за развития вторичных осложнений в виде холангита.

Билиарная атрезия является главным показанием для трансплантации печени, но более важную роль в состоянии ребенка играет своевременно проведенная **портоэнтеростомия по Kasai** (операция портоэнтеростомии была предложена японским хирургом Morio Kasai в конце 50-х гг. XX в.). При удачно проведенной операции спустя 15 лет 87% детей не имеют желтухи, а 70% детей имеют нормальные показатели здоровья [19]. Портоэнтеростомия, выполненная после 60-го дня жизни, способствует нормализации билирубина только в 20–35% случаях, в то время как оперативное вмешательство до 60-го дня жизни приводит к нормализации сыво-

роточного билирубина в 80% случаев [19]. Лучше, если портоэнтеростомия проводится в первые 45 дней жизни ребенка. При отсутствии своевременного лечения фатальный исход наступает в течение двух лет, средняя продолжительность жизни составляет 8–12 месяцев. Портоэнтеростомия по Kasai у 25–35% пациентов позволяет продлить жизнь до 10 лет и более с последующей трансплантацией печени. При проведении своевременного оперативного лечения при отсутствии холангита у пациента 5-летняя выживаемость выше как минимум на 30%. Эффективность оперативного лечения зависит от уровня атрезии и от возраста ребенка к моменту оперативного лечения. Так, у детей с обструкцией общего желчного протока желтуха исчезает в 52% случаев, общего печеночного протока – в 18%, тотальной атрезией – у 31% пациентов. У детей в возрасте до 60 дней эффективность оперативного лечения достигает 92%, от 60 до 70 дней – у 62%, 71–90 дней – у 50%, после 91-го дня только у 29% пациентов. Оперативное лечение, выполненное после 4-месячного возраста жизни, практически всегда не дает желаемого результата.

Около 25% детей с билиарной атрезией имеют единичные или множественные интрапеченочные кисты. Летальность среди пациентов с множественными кистами значительно выше из-за развития вторичных осложнений в виде холангита

Первое описание **кист билиарного тракта** (кист холедохуса) было дано Vater A. в 1720 г. Частота кист холедохуса составляет 1/13 000 новорожденных, в 7% удается диагностировать кисты холедохуса в антенатальном периоде. Первые клинические признаки кист холедохуса – ахоличный стул, рвота, желтуха и пониженное питание [16]. Желтуху и ахоличный стул имеют более 80% новорожденных. Рвота отмечается у 50% детей, и у трети из них имеется дефицит массы. Время появления первых симптомов варьирует от 7 дней до 9,5 года. Частыми осложнениями кист холедохуса являются рецидивирующий восходящий холангит, образование камней в желчном пузыре, билиарная обструкция, билиарный цирроз, спонтанные или посттравматические разрывы кист, тромбоз воротной вены, абсцесс печени, гепатокарцинома.

В основе развития **транзиторного неонатального холестаза** лежит острая и хроническая перинатальная гипоксия печени. Развитие холестаза отмечается чаще к 7-м суткам жизни, может продолжаться до 3,5 мес. Гепатоспленомегалия иногда сохраняется до года. Риск развития неонатального холестаза очень высок у новорожденных, родившихся ранее 35-й недели гестации, с признаками антенатальной гипотрофии [3].

Знание **осложнений парентерального питания** необходимо при использовании любой системы мониторинга. В начальной стадии осложнения обычно проявляются электролитным дисбалансом, большим дефицитом фосфатов. Самым большим метаболическим нарушением при

проведении парентерального питания, безусловно, является холестаза.

Факторы риска развития холестаза у новорожденных при полном парентеральном питании:

- гестационный возраст < 28 недель,
- экстремально низкая масса при рождении,
- женский пол,
- оценка по шкале Апгар ≤ 7 баллов,
- продолжительность полного парентерального питания > 38,5 дней,
- возраст начала интрагастрального питания > 14 дней, полного интрагастрального питания > 40 дней,
- катетеризация пупочной вены, пупочной артерии, центральной вены,
- сепсис новорожденного,
- бронхолегочная дисплазия,
- функционирующий ductus arteriosus,
- некротизирующий энтероколит.

При осмотре ребенка с желтухой и сборе анамнеза имеют значение следующие факторы: время появления желтухи, общее состояние ребенка, окраска кожного покрова (типичная желтая окраска или с зеленоватым, коричневым оттенком), размеры печени и селезенки, цвет мочи и стула, признаки геморрагического синдрома

Наиболее значимыми факторами риска развития холестаза при полном парентеральном питании являются гестационный возраст, масса при рождении, оценка по шкале Апгар и длительность полного парентерального питания.

При осмотре ребенка с желтухой и сборе анамнеза имеют значение следующие факторы: время появления желтухи, общее состояние ребенка, окраска кожного покрова (типичная желтая окраска или с зеленоватым, коричневым оттенком), размеры печени и селезенки, цвет мочи и стула, признаки геморрагического синдрома.

Главной целью лабораторного обследования ребенка с желтухой является оценка функционального состояния печени.

С помощью биохимических показателей можно оценить функцию печени (синтез белка, обмен билирубина, углеводов, липидов, гемостаза) и выявить жизнеугрожающие состояния (коагулопатии, гепатоцитоллиз, холестаза). Методами выбора обследования новорожденных с желтухой являются ультразвуковое исследование, гепатосцинтиграфия, магнитно-резонансная холангиография [13]. При проведении ультразвукового исследования необходимо исключить неонатальный гепатит, билиарную атрезию и кисты холедохуса. Гепатосцинтиграфия у детей с пролонгированной желтухой помогает оценить экскрецию желчи, особенно после введения урсодезоксихолевой кислоты. Суть обследования заключается в том, чтобы выявить экскрецию желчи в двенадцатиперстную кишку или ее отсутствие [4]. Чувствительность билиарной сцинтиграфии составляет 90,7%, специфичность – 78,8% [12].

Приводим выписку №1 из истории болезни ребенка Б.

Мальчик от первой беременности, протекавшей с угрозой прерывания, срочных родов. Масса при рождении 2 560,0 г, длина 48 см. Выписан из родильного дома с диагнозом «Задержка внутриутробного развития, внутриутробная гипотрофия 2-й степени». После выписки из родильного дома отмечалась желтуха, которая участковым врачом расценивалась как «физиологическая желтуха». Естественное вскармливание продолжалось до 1,5 мес. Впервые биохимический анализ крови был взят по настоянию матери у ребенка в возрасте 4 месяцев 9 дней в связи с сохраняющейся желтухой. При поступлении обращали на себя внимание желтушность кожных покровов (с зеленоватым оттенком), иктеричность склер. При пальпации живота нижний край печени выступал за пределы реберной дуги на 2,5–3 см. Общая прибавка массы с момента рождения за 4 месяца 20 дней составила 2 690,0 г, т. е. около 540 г/мес. Общий анализ крови без особенностей, в биохимическом анализе крови получены следующие данные: АлАт – 241 ед/л, АсАт – 297 ед/л, общий билирубин – 141 мкмоль/л, прямой билирубин – 107 мкмоль/л (75,9% от общего билирубина), щелочная фосфатаза – 1 235 ед/л (при норме 64–450 ед/л), холестерин – 8,3 ммоль/л, ГГТП – 330 ед/л, триглицериды – 3,8 ммоль/л (при норме 0,45–2,3 ммоль/л).

Стул полуоформленный, желтый. Выявлена темная окраска мочи (рис. 2). В копрограмме от 02.10.15: pH – 6,0, жирные кислоты – (+++), слизь – (++)

УЗИ органов брюшной полости от 30.09.15: печень увеличена, индекс 1 сегмента 35%. Паренхима повышенной эхогенности, возможен перипортальный фиброз. Желчные протоки не расширены, желчный пузырь гипоплазирован, форма неправильная, стенки утолщены, слоистые. Свободной жидкости в брюшной полости нет.

Магнитно-резонансная холангиография от 08.10.15: внутриспеченочные желчные протоки не расширены, желчный пузырь не визуализируется.

Таким образом, можно выделить следующие биохимические синдромы в течении болезни печени у ребенка:

- синдром холестаза (уровень прямого билирубина 75,9% от уровня общего, повышено содержание щелочной фосфатазы, ГГТП, холестерина, триглицеридов);
- синдром гепатоцитоллиза (уровень АлАт 241 ед/л).

Рисунок 2. Темная окраска мочи у ребенка Б., возраст 4 месяца 29 дней



Помимо этого, имеются признаки мальабсорбции (рН = 6,0; жирные кислоты +++), что связано с синдромом холестаза.

Ребенок был выписан из клиники с предварительным диагнозом «Билиарная атрезия? Синдром Алажилия?». При обследовании в Медико-генетическом центре методом прямого автоматического секвенирования проведен полный анализ гена JAG1 (синдром Алажилия). Исследованы экзоны 1–26-го гена. В зоне 4 обнаружена однонуклеотидная замена с.550С>Т (р.Arg184Cys) в гетерозиготном состоянии. Данное изменение описано в Международной базе мутаций человека как патогенное. **Диагноз «Синдром Алажилия» с высокой вероятностью подтвержден. Рекомендуется исследование ДНК родителей проба́нда.**

Рекомендовано лечение после выписки: прием Урсофалька в дозе 20–30 мг/кг/сут, омега-3 полиненасыщенных жирных кислот.

Какие были допущены ошибки в ведении ребенка по месту жительства:

- не оценена затяжная желтуха;
- не уточнены причины внутриутробной гипотрофии, которая могла быть признаком врожденного заболевания;
- не обращено внимание на недостаточную прибавку массы ребенка после рождения;
- не проведено своевременное обследование ребенка для уточнения причины затяжной желтухи.

Выписка №2 из истории болезни ребенка М.

Девочка родилась от четвертой беременности, вторых срочных родов. Масса при рождении 2 750,0 г, длина 51 см, оценка по шкале Апгар 8/9. Выписана из родильного дома на 4-е сутки, вакцинация БЦЖ проведена в роддоме. Стул, со слов мамы, был слабоокрашенным. На 10-е сутки жизни госпитализирована в больницу с обильным кровотечением из пупочной ранки, выполнена перевязка пупочной вены. В этот же период отмечалась желтуха (общий билирубин 148,5 мкмоль/л) с преобладанием непрямой фракции, но с постепенным нарастанием прямого билирубина. Были исключены внутриутробные инфекции, по данным УЗИ признаков аномалии развития гепатобилиарного тракта выявлено не было. Получала инфузионную терапию, Урсофальк. Выписана через неделю с улучшением, в дальнейшем наблюдалась амбулаторно, билирубин был незначительно повышен (70–80 мкмоль/л), появились признаки гепатоцитолита (АлАт 80–120 ед/л).

В возрасте 2 месяцев в связи с сохраняющейся желтухой и признаками холестаза ребенок госпитализирован в стационар Федерального научного центра трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова (ФНЦТИО), где был подтвержден холестаз (повышение общего билирубина до 85 мкмоль/л, прямого до 45 мкмоль/л, щелочной фосфатазы до 1 221 ед/л, ГГТП – до 1 140 ед/л). Обнаружено повышение АлАт до 120 ед/л. Во время осмотра выявлена гепатомегалия (+3–4 см), но признаков портальной гипертензии не найдено. В 4-месячном возрасте ребенка проведено молекулярно-генетическое исследование: в гене $\alpha 1$ -антитрипсина выявлена частая мутация E342K

Хофитол

20 лет

применения на
российском рынке!



ООО «Майоли Спиндлер»
127 051, Москва,
Ул. Садовая-Самотечная, 24/27
Телефон: +7(495) 664 83 03
www.mayoly-spindler.ru
E-mail: vopros@mayoly.ru

Рег. удостоверение №П N013320/01, П N013320/2

Реклама

(Z-аллель) в гомозиготном состоянии, диагностирован дефицит $\alpha 1$ -антитрипсина. Рекомендовано наблюдение в динамике, поиск потенциальных родственных доноров. В процессе амбулаторного наблюдения сохранялась желтуха с волнообразным течением, при проведении УЗИ выявлены признаки цирроза печени. Проведение трансплантации печени было отложено из-за частых интеркуррентных заболеваний ребенка. Наблюдался амбулаторно. В возрасте 1,5 года появилась лихорадка до 38,5 °C, что было связано участковым врачом с прорезыванием нескольких зубов, был назначен Цефекон. На следующий день ребенок стал более вялым, капризным, снизился аппетит. Утром появился черный стул, рвоты не было, госпитализирована в Детскую городскую клиническую больницу им. З.А. Базилевича.

Состояние при поступлении очень тяжелое. В сознании, очень вялая, кожные покровы иктеричные, на передней брюшной стенке выраженный венозный рисунок. Слизистые чистые, иктеричные. Температура 36,7 °C. Дыхание спонтанное, умеренная одышка смешанного характера. Дыхание проводится во все отделы, жесткое, хрипов нет. Сердечные тоны приглушены, ритм правильный. Живот резко увеличен в объеме, мягкий, безболезненный. Перистальтика ослаблена. Печень +4 см, селезенка +2 см.

КЩС: pH 7,317, BE (-) 14,4 ммоль/л, Ht 27,7%, глюкоза 4,8 ммоль/л, лактат 2,8 ммоль/л, K-5,0 ммоль/л, Na-132 ммоль/л.

Общий анализ крови: гемоглобин – 79 г/л, эритроциты – 2,81, тромбоциты – 106, лейкоциты – 98,4, п/я – 4%, с/я – 86%, лимфоциты – 5%, СОЭ – 6 мм/ч.

Общий анализ мочи: плотность – 1,025, лейкоциты – сплошь покрывают все поля зрения, белок – 0,7 г/л, большое количество бактерий.

Биохимический анализ крови: альбумин – 20 г/л, щелочная фосфатаза – 742 ед/л, АлАт – 171 ед/л, АсАт – 7780 ед/л, общий билирубин – 327 мкмоль/л, прямой билирубин – 265 мкмоль/л, общий белок – 50,3 г/л, креатинин – 293 мкмоль/л.

Коагулограмма: протромбин – 33,3, фибриноген – 1,02 г/л, АЧТВ – 83,5, тромбиновое время – 25,5 с, антипротромбин 111 – 25,4%.

УЗИ органов брюшной полости: гепатоспленомегалия, выраженная портальная гипертензия.

Хофитол не только «восстанавливает» клетки печени, но и обладает желчегонным действием, мягким мочегонным эффектом, способствует снижению уровня мочевины в сыворотке крови. Препарат нормализует выработку ферментов печеночными клетками, благодаря чему нормализуется обмен холестерина и жировой обмен

Ребенку проведено переливание свежезамороженной плазмы, эритроцитарной массы, назначены допамин, антибактериальная терапия. Состояние ребенка через несколько часов резко ухудшилось, появились брадикардия, черный стул, подтекание крови из рта. Переведена на искусственную вентиляцию легких. Спустя 15 минут

развилась асистолия, восстановить сердечную деятельность не удалось.

В данном случае имело место тяжелое течение генетически детерминированного заболевания (дефицита $\alpha 1$ -антитрипсина) с развитием хронической печеночной недостаточности, кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода, почечной недостаточностью (в генезе которой ведущую роль сыграло снижение объема циркулирующей крови).

Однако следует обратить внимание на допущенные ошибки в ранней диагностике дефицита $\alpha 1$ -антитрипсина:

- с рождения у ребенка отмечался слабоокрашенный стул, что указывало на вероятность холестаза, но симптом не был отмечен в истории развития ребенка;

- с 10-дневного возраста после выписки из родильного дома выявлена прямая гипербилирубинемия и синдром гепатоцитолита (уровень АлАт был выше верхней границы нормы более чем в 1,5 раза), что требовало обследования ребенка и уточнения причин изменений в биохимическом анализе крови; однако окончательный диагноз был поставлен только в возрасте 4 месяцев в ФНЦИО им. В.И. Шумакова.

Дефицит $\alpha 1$ -антитрипсина относится к группе врожденных заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования. Протеин $\alpha 1$ -антитрипсин ингибирует протеазы, в случае его неполноценного синтеза накапливаются аномальные молекулы белков в эндоплазматическом ретикулуме в печени. Накопление аномальных молекул ведет к повреждению гепатоцитов и развитию геморрагической болезни [15] и холестаза у новорожденных и детей первых двух лет жизни, развитию хронической болезни печени и печеночной недостаточности у детей более старшего возраста и взрослых [14, 15].

Профилактика прогрессирования болезней печени.

Согласно современным рекомендациям, терапия детей с холестазом должна соответствовать следующим принципам [9]:

- калорийность питания должна быть увеличена по сравнению с возрастной нормой до 125%;

- в терапию должны быть включены жирорастворимые витамины (A, D, E, K);

- при отсутствии противопоказаний необходимо назначение урсодезоксихолевой кислоты в суточной дозе 20–30 мг/кг/сут до ликвидации холестаза в течение длительного времени.

Желчегонные средства занимают одно из ведущих мест в профилактике прогрессирующей болезни печени. У детей раннего возраста выбор желчегонных средств ограничен, что связано с развитием возможных осложнений и формой выпуска, не допускающей использования медикамента в течение первых трех лет жизни. Однако препарат растительного происхождения Хофитол возможно назначать детям с рождения.

Хофитол относится к группе желчегонных и гепатопротективных средств, в его состав входит одно действующее вещество – экстракт листьев артишока полевого. Артишоки издавна использовались для детоксикации и

очистки печени. Два антиоксиданта в составе артишоков – цинарин и силимарин улучшают общее состояние здоровья печени за счет уменьшения токсинов и облегчения их выведения из печени и организма. Исследования показали, что эти антиоксиданты улучшают регенерацию и восстановление поврежденных клеток печени. Хофитол не только «восстанавливает» клетки печени, но и обладает желчегонным действием, мягким мочегонным эффектом, способствует снижению уровня мочевины в сыворотке крови. Препарат нормализует выработку ферментов печеночными клетками, благодаря чему нормализуется обмен холестерина и жировой обмен. В комплексе с другими лекарственными средствами вызывает удаление токсинов из организма, тяжелых металлов и нитратов.

Желчегонные средства занимают одно из ведущих мест в профилактике прогрессирующей болезни печени. У детей раннего возраста выбор желчегонных средств ограничен, что связано с развитием возможных осложнений и формой выпуска, не допускающей использования медикамента в течение первых трех лет жизни

Хофитол содержит в своем составе микроэлементы, витамины (С, В1, В2, каротин), биологически активные вещества в высокой концентрации, что способствует нормализации обменных процессов в организме. Даже для новорожденных детей Хофитол совершенно безвреден. При правильном дозировании препарат не вызывает побочных реакций, назначается детям первого года в растворе в каплях. Желтуха новорожденных значительно уменьшается или совсем исчезает уже через 2–3 дня лечения. Это

происходит за счет способности артишока активировать работу ферментов печени и улучшать отток желчи. После исчезновения симптомов рекомендуется продолжить прием препарата еще в течение 14 дней. Профессор Г. Яцык с соавт. использовала Хофитол в лечении неонатальных желтух [24]. Исследование проводилось у детей с конъюгационными желтухами. Дети основной группы (18 человек) получали Хофитол. К 12–14-му дню от начала лечения отмечалось разрешение желтухи, билирубин снизился до 140 мкмоль/л. Авторами были созданы рекомендации по оптимизации дозировок у младенцев: детям с массой менее 2 000 г Хофитол назначался из расчета 1 капля три раза в день в течение 5–7 дней, при массе 2 000–2 500 г – 2 капли три раза в день. Детям с массой более 2 500 г Хофитол назначался в дозе 3 капли три раза в день за 20 минут до еды. Авторы не отметили побочные явления при приеме Хофитола [24].

Таким образом, анализируя причины желтух у детей раннего возраста, в первую очередь необходимо обратить внимание на затяжную желтуху, сохраняющуюся более 14 дней после рождения. Анамнестические данные, особенности вскармливания, прибавка массы и психомоторное развитие, биохимический анализ крови, особенности окраски кожного покрова, стула, мочи, наличие или отсутствие гепатомегалии, проведение элементарных инструментальных исследований, консультация генетика позволяют подтвердить или исключить желтуху «здорового новорожденного», аномалии развития желчевыводящих путей, инфекционно-воспалительные заболевания печени, генетически детерминированные и приобретенные нарушения метаболизма. Назначение препарата Хофитол приводит к разрешению желтухи к 12–14-му дню лечения.



ЛИТЕРАТУРА

- Баранов А.А. Атлас редких болезней. А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова. М.: ПедиатрЪ, 2013: 304, ил.
- Alkalay AL and Simmons CF. Hyperbilirubinemia Guidelines in Newborn Infants. *Pediatrics*, 2005, 115: 824.
- Alkharfy TM, Ba-Abbad R, Hadi A, Sobaih BH, AlFaleh KM. Total parenteral nutrition-associated cholestasis and risk factors in preterm infants. *Saudi J Gastroenterol*, 2014 Sep-Oct, 20 (5): 293–296.
- Amber IB, Leighton J, Li S-Y, Greene GS. The hot rim sign on hepatobiliary scintigraphy (HIDA) with CT correlation. *BMJ Case Reports* 2012. doi:10.1136/bcr.09.2011.4778.
- Arias IM, Gartner LM, Seifter S and Furman M. Prolonged Neonatal Unconjugated Hyperbilirubinemia Associated with Breast Feeding and a Steroid, Pregnane-3 (Alpha), 20 (Beta) -Diol, in Maternal Milk That Inhibits Glucuronide Formation In Vitro. *Journal of Clinical Investigation*. 1964. 43, 11. 2037-2047.
- Bezerra JA, Balistreri WF. Cholestatic syndromes of infancy and childhood. *SeminGastrointest Dis*. 2001 Apr;12(2):54-65.
- Bhutani VK, Stark AR, Lazzaroni LC et al. Initial Clinical Testing Evaluation and Risk Assessment for Universal Screening for Hyperbilirubinemia Study Group. Predischage screening for severe neonatal hyperbilirubine-
- mia identifies infants who need phototherapy. *J Pediatr* 2013, 162: 477–482.
- Chardot C. Biliary atresia. *Orphanet J Rare Dis*. 2006 Jul 26; 1: 28. Review.
- Dani C, Pratesi S, Raimondi F et al. Italian guidelines for the management and treatment of neonatal cholestasis. *Ital J Pediatr*. 2015 Oct 1; 41: 69.
- Figiel SC, Franco A, Pucar D et al. Paucity of biliary ducts: A rare etiology of neonatal cholestasis. *Radiology Case*. 2012 Feb; 6(2):29-38, DOI: 10.3941/jrcr.v6i2.892.
- Gartner LM. Breastfeeding and Jaundice. *J Perinatol*. 2001 Dec;21Suppl 1:S25-9; discussion S35-9.
- Guan YX, Chen Q, Wan SH et al. Effect of different time phases of radionuclide hepatobiliary scintigraphy on the differential diagnosis of congenital biliary atresia. *Genet. Mol. Res*. 14 (2): 3862-3868 (2015).
- Han SJ et al. Magnetic resonance cholangiography for the diagnosis of biliary atresia. *J Pediatr Surg*. 2002 Apr; 37(4): 599-604.
- Henriksen NT, Drablos PA, Aagenas O. Cholestatic jaundice in infancy. The importance of familial and genetic factors in aetiology and prognosis. *Archives of Disease in Childhood*, 1981, 56, 622-627.
- Kats-Ugurlu G, Hogeveen M, Driessen A, van den Ouweland AM. et al. Diagnosis of alpha-1-antitrypsin deficiency in bleeding disorder-related neonatal death. *Eur J Pediatr*. 2011 Jan; 170(1): 103-6.
- Kobayashi A. and Ohbe Y. Choledochal cyst in infancy and childhood. *Archives of Disease in Childhood*, 1977, 52, 121-128.
- Maruo Y, Yoriko Morioka Y, Fujito H et al. Bilirubin Uridine Diphosphate-Glucuronosyltransferase Variation Is a Genetic Basis of Breast Milk Jaundice. *J Pediatr*. 2014 July; 165(1): 36–41.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2014.01.060.
- McKiernan PJ, Baker AJ, DA Kelly. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. *Lancet*. 2000 Jan 1; 355(9197): 25-9.
- Mowat AP, Davidson LL, Dick MC. Earlier identification of biliary atresia and hepatobiliary disease: selective screening in the third week of life. *Archives of Disease in Childhood* 1995; 72: 90-92.
- Muchowski KE. Evaluation and Treatment of Neonatal Hyperbilirubinemia. *American Family Physician*. 2014 Jun 1;89(11):873-8.
- Nelson Essentials of Pediatrics, Sixth Edition. K.J. Marcadante, R.M. Kliegman, H.B. Jenson, R.E. Behrman. Philadelphia: SAUNDERS, 2011. – 831 pp.
- Newman AJ. and Gross S. Hyperbilirubinemia in breast-fed infants. *Pediatrics* 1963, 32, 995.
- Whittington PF, Balistreri WF. Liver transplantation in pediatrics: indications, contraindications and pretransplant management. *Pediatr* 1991; 118: 169-77.
- Яцык Г.В., Беляева И.А., Бомбардинова Е.П. Эффективность приема Хофитола в терапии желтух новорожденных. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2007. 2. 20-22.

ТОНКОСТИ ТЕРАПИИ

ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОКТОГЕННЫХ ЗАПОРОВ У ДЕТЕЙ

В последние годы хронические запоры являются одной из актуальных проблем детской гастроэнтерологии. Нарушения моторики у детей чаще носят функциональный характер, наблюдаются смешанные (кологенные и проктогенные) или проктогенные расстройства. Лечение запоров у детей должно быть комплексным. При неэффективности немедикаментозной терапии подключают медикаментозную. Терапия проктогенных и смешанных запоров должна включать в себя смягчение каловых масс и облегчение эвакуации. Первое достигается благодаря применению слабительных средств (осмотические слабительные). Применение суппозиториев глицерол в комплексе с осмотическими слабительными облегчает эвакуацию и способствует преодолению страха перед актом дефекации.

Ключевые слова: проктогенные запоры у детей, «боязнь горшка», привычные запоры, осмотические слабительные, суппозитории, улучшение эвакуации.

M.L. BABAYAN, PhD in Medicine Clinical Research Institute of Pediatrics named after acad. Y.E. Veltischev, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Russia's Ministry of Health
 INS AND OUTS OF THERAPY OF FUNCTIONAL PROCTOGENIC CONSTIPATION IN CHILDREN

In recent years, chronic constipation has become one of the key challenges in pediatric gastroenterology. Motility disorders in children are often functional; there are mixed (cologenic and proctogenic) and proctogenic disorders. Treatment of constipation in children should be comprehensive. If non-pharmacological treatments fail, medications are used. Therapy of proctogenic and mixed constipation should imply softening of the stool and facilitating evacuation. The first aim is achieved through the use of laxatives (osmotic laxatives). Administration of glycerol suppositories in combination with osmotic laxatives facilitates evacuation and helps to overcome fear of defecation.

Keywords: proctogenic constipation in children, potty fear, habitual constipation, osmotic laxatives, suppositories, improved evacuation.

В последние годы хронические запоры являются одной из актуальных проблем не только взрослой, но и детской гастроэнтерологии. При этом нарушения моторики у детей чаще носят функциональный характер. Так, 95% запоров у детей являются функциональными и только 5% – органическими [1]. По некоторым данным, функциональный запор составляет до 25% обращений в педиатрической гастроэнтерологии [2]. Однако согласно нашим наблюдениям истинная распространенность функциональных запоров у детей значительно выше.

Как известно, запор – это нарушение функции кишечника, выражающееся в увеличении интервалов между актами дефекации по сравнению с индивидуальной физиологической «нормой» или в систематически недостаточном опорожнении кишечника [2, 3].

Основной функцией толстой кишки является формирование каловых масс и их эвакуация из организма. Известно, что толстая кишка состоит из трех отделов:

■ **проксимальный отдел** – это слепая, восходящая и проксимальная часть поперечно-ободочной кишки, где происходит всасывание воды и электролитов;

■ **дистальный отдел** – это дистальная часть поперечно-ободочной кишки, нисходящая и сигмовидная кишка, которые выполняют функцию резервуара, в них происходит накопление, формирование и транспортировка кала;

■ **прямая кишка** – это ректосигмоидный отдел и анальный канал, где происходит удержание и выброс кала.

Известно, что прямая кишка, соединяясь с анальным каналом, формирует угол в 90°. При этом тазовое дно формирует границу между прямой кишкой и анальным каналом. Тазовое дно – мышечно-связочная прослойка, состоящая преимущественно из поперечнополосатых волокон, известных как мышцы, поднимающие задний проход (леваторы). К этим мышцам относятся лобково-копчиковая, подвздошно-копчиковая и седалищно-копчиковая мышцы. Лобково-прямокишечная или пуборектальная мышца с лобково-копчиковой мышцей формирует лобково-прямокишечный парус.

Частота дефекаций и клинические проявления зависят от стадии течения запора. Так, при компенсированной стадии частота стула составляет 1 раз в 2–3 дня. Для субкомпенсированной стадии характерна задержка стула от 3 до 5 суток. При этом отсутствует самостоятельный стул, дефекация происходит после приема слабительных препаратов или очистительных клизм

Сокращаясь, лобково-прямокишечная мышца сохраняет аноректальный угол приблизительно в 90°. Этот угол имеет большое функциональное значение в поддержании сдержанности.

Дефекация является активным процессом и осуществляется только под контролем сознания. В нормальных условиях каловые массы, попадая в прямую кишку, стимулируют нервные рецепторы и инициируют акт дефекации. Растяжение прямой кишки регистрируется в коре головного мозга, и возникает рефлекторная релаксация внутреннего анального сфинктера (ВАС) (ректоанальный ингибиторный рефлекс (РАИР)). Вследствие этого кишечное содержимое вступает в контакт с рецепторами верхней части анального канала и происходит дифференциация свойств содержимого. Если наступило время для дефекации, возникает релаксация наружного анального сфинктера (НАС), мышц прямой кишки, тазового дна, лобково-прямокишечной мышцы, что облегчает очищение. Релаксация лобково-прямокишечной мышцы приводит к расширению аноректального угла (увеличивается до 140°) и создает свободный анальный ход, который облегчает дефекацию. Для подавления дефекации произвольно сокращается наружный анальный сфинктер, мышцы тазового дна, лобково-прямокишечная мышца, что способствует продвижению содержимого обратно в просвет прямой кишки и прекращается убеждение необходимости очищения [4, 5]. Однако это может осуществить взрослый человек. Что касается детей, особенно первого года жизни, они чаще всего не могут скоординировать мышцы брюшного пресса и тазового дна.

Нарушение функции одного или нескольких отделов толстой кишки способствует развитию запоров. При этом замедление транзита каловых масс по всей толстой кишке способствует развитию кологенных запоров, а затруднение опорожнения ректосигмоидного отдела толстой кишки – развитию проктогенных запоров. У детей чаще всего наблюдаются смешанные расстройства (кологенные и проктогенные) [6]. Что касается детей первых лет жизни, то чаще всего запоры у них имеют проктогенный характер.

Частота дефекаций и клинические проявления зависят от стадии течения запора. Так, при компенсированной стадии частота стула составляет 1 раз в 2–3 дня. Для субкомпенсированной стадии характерна задержка стула от 3 до 5 суток. При этом отсутствует самостоятельный стул, дефекация происходит после приема слабительных препаратов или очистительных клизм. Декомпенсированная стадия характеризуется задержкой стула до 10 суток и более, отсутствием самостоятельного стула, который можно получить после гипертонических или сифонных клизм; при пальпации живота можно определить «каловые камни».

К функциональным нарушениям, сопровождающимся затрудненным актом дефекации у детей (Римские критерии III), относятся: затруднение дефекации у новорожденных (дисхезия – G6) и функциональный запор у детей с рождения до 4 лет ((G7) [7], а также синдром раздраженного кишечника (H2b) и функциональный запор (H3a) у детей от 4 до 18 лет [8].

Что касается дисхезий, данная проблема наблюдается у детей первых 2–3 мес. и проходит к 6 мес. Проявляется

данное состояние криком и плачем ребенка в течение 20–30 мин несколько раз в день. При этом наблюдается резкое покраснение лица ребенка (так называемый «синдром пурпурного лица»), что вызывает страх у родителей. Что характерно для дисхезий, ребенок успокаивается сразу после акта дефекации, и стул при этом мягкий и без примесей. Задача врача – объяснить родителям, что ребенок просто не может скоординировать мышцы брюшного пресса и тазового дна.

Критерии диагностики функциональных запоров (G7): наличие у детей с рождения до 4 лет в течение 1 мес. двух или более следующих симптомов:

- 2 или менее дефекации в неделю,
- 1 или более эпизодов недержания в неделю,
- чрезмерная задержка стула в анамнезе,
- дефекации, сопровождающиеся болью и натуживанием в анамнезе,
- наличие большого количества каловых масс в прямой кишке,
- большой диаметр каловых масс в анамнезе.

К функциональным нарушениям, сопровождающимся затрудненным актом дефекации у детей (Римские критерии III), относятся: затруднение дефекации у новорожденных (дисхезия – G6) и функциональный запор у детей с рождения до 4 лет ((G7), а также синдром раздраженного кишечника (H2b) и функциональный запор (H3a) у детей от 4 до 18 лет

Критерии диагностики функциональных запоров у детей с 4 до 18 лет (H3a) совпадают с таковыми у детей до четырех лет. При этом симптомы должны наблюдаться по крайней мере 1 раз в неделю в течение хотя бы 2 мес.

Критериями диагностики синдрома раздраженного кишечника (H2b) являются:

1. Боль или дискомфорт в животе, связанные с двумя или более признаками в течение по крайней мере 25% времени:
 - Уменьшаются или проходят после дефекации.
 - Начало симптомов ассоциируется с изменением частоты стула.
 - Начало симптомов ассоциируется с изменением характера стула.
2. Отсутствуют свидетельства воспалительных, анатомических, метаболических или неопластических изменений, объясняющих наличие симптомов.

Симптомы наблюдаются по крайней мере 1 раз в неделю в течение по крайней мере 2 мес.

Когда мы говорим о функциональных запорах, следует помнить о так называемых «красных флагах» [9]:

- Симптомы наблюдаются с рождения или первых недель жизни.
- Позднее отхождение мекония (>48 ч).
- Лентовидный кал.
- Задержка моторного развития.
- Вздутие живота, сопровождающееся рвотой.

- Потеря массы тела.
- Кровь в стуле.
- Лихорадка.

Наличие одного из этих симптомов требует срочного исследования органической причины запоров.

Однако в данной статье хотелось бы более подробно остановиться на проблеме функциональных проктогенных или смешанных запоров, которые наиболее часто встречаются у детей.

Надо отметить, что пик проявлений функциональных запоров у детей дошкольного возраста приходится на период приобретения навыков туалета (между 2 и 4 годами). Как правило, основной причиной, побуждающей ребенка задерживать стул, является болезненная дефекация и, как следствие, «боязнь горшка». При этом дети часто прячутся в углу, «подпирают» мебель, стоят на выпрямленных напряженных ногах и в лучшем случае совершают акт дефекации стоя. Достаточно часто у таких детей наблюдается скопление фекальных масс в прямой кишке, которое может быть выявлено при физикальном исследовании или после дефекации (проктогенные запоры). Периодически может происходить недержание кала, что связано с неспособностью сфинктеров удерживать такое количество накопленных каловых масс. Надо отметить, что часто родители только усугубляют ситуацию, пытаясь заставить ребенка покакать.

Таким образом, развитию функциональных проктогенных запоров у детей раннего возраста, как правило, способствуют:

- незрелость желудочно-кишечного тракта, неспособность скоординировать мышцы брюшного пресса и тазового дна;
- в процессе приучения к горшку дети находят дефекацию болезненной.

Пик проявлений функциональных запоров у детей дошкольного возраста приходится на период приобретения навыков туалета (между 2 и 4 годами). Как правило, основной причиной, побуждающей ребенка задерживать стул, является болезненная дефекация и, как следствие, «боязнь горшка»

Причиной развития функциональных проктогенных запоров у детей более старшего возраста может быть угнетение дефекационного рефлекса, наблюдающееся у стеснительных детей, что нередко способствует развитию запоров (привычные запоры). Они возникают чаще всего с началом посещения ребенком детских учреждений, при смене привычной обстановки, например при переезде на новое место. Другой причиной возникновения привычных запоров может быть отказ от завтрака, утренней спешка, что способствует подавлению желудочно-толстокишечного рефлекса.

Таким образом, сознательное подавление позывов на дефекацию у детей любого возраста способствует развитию проктогенных или смешанных запоров.

Смешанные запоры могут возникать, когда на фоне проктогенных запоров возникают кологенные, или, наоборот, когда кологенные запоры впоследствии усложняются эвакуаторными запорами. При этом смешанные запоры чаще бывают субкомпенсированными.

В оценке деятельности дистального отдела толстой кишки в норме и патологии особое место имеют функциональные методы исследования. На современном этапе все чаще в клиническую практику внедряются различные тонометрические методы (сфинктерометрии, баллонометрии, манометрии, электромиографии и т. д.). Так, в отделении гастроэнтерологии и эндоскопических методов исследования НИКИ педиатрии проводится аноректальная манометрия с помощью аппарата «Polygraf» фирмы «Medtronic», при этом используются водно-перфузионные катетеры с радиальным расположением регистрационных каналов.

У детей, как и у взрослых, данное исследование позволяет оценить шесть важных показателей [5]:

- максимальное давление произвольного сжатия (функция внешнего анального сфинктера и лобково-прямокишечной мышцы);
- давление напряжения/сжатия;
- давление покоя/релаксации;
- подавление ответной реакции внутреннего анального сфинктера на растяжение прямой кишки (РАИР – ректоанальный ингибиторный рефлекс);
- сенсорный порог объема прямой кишки, отношение порога первой сенсации (способность ощущения небольших объемов ректального растяжения) к порогу терпимого максимального растяжения;
- динамика дефекации.

Благодаря данному исследованию можно оценить чувствительность прямой кишки к наполнению. Например, при проктогенных запорах очень часто наблюдается снижение чувствительности прямой кишки к наполнению. Это связано с тем, что у детей с функциональными запорами часто со временем повышается порог возбудимости рецепторов слизистой прямой кишки к наполнению. Более того, данная ситуация может быть связана с приобретенным или психогенным мегаректумом, когда в связи с привычными запорами меняется резервуарная функция прямой кишки. Мегаректум может также сопровождаться повышением порога РАИР, когда внутренний сфинктер расслабляется при большем, чем в норме, растяжении прямой кишки. Таким образом, замыкается порочный круг, усугубляя ситуацию.

Лечение запоров у детей должно быть комплексным. Медикаментозная терапия должна рассматриваться как вспомогательный, но не основной компонент терапевтических мероприятий.

Немедикаментозная терапия:

- Беседа с родителями.
- Диетотерапия (увеличение количества клетчатки и жидкости) – расчет необходимого количества пищевых волокон в день для детей старше 2 лет: возраст (в годах) + 5 г/день.

■ Высаживание детей 2–3 раза в день на горшок на 5–10 мин после приема пищи. Это касается детей, которые уже стабильно ходят на горшок. Детям старшего возраста необходимо напоминать о том, что надо сходить в туалет. Очень важно, чтобы этот процесс не вызывал у ребенка отрицательных эмоций. Так, для детей раннего возраста важно, чтобы горшок был удобным, теплым, ребенка нельзя подгонять и ругать его во время дефекации.

■ Массаж передней брюшной стенки и гимнастика. Важную роль в лечении запоров играет активный образ жизни ребенка. В ежедневную зарядку необходимо включать комплекс упражнений, направленных на нормализацию работы толстого кишечника.

Для лечения запора имеется широкий спектр терапевтических возможностей, из которых следует выбрать наиболее правильную с точки зрения безопасности лекарственного средства. В связи с этим препаратами выбора у детей являются осмотические слабительные (макрогол, лактулоза, лактитол)

Если где-то в течение двух недель немедикаментозная терапия оказывается неэффективной, подключают медикаментозную терапию. Чаще это происходит при субкомпенсированных запорах. Оданко в некоторых случаях и компенсированные запоры требуют назначения слабительных препаратов, что связано с невозможностью заставить ребенка есть продукты, содержащие большое количество клетчатки.

Достаточно сложной проблемой при лечении запоров у детей является выбор слабительного средства.

Терапия проктогенных и смешанных запоров должна включать в себя:

- смягчение каловых масс,
- облегчение эвакуации.

Первое достигается благодаря применению слабительных средств, которые классифицируются по механизму их действия [10]:

- увеличивающие объем кишечного содержимого (отруби, семена, синтетические вещества),
- вещества, размягчающие каловые массы (вазелиновое масло, жидкий парафин),
- раздражающие или контактные слабительные (антрахиноны, дифенолы, касторовое масло),
- осмотические слабительные (макрогол),
- слабоабсорбируемые ди- и полисахариды, имеющие свойства пребиотиков (лактолоза, лактитол имеют также осмотические свойства).

Таким образом, для лечения запора имеется широкий спектр терапевтических возможностей, из которых следует выбрать наиболее правильную с точки зрения безопасности лекарственного средства. В связи с этим препаратами выбора у детей являются осмотические слабительные (макрогол, лактулоза, лактитол).

Для облегчения акта дефекации, кроме смягчения каловых масс, необходимо облегчить и их эвакуацию.

В связи с этим детям с комбинированными (кологенные и проктогенные) или проктогенными запорами в комплексную терапию рекомендуется также включать свечи и микроклизмы. У детей первого года жизни с этой же целью можно применять также газоотводную трубку.

Более подробно хотелось бы остановиться на суппозиториях глицерол. Препарат выпускается в двух формах: для детей (содержит 0,75 г глицерина) и для взрослых (содержит 1,5 г глицерина). Суппозитории глицерол являются слабительным средством, смягчающим и смазывающим затвердевшие фекалии, раздражающим слизистую оболочку кишечника, облегчающим их прохождение по толстой кишке, стимулирующим моторику кишечника. При этом данный препарат способствует уменьшению болезненных ощущений при опорожнении кишечника, что происходит за счет способности глицерина размягчать каловые массы, усиливать поступательные движения кишечника для ускорения прохождения кала и окутывать слизистую оболочку выходного отдела прямой кишки. Его можно применять малышам начиная с трехмесячного возраста.

Во избежание ослабления физиологического процесса дефекации суппозитории не следует применять систематически или длительно – исключительно в случае необходимости в комплексе с осмотическими слабительными. Когда ребенок хочет, но не может совершить акт дефекации, для облегчения эвакуации, уменьшения дискомфорта и болезненности применяют суппозитории глицерол. Препарат применяют один раз в сутки. Периодическое применение данного препарата в комплексе с осмотическими слабительными помогает ребенку расслабиться и понять, что не всегда акт дефекации является болезненным и неприятным процессом, что, в свою очередь, способствует преодолению страха перед актом дефекации и повышению эффективности терапии проктогенных запоров у детей.



ЛИТЕРАТУРА

1. University of Michigan Medical Center. Idiopathic constipation and soiling in children. Ann Arbor (MI): University of Michigan Health System; 1997. 5: 4.
2. Баранов А.А., Климанская Е.В. Заболевания органов пищеварения у детей (тонкая и толстая кишка). М., 1999. 210 с.
3. Хавкин А.И., Жихарева Н.С., Рачкова Н.С. Хронические запоры у детей. *Лечащий врач*. 2003. 5 (42): 4.
4. Benninga M.A. Constipation and Faecal Incontinence in Childhood. Stockholm. Blackwell Pub., 1998. ISBN 0-632-04918-9.
5. Stendal C. Practical Guide to Gastrointestinal Function Testing. Amsterdam. Blackwell Pub. 1994. ISBN 90-9007144-X.
6. Румянцев В.Г. Практическая колопроктология. Запоры: тактика ведения пациента в поликлинике. www.proctolog.ru.
7. Paul E. Hyman, Peter J. Milla, Marc A. Benninga. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology*, 2006: 1519-1526.
8. Andrée Rasquin, Carlo Di Lorenzo, David Forbes, Ernesto Guiraldes, Jerrey S. Hyams, Annamaria Staiano, and Lyn S. Walker. Childhood functional gastrointestinal disorders: Child/Adolescent. *Gastroenterology*, 2006, 1517-1537.
9. Constipation in children and young people, NICE Clinical Guideline (May 2010).
10. Потапов А.С., Полякова С.И.. Возможности применения лактулозы в терапии хронического запора у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2003. (2) 2: 65-70.

РОТАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ:

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА И ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОГО РЕЛИЗ-АКТИВНОГО ПРЕПАРАТА

В статье представлен обзор литературы по особенностям иммунопатогенеза ротавирусной инфекции у детей, а также современные подходы к ее терапии с описанием клинического случая, иллюстрирующего эффективность применения комбинированного противовирусного релиз-активного препарата Эргоферон. Полученные в ходе экспериментального и клинического исследования Эргоферона и его активных компонентов данные подтверждаются собственным опытом применения и свидетельствуют о возможности широкого использования препарата в комплексной терапии ротавирусной инфекции у детей уже с 6-месячного возраста. Клиническая эффективность Эргоферона обусловлена трехкомпонентным составом – аффинно очищенные антитела к интерферону-гамма, к гистамину и к CD4 в релиз-активной форме – и уникальным механизмом действия, позволяющим влиять на ключевые звенья иммунопатогенеза – функциональное состояние CD4+T-клеток и синтез интерферонов. Противовирусное действие Эргоферона дополняется противовоспалительным и антигистаминным эффектами, что позволяет при ротавирусной инфекции обеспечить быстрое, уже на 2–3-й день терапии, купирование лихорадки, диспепсических расстройств, интоксикационных симптомов. Эргоферон эффективен при начале терапии даже со вторых суток, а его высокая безопасность позволяет минимизировать риск развития гиперстимуляции иммунной системы с последующей ее гипореактивностью.

Ключевые слова: ротавирус, ротавирусная инфекция, острый ротавирусный гастроэнтерит, острые кишечные инфекции, релиз-активность, Эргоферон

N.A. MALYSHEV, MD, Prof., Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, MH RF

O.A. SAFONOVA, Infectious Diseases Clinical Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department

ROTAVIRUS INFECTION IN CHILDREN: THE SPECIFIC IMMUNE RESPONSE AND EXPERIENCE WITH THE NEW RELEASE ACTIVE MEDICINE

The article is a review of literature on the specific immunopathogenesis of rotavirus infection in children, as well as current treatment approaches. A clinical case is described demonstrating the effectiveness of the combined antiviral, release active drug Ergoferon. The results obtained in the course of the experimental and clinical studies of Ergoferon and its active components are confirmed by own experience and indicate the possibility of widespread use of the drug in the treatment of rotavirus infection in children as young as 6 months. The clinical efficacy of Ergoferon is explained by its three-component composition - affinity purified antibodies to interferon-gamma, histamine and CD4 in release active form, and a unique mechanism of action that affects the key immunopathogenetic links: the functional condition of CD4+T cells and the interferon synthesis. The antiviral activity of Ergoferon is supplemented by anti-inflammatory and antihistamine effects, thus ensuring a rapid relief of fever, dyspepsia and intoxication associated with rotavirus infection as early as on the 2nd-3rd day of therapy. Ergoferon is effective even if the therapy is started on the second day, while its high safety minimizes the risk of hyperstimulation of the immune system with its subsequent hyporesponsiveness.

Keywords: rotavirus, rotavirus infection, acute rotavirus gastroenteritis, acute intestinal infections, release activity, Ergoferon

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

По последней экспертной оценке глобального бремени заболеваний за 2013 г., диарея по-прежнему остается весомой причиной смерти в детской популяции, входя в пятерку в возрасте до 5 лет и вызывая более 38 тыс. смертей у детей от 5 до 9 лет, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода [1]. В последние годы наблюдается тенденция значительного снижения бактериальной этиологии острых кишечных инфекций (ОКИ) на фоне роста частоты их вирусного генеза с сохранением стабильно высокого уровня заболеваемости данной патологией [2]. Весомый вклад вносит ротавирусная инфекция, которая является значимой причиной ассоциированных с диареей смертей у детей младше 5 лет [3, 4]. Кроме того, ротавирусная инфекция – распространенная причина

диареи, требующей госпитализации, даже в странах с низкой смертностью детства [3]. Согласно данным популяционных исследований, доля ротавирусных гастроэнтеритов у детей до 5 лет в странах Западной Европы максимальна в Норвегии и Швеции, составляя 63,5 и 52% соответственно, и минимальна в Греции, где их выявляется до 25,3%. Довольно большая часть таких пациентов госпитализируется – от 7 до 81% в зависимости от страны [5].

В РФ ротавирусная инфекция составляет 36% случаев всех ОКИ и остается главной причиной дегидратирующих диарей у детей [2, 6]. В отечественном исследовании 2010–2012 гг. с участием более 300 детей по данным полимеразной цепной реакции (ПЦР) установлено, что вирусная этиология ОКИ с диареей встречается более чем в 77% случаев. В группе детей до 3 лет доля вирусных диарей составила 45% при их ротавирусном генезе более

чем у 40% детей, а в возрасте до 6 лет – 56% случаев. Результаты данного исследования также свидетельствуют о том, что более чем в 80% случаев наблюдается средняя степень тяжести вирусных гастроэнтеритов, а их преобладающее осложнение – дегидратация 1–2-й степени [7].

РОТАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И ОСОБЕННОСТИ ИММУНОПАТОГЕНЕЗА У ДЕТЕЙ

Ротавирус – РНК-вирус семейства *Reoviridae*, которым впервые в возрасте до 5 лет заражается почти каждый ребенок в мире. Существует пять видов данного вируса, называемых группами А, В, С, D и Е. Ротавирус А наиболее распространен и вызывает более чем 90% инфекций у людей [8]. Несколько его серотипов, вызывающих заболевание у людей, были идентифицированы и стали основой для разработки вакцин. Однако в последнее время в группе ротавирусов возросла этиологическая значимость серогруппы С, что, по мнению ряда ученых, может быть связано с распространением вирусных агентов из Китая, тогда как вакцина направлена на серогруппу А [2].

Ротавирус чрезвычайно устойчив во внешней среде. Иммуитет развивается при каждой перенесенной инфекции, поэтому последующие эпизоды инфицирования ротавирусом протекают менее выражено клинически и взрослые люди поражаются значительно реже. Ротавирус размножается в зрелых эпителиальных клетках на кончиках ворсинок тонкого кишечника и передается фекально-оральным путем. Клинически ротавирусная инфекция чаще ограничена местными кишечными симптомами и приводит к водянистой диарее, рвоте, лихорадке, которая у трети детей достигает фебрильных значений. Наиболее тяжелое течение с выраженной дегидратацией чаще отмечается среди детей младшего возраста [6, 9]. Помимо поражений кишечника, ротавирусная инфекция также способна оказывать и системное действие – вирусемия может быть легко обнаружена после первичного инфицирования [10]. Соответственно, ротавирусная инфекция сопровождается местным и системным иммунным ответом.

Иммунопатогенез ротавирусной инфекции до конца не изучен [6]. Известно, что первую линию защиты от ротавирусной инфекции в кишечнике представляет фактор гуморального иммунитета мукозальный иммуноглобулин А (IgA) наряду с факторами клеточного иммунитета – Т-клетками CD4+ и CD8+ [10]. Стоит отметить, что Т-лимфоциты – центральные клетки, участвующие в реализации реакций адаптивного иммунного ответа. А среди субпопуляций Т-лимфоцитов CD4+-Т-хелперы (Th) являются ключевыми, поскольку контролируют запуск как клеточно-, так и антитело-опосредованного (гуморального) адаптивного иммунного ответа [11].

Установлено, что и CD4+-Т-клетки, и антиротавирусные антитела играют ключевую роль в элиминации ротавируса из организма, однако Т-клетки опосредуют данный эффект быстрее [10]. Причем, согласно результатам недавно опубликованного исследования, доля участвующих в противовирусном ответе Т-клеток, включая CD4+,

достоверно снижается у детей с ротавирусным энтеритом, что приводит к дисбалансу Т-хелперного ответа и, соответственно, нарушению выработки цитокинов [12].

На сегодняшний день существует понимание значимости CD4+-Т-клеток не только при первичном инфицировании ротавирусом, но и при повторной инфекции, и при вакцинации [13–15]. Установленным фактом, помогающим понять, почему дети только частично защищены после перенесенной ротавирусной инфекции или вакцинации, стали результаты изучения содержания вирус-специфических CD4+-Т-клеток, секретирующих интерферон-гамма (ИФН-гамма). Показано, что в отличие от взрослых дети с ротавирусной диареей имеют их крайне низкий уровень [14]. А циркулирующие ротавирус-специфические CD4+-Т-клетки имеют относительно слабый функциональный профиль, характеризующийся в т. ч. и снижением продукции ИФН-гамма [15].

Универсальная ранняя реакция врожденного иммунитета в ответ на вирусную инфекцию – выработка интерферонов (ИФН). Система ИФН с помощью всех 3 типов ИФН обеспечивает синергичный ответ на ротавирусную инфекцию [10]. ИФН-гамма – один из основных продуктов Th1-CD4+клеток. К биологическим эффектам ИФН-гамма относятся потенцирование активности системы ИФН I типа (ИФН-альфа/бета), поляризация клеточного иммунного ответа в направлении Th1, активация внутриклеточных противовирусных механизмов. Значимый результат активности ИФН-гамма – вызываемое им состояние противовирусной защиты, включая подавление синтеза белка и разрушение РНК-вируса [16]. *In vitro* установлено наличие противоротавирусного действия ИФН-гамма, продемонстрирована его роль в ограничении кишечных и внекишечных поражений, вызываемых рядом штаммов ротавируса [8, 17]. Также существуют экспериментальные доказательства того, что ИФН-гамма – единственный цитокин в стимулированных CD4+-Т-клетках иммунизированных животных, который ингибировал репликацию ротавируса [18].

Ротавирус чрезвычайно устойчив во внешней среде. Иммуитет развивается при каждой перенесенной инфекции, поэтому последующие эпизоды инфицирования ротавирусом протекают менее выражено клинически и взрослые люди поражаются значительно реже

В различных исследованиях было показано, что уровень ИФН-гамма повышен у инфицированных ротавирусом детей [8, 19]. Причем у детей с наличием рвоты выявлены статистически достоверно ($p < 0,05$) более низкие уровни ИФН-гамма, чем без рвоты, что свидетельствует о клинической и прогностической значимости уровня ИФН-гамма при ротавирусной инфекции [19]. Известно, что экспрессию ИФН стимулирует сигнальный каскад в ответ на внедрение РНК-ротавируса в клетку. Однако в последние годы появились данные о возникновении у ряда штаммов ротавируса способности «усколь-

затягивать» от действия иммунной системы, что, как правило, характеризуется низким уровнем экспрессии ИФН и, соответственно, подавлением создания противовирусного состояния в клетке [17].

Таким образом, в иммунопатогенезе ротавирусной инфекции у детей доказана высокая значимость CD4⁺-Т-клеток и ИФН-гамма для обеспечения полноценного иммунного ответа при ротавирусной инфекции.

РОТАВИРУС: РЕКОМЕНДАЦИИ ВОЗ И ОСОБЕННОСТИ РУТИННОЙ ПРАКТИКИ

Очевидно, что подходы к профилактике и терапии ротавирусной инфекции должны базироваться исключительно на данных доказательной медицины. На сегодняшний день в отношении ротавирусной инфекции существуют две ключевые стратегии с использованием вмешательств с доказанной эффективностью и рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ).

Во-первых, профилактическое применение ротавирусных вакцин. Ротавирусная инфекция ежегодно вызывала более полумиллиона смертей среди детей младше 5 лет и более 2 млн случаев госпитализации в год до введения вакцинации [20]. В настоящее время в мире существуют две лицензированные ротавирусные вакцины – одновалентная (RV1; Rotarix, GlaxoSmithKline Biologicals) и пентавалентная (RV5; RotaTeq, Merck & Co., Inc.). А также к использованию только в Китае разрешена ротавирусная вакцина, разработанная в Институте биомедицинских продуктов Ланьчжоу [3].

Во-вторых, при развернутой клинической картине ротавирусной инфекции чрезвычайно важно соблюдение рекомендаций ВОЗ по использованию пероральных регидратационных солевых растворов и/или домашнему выпаиванию.

Терапевтические вмешательства при ротавирусной инфекции включают диетотерапию: ограничение лактозы, оральную регидратацию, противовирусные препараты, энтеросорбенты, пробиотики и симптоматическую терапию

Однако с учетом нежелательных эффектов вакцинации, включая случаи инвагинации кишечника у детей раннего возраста, отсутствие охвата прививками детской популяции в должном объеме, особенности реакции иммунной системы ребенка на ротавирус и объективную недоступность верификации вирусных диарей в практической деятельности педиатра, проблема терапии ротавирусной инфекции по-прежнему остается чрезвычайно актуальной.

Терапевтические вмешательства при ротавирусной инфекции включают диетотерапию: ограничение лактозы, оральную регидратацию, противовирусные препараты, энтеросорбенты, пробиотики и симптоматическую терапию.

В сложившейся ситуации отсутствия специфической этиотропной терапии при ротавирусной инфекции наи-

более значимым становится поиск лекарственного препарата, способного оказывать регулирующее действие для обеспечения полноценного противовирусного ответа без риска истощения иммунной системы, модулируя иммунный ответ в соответствии с текущими потребностями организма. В первую очередь, исходя из иммунопатогенетических особенностей ротавирусной инфекции у детей, необходимо использование лекарственного средства для оптимизации взаимодействия нативных ИФН с собственными рецепторами, повышения уровня синтеза ИФН в ответ на вирусную агрессию, а также активации функциональных способностей CD4⁺-Т-клеток.

С учетом вышеизложенного перспективным представляется использование нового комбинированного лекарственного препарата Эргоферон.

ЭРГОФЕРОН В ТЕРАПИИ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ: ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ЭФФЕКТИВНОСТИ

Активные действующие вещества Эргоферона – аффинно очищенные антитела к ИФН-гамма, к гистамину и к CD4 в релиз-активной форме. Согласно действующей инструкции, одно из показаний к применению Эргоферона – профилактика и лечение ОКИ вирусной этиологии, включая ротавирусную.

Эргоферон влияет на функциональную активность взаимодействия ИФН-гамма, гистамина и CD4 с их рецепторами, оказывает регулирующее действие на молекулы-мишени (ИФН-гамма, ИФН-альфа, Т-хелперы, макрофаги, рецепторы к ИФН-гамма, рецепторы к гистамину, CD4-корцептор). Именно эта способность препарата обеспечивает комбинированный противовирусный, противовоспалительный и антигистаминный лечебный эффект.

В ходе экспериментальных исследований установлено, что мощное противовирусное действие Эргоферона достигается благодаря сочетанию воздействия на неспецифические и специфические звенья иммунитета с помощью релиз-активных антител к ИФН-гамма и CD4 [21]. Эргоферон влияет и на продукцию, и на рецепцию ИФН, что повышает эффективность работы системы ИФН. Стоит заметить, что регулирующее действие релиз-активных антител к CD4 приводит к повышению функциональной активности CD4-лимфоцитов и нормализации иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, что также значимо с учетом данных об иммунопатогенезе ротавирусной инфекции у детей.

Влияние на систему ИФН в сочетании с активацией процессов распознавания вирусов системой CD4-клеток обеспечивает синергию в реализации их противовирусных эффектов и развитие полноценного противовирусного состояния в клетке.

Помимо повышения вирус-индуцированной продукции ИФН-гамма и ИФН-альфа/бета и сопряженных с ними интерлейкинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10 и др.), улучшения взаимодействия ИФН с его рецептором, важным преимуществом Эргоферона при ротавирусной инфекции, достигаемым благодаря входящим в его состав релиз-активным антителам к ИФН-гамма, представляется наличие способности восстанавливать баланс Th1/Th2-активностей

иммунного ответа. А также повышение продукции защитных антител – IgG и IgA, в т. ч. секреторного sIgA, который усиливает местный, мукозальный, иммунитет.

В экспериментальных и клинических исследованиях доказана эффективность и Эргоферона, и его компонентов в отношении ротавирусной инфекции [22–26]. Эффективность Эргоферона в отношении ротавирусной инфекции доказана, например, в ходе плацебо-контролируемых исследований, проведенных в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии ФМБА» под руководством профессора М.Р. Хаитова (данные готовятся к публикации). Установлено, что Эргоферон демонстрирует достоверно превышающую контроль противовирусную активность в отношении кишечного ротавируса группы А, проявляющуюся снижением вирусной нагрузки в культуре клеток млекопитающих (МА-104).

В ходе экспериментальных исследований установлено, что мощное противовирусное действие Эргоферона достигается благодаря сочетанию воздействия на неспецифические и специфические звенья иммунитета с помощью релиз-активных антител к ИФН-гамма и CD4. Эргоферон влияет и на продукцию, и на рецепцию ИФН, что повышает эффективность работы системы ИФН

А противовирусная эффективность при ротавирусной инфекции у детей такого компонента Эргоферона, как релиз-активные антитела к ИФН-гамма, ранее широко изучена и доказана в ходе клинических исследований, включая «эталонные» по своему дизайну с точки зрения доказательной медицины многоцентровые рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые (рис.) [22–23].

Например, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у детей в возрасте от 2 до 3 лет со среднетяжелой формой ротавирусного гастроэнтерита, проведенном в г. Краснодаре с участием 53 детей, была показана клиническая эффективность препарата, проявившаяся уже к концу первых суток терапии в виде уменьшения частоты стула, а также положительном влиянии на длительность и выраженность рвоты, диареи, метеоризма, болевого синдрома, лихорадки, других проявлений токсикоза и катаральных явлений в респираторном тракте в течение 5-дневного курса терапии. Авторами отмечено, что достигнутые клинические эффекты во многом связаны с элиминацией ротавируса из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – у 90% детей на 5-е сутки лечения прекращалось вирусовыделение, тогда как в копрофильtrate пациентов, получавших плацебо, антиген ротавируса определялся у 40% пациентов [22].

Полученные данные были подтверждены и в других исследованиях эффективности и безопасности релиз-активных антител к ИФН-гамма при ротавирусной инфекции [23–26]. Так, например, в рандомизированном исследовании, выполненном с участием 82 детей в возрасте до 12 мес. в г. Красноярске, показано, что терапевтическая эффективность 7-дневного курса препарата релиз-актив-

ных антител к ИФН-гамма при ротавирусной инфекции проявлялась в достоверном уменьшении выраженности и более быстром купировании лихорадки, рвоты и диарейного синдрома. У детей, получавших данный препарат, наблюдалось более быстрое восстановление функции ЖКТ, отсутствовало вирусовыделение и значительно реже развивались постинфекционные нарушения [24].

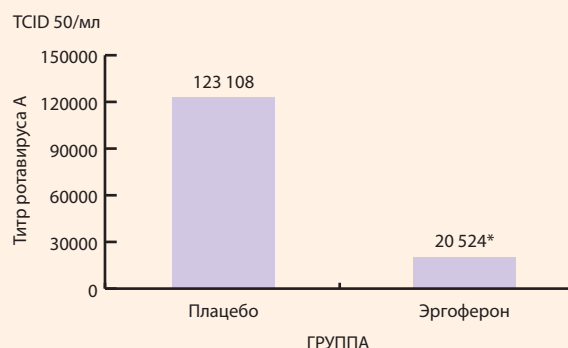
Помимо противовирусного действия, Эргоферон обладает дополнительной лечебной активностью: оказывает противовоспалительное и антигистаминное действие. Противовоспалительная активность Эргоферона обеспечивается результатами влияния релиз-активных антител к гистамину на гистамин-зависимые реакции, являющиеся компонентом воспалительного процесса, и релиз-активных антител к CD4 на цитокиновую сеть и регуляцию баланса продукции про- и противовоспалительных цитокинов [21, 27].

Таким образом, трехкомпонентный состав Эргоферона позволяет воздействовать на различные механизмы инфекционно-воспалительного процесса и формировать адекватный противовирусный ответ широкого спектра, включая ротавирусную инфекцию. Стоит отметить, что особенности фармакологического действия Эргоферона обуславливают единую лечебную схему, не зависящую от возраста пациента.

В ходе экспериментальных и клинических исследований пациента доказано, что уникальный механизм действия Эргоферона обеспечивает высокие показатели фармакологической безопасности: его активные компоненты модифицируют функции молекул-мишеней, без гиперстимуляции и развития гипореактивности организма. Благодаря высокому профилю безопасности, в РФ Эргоферон разрешен к применению у детей с 6 мес.

В нашей клинике накоплен достаточно большой позитивный опыт применения Эргоферона в терапии ротавирусной инфекции. В качестве его иллюстрации далее приведен один из клинических случаев.

Рисунок. Противовирусная активность Эргоферона в отношении ротавируса группы А



* Отличие от плацебо достоверно, $p < 0,05$

Эффективность Эргоферона в отношении ротавирусной инфекции доказана в ходе плацебо-контролируемых исследований, проведенных в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии ФМБА» под руководством профессора М.Р. Хаитова. Установлено, что Эргоферон демонстрирует достоверную по сравнению с плацебо-контролем противовирусную активность в отношении кишечного ротавируса группы А, проявляющуюся снижением вирусной нагрузки (титра вируса) в культуре клеток млекопитающих (МА-104).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭРГОФЕРОНА ПРИ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Пациент Т., 2 года и 3 месяца.

Жалобы. Поступил в инфекционное отделение ЦКБ №1 с жалобами на выраженную тошноту, двукратную рвоту съеденной пищей и частый жидкий стул (трехкратно) в течение последних суток, умеренную боль, вздутие и урчание в животе, вялость, снижение аппетита, снижение подвижности, повышение температуры до 38 °С, затрудненное носовое дыхание.

Anamnesis morbi. Болен 2-й день. Заболел остро. Вчера во второй половине дня после посещения детского развлекательного центра появились тошнота, жидкий стул, снижение аппетита, повышение температуры до 38 °С. Родители давали двукратно диоктаэдрический смектит (Смекта) и парацетамол на ночь. Эффекта от проводимого лечения не наблюдалось. Ночью появилась рвота, участился стул, ребенок стал жаловаться на боль в животе, нарастали симптомы интоксикации – снизилась подвижность, ребенок стал вялым. Последнее мочеиспускание – 6 ч назад. Обратились в скорую помощь. Госпитализирован в инфекционное отделение ЦКБ №1.

Anamnesis vitae. Родился в срок, без осложнений. Преморбидный фон неотягощен. Прививки по возрасту. Последнее взвешивание – 1 мес. назад, на профилактическом приеме в районной поликлинике. Вес 12,0 кг.

При осмотре: состояние средней степени тяжести, ребенок вялый, адинамичный. Носовое дыхание затруднено, отмечается заложенность носа, отделяемого нет, слизистая оболочка зева умеренно гиперемирована. Видимые кожные покровы чистые, бледные, с сероватым оттенком. Слизистые оболочки полости рта и нижнего века бледные. Язык бледно-розовый, у корня обложен серо-белым налетом.

Эластичность кожи и тургор снижены, кисти и стопы холодные. Температура тела в аксиллярной впадине 37,6 °С. Рост 85,2 см. Вес 11,3 кг.

Помимо противовирусного действия, Эргоферон обладает дополнительной лечебной активностью: оказывает противовоспалительное и антигистаминное действие

Регионарные подкожные лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание ритмичное, везикулярное (пузырьное), хрипов нет. ЧДД – 26 в мин. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, шумов в области сердца нет, ЧСС – 120 в мин, АД 100/60 мм рт. ст. Живот вздут, болезненный в эпигастрии и параумбиликальной области. Аускультативно над всей поверхностью живота выслушивается урчание и переливание. Печень у края реберной дуги по среднеключичной линии справа, край закруглен, безболезненный. Периферических отеков нет.

Общий анализ крови: эритроциты – $4,46 \times 10^{12}/л$, Нв – 107 г/л, лейкоциты – $3,4 \times 10^9/л$, палочкоядерные – 4%,

сегментоядерные – 45%, лимфоциты – 25%, моноциты – 26%, СОЭ – 19 мм/ч.

Общий анализ мочи: прозрачность полная, плотность – 1 009, реакция кислая, лейкоциты от 0 до 2, слизь «+»

ПЦР: результат положительный – в кале обнаружена РНК Rotavirus A.

Диагноз: ротавирусная инфекция: острый гастроэнтерит средней степени тяжести, эксикоз 1-й степени, острый катаральный ринофарингит, ОДН 1.

Данный диагноз поставлен на основании типичной клинико-эпидемиологической картины, подтвержденной результатами ПЦР.

Ротавирусная инфекция является контагиозной, передающейся фекально-оральным путем, что могло произойти при посещении ребенком детского развлекательного учреждения. Клинически для ротавирусной инфекции характерно острое начало с повышением температуры более 37,5 °С, появлением рвоты, диареи и нарастанием явлений эксикоза, наличием симптомов интоксикации (вялость, снижение аппетита, адинамия). Также характерно поражение слизистых оболочек носа и зева. Описанные симптомы наблюдались у данного пациента, что и позволило заподозрить ротавирусный гастроэнтерит.

В ходе сбора анамнеза и физикального обследования также получены дополнительные данные, соответствующие эксикозу 1-й степени – потеря массы тела 6–7%, снижение эластичности кожи и тургора тканей, бледность кожных покровов с сероватым оттенком, похолодание конечностей, тахикардия, приглушение сердечных тонов, урежение мочеиспусканий.

Проведенное лабораторное обследование окончательно подтвердило предварительный диагноз.

Данному пациенту была назначена терапия, включавшая следующее:

1. Санацию носовых ходов.
2. Дробное питье регидрона до 0,5 л/сут.
3. Эргоферон по схеме: 1-й день лечения 8 таблеток (1 таблетка каждые 30 мин в течение первых 2 ч, затем по 1 таблетке 3 раза в день с равными интервалами), начиная со 2-го дня до 7-го дня по 1 таблетке 3 раза в день. Растворять таблетку в небольшом количестве (1 столовая ложка) кипяченой воды комнатной температуры.
4. Мезим по ½ таблетки 3 раза в день.
5. Глюконат кальция по ½ таблетки 3 раза в день.
6. Sol. Analgini 0,2 + Dimedroli 0,2 внутримышечно (при повышении температуры тела выше 38,5 °С).

На фоне приема Эргоферона уже к утру второго дня терапии отмечена нормализация температуры тела – 36,4 °С (вечером она составила 36,6 °С) с сохранением нормальных значений до конца периода наблюдения. На 2-й день лечения, несмотря на сохранение общего среднетяжелого состояния, незначительной боли в животе и урчания, появилась тенденция к стабилизации витальных функций – ЧСС составляла 112 в минуту, уменьшились интоксикационные симптомы, перестали беспокоить тошнота и рвота, уменьшилась частота стула до 2 раз в сутки, он стал кашицеобразным.



Эргоферон

**Современный противовирусный препарат
с противовоспалительным и антигистаминным
действием для комплексного лечения ОРВИ и гриппа**

-  Обоснованный выбор для стартовой терапии ОРВИ и гриппа
-  Лечение на любой стадии заболевания
-  Сочетается со всеми средствами для лечения ОРВИ и гриппа
-  Разрешен с 6 месяцев



Рег. № 007362/10
информация для специалистов



ООО «НПФ «Материа Медика Холдинг»

Тел./факс: (495) 276-15-71

Россия, 127473, Москва, 3-й Самотечный пер., д. 9

www.materiamedica.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

К третьему дню лечения состояние пациента оценивалось как удовлетворительное, жалоб не было, показатели со стороны органов дыхания и кровообращения соответствовали возрастной норме, нормализовался стул – он был однократным, оформленным, купирован эскиоз. Параметры общего анализа крови также свидетельствовали о реконвалесценции: эритроциты – $5,6 \times 10^{12}/л$, Нв – 126 г/л, лейкоциты – $6,5 \times 10^9/л$, палочкоядерные – 4%, сегментоядерные – 50%, лимфоциты – 37%, моноциты – 9%, СОЭ – 7 мм/ч.

При проведении контрольного анализа кала на ротавирусную РНК с помощью ПЦР на 7-е сутки терапии получен отрицательный результат, что также стало свидетельством клинического выздоровления пациента.

Стоит заметить, что нежелательных явлений при приеме Эргоферона выявлено не было.

ВЫВОДЫ

Таким образом, наши наблюдения подтверждают полученные ранее данные об эффективности и безопасности

применения Эргоферона при ротавирусной инфекции. Накопленный опыт его применения позволяет рекомендовать Эргоферон к широкому использованию в комплексной терапии ротавирусной инфекции у детей начиная уже с 6 мес. Активные компоненты Эргоферона позволяют формировать эффективное противовирусное состояние в клетке, способствуя быстрой нормализации клинической симптоматики ротавирусного гастроэнтерита, включая диспепсические явления, симптомы интоксикации и сопутствующие внекишечные проявления со стороны верхних дыхательных путей. Клинические результаты применения Эргоферона при ротавирусной инфекции обусловлены в первую очередь его противовирусной активностью, которая помимо влияния на продукцию и рецепцию ИФН, что повышает эффективность работы системы ИФН, усилена за счет воздействия на систему распознавания вирусов (система CD4+-клеток). Стоит отметить, что Эргоферон эффективен даже при начале на 2-е сутки заболевания, а его высокая безопасность позволяет минимизировать риск развития гиперстимуляции иммунной системы с последующей ее гипореактивностью.



ЛИТЕРАТУРА

- Global Burden of Disease Pediatrics Collaboration. Global and National Burden of Diseases and Injuries Among Children and Adolescents Between 1990 and 2013: Findings From the Global Burden of Disease 2013 Study. *JAMA Pediatr*. 2016. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.4276.
- Горелов А.В. Интерферонотерапия при острых кишечных инфекциях у детей (Актуальные вопросы интерферонотерапии в случае инфекционной патологии у детей). *Эффективная фармакотерапия*, 2015, 3: 49-50.
- Soares-Weiser K, Maclehose H, Bergman H, Ben-Aharon I, Nagpal S, Goldberg E. et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 11: CD008521.
- Das JK, Bhutta ZA. Global challenges in acute diarrhea. *Curr Opin Gastroenterol*, 2016, 32(1): 18-23.
- Ogilvie I, Khoury H, Goetghebuer MM, El Khoury AC, Giaquinto C. Burden of community-acquired and nosocomial rotavirus gastroenteritis in the pediatric population of Western Europe: a scoping review. *BMC Infectious Diseases*, 2012, 12: 62. doi:10.1186/1471-2334-12-62.
- Маянский Н.А., Маянский А.Н., Куличенко Т.В. Ротавирусная инфекция: эпидемиология, патология, вакцинопрофилактика. *Вестник РАМН*, 2015, 1: 47-55.
- Лукьянова А.М., Бехтерева М.К., Птичникова Н.Н. Клинико-эпидемиологическая характеристика вирусных диарей у детей. *Журнал инфектологии*, 2014, 6(1): 60-66.
- Cho H, Kelsall BL. The role of type I interferons in intestinal infection, homeostasis, and inflammation. *Immunol Rev*, 2014, 260(1): 145-167.
- Feng N, Kim B, Fenaux M, Nguyen H, Vo P, Omary MB et al. Role of Interferon in Homologous and Heterologous Rotavirus Infection in the Intestines and Extraintestinal Organs of Suckling Mice. *J Virol*, 2008, 82(15): 7578-7590.
- Blutt SE, Conner ME. The Gastrointestinal Frontier: IgA and Viruses. *Frontiers in immunology*, 2013, 4: 402.
- Swain SL, McKinstry KK, Strutt TM. Expanding roles for CD4+ T cells in immunity to viruses. *Nature reviews Immunology*, 2012, 12(2): 136-148.
- Dong H, Qu S, Chen X, Zhu H, Tai X, Pan J. Changes in the cytokine expression of peripheral Treg and Th17 cells in children with rotavirus enteritis. *Exp Ther Med*, 2015, 10(2): 679-682.
- Kim B., Feng N, Narváez CF, HeX-S, Eo SK, Lim CW et al. The Influence of CD4+ CD25+ Foxp3+ Regulatory T Cells on the Immune Response to Rotavirus Infection. *Vaccine*, 2008, 26(44): 5601-5611.
- Jaimes MC, Rojas OL, González AM, Cajiao I, Charpilienne A, Pothier P, et al. Frequencies of virus-specific CD4(+) and CD8(+) T lymphocytes secreting gamma interferon after acute natural rotavirus infection in children and adults. *J Virol*, 2002, 76(10): 4741-9.
- Parra M, Herrera D, Jácome MF, Mesa MC, Rodríguez LS, Guzmán C, et al. Circulating rotavirus-specific T cells have a poor functional profile. *Virology*, 2014, 468-470: 340-50.
- Луцкий А.А., Жирков А.А., Лобзин Д.Ю., Пао М., Алексеева Л.А., Мейер М. и др. Интерферон-γ: биологическая функция и значение для диагностики клеточного иммунного ответа. *Журнал инфектологии*, 2015, 7(4): 10-22.
- Arnold MM, Sen A, Greenberg HB, Patton JT. The Battle between Rotavirus and Its Host for Control of the Interferon Signaling Pathway. *PLoS Pathog*, 2013, 9(1): e1003064.
- McNeal MM, Stone SC, Basu M, Clements JD, Choi AH, Ward RL. IFN-gamma is the only anti-rotavirus cytokine found after in vitro stimulation of memory CD4+ T cells from mice immunized with a chimeric VP6 protein. *Viral Immunol*, 2007, 20(4): 571-84.
- Jiang B, Snipes-Magaldi L, Dennehy P, Keyserling H, Holman RC, Bresee J et al. Cytokines as mediators for or effectors against rotavirus disease in children. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2003, 10(6): 995-1001.
- Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, Steele AD, Duque J, Parashar UD. 2008 Estimate of world-wide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2012, 12: 136-4110.
- Дмитриев А.Н. Релиз-активные лекарственные препараты – новое направление в лечении острых респираторных вирусных инфекций (обзор литературы). *Практическая медицина*, 2014, 7(83): 14-20.
- Тхакушинова Н.Х., Соболева Н.Г. Современные возможности эффективного лечения ротавирусной инфекции у детей раннего возраста (результаты двойного слепого плацебоконтролируемого исследования лечебной эффективности анаферона детского). *Педиатрия*, 2012, 91(1): 63-67.
- Горелов А.В., Плоскирева А.А., Тхакушинова Н.Х. Клинико-вирусологическая оценка эффективности индуктора интерферона, содержащего антитела к гамма-интерферону в релиз-активной форме, в терапии острых вирусных кишечных инфекций. *Инфекционные болезни*, 2012, 10(3): 56-62.
- Мартынова Г.П., Соловьева И.А., Кузнецова Н.Ф., Дорошенко Л.Г., Комарова Б.Л., Щеголева Ю.Е. и др. Ротавирусная инфекция: клинико-эпидемиологические особенности, опыт применения препарата Анаферон детский в комплексной терапии детей первого года жизни. *Практическая медицина*, 2015, 7(92): 138-144.
- Калугина Т.В., Аверьянов О.Ю., Малавина Т.Е. Оценка клинической и санационной эффективности препарата «Анаферон детский» при назначении его в комплексной терапии у детей первого полугодия жизни с ротавирусным гастроэнтеритом. *Поликлиника*, 2012, 6: 1-2.
- Николаева И.В. Опыт применения Анаферона детского в лечении ОРВИ с гастроинтестинальным синдромом и вирусных диарей у детей. Обзор литературы. Эффективная фармакотерапия. *Педиатрия*, 2013, 1: 8-12.
- Павлова Е.Б. Эффективная стратегия лечения ОРВИ: противовоспалительное действие нового противовирусного препарата. *Internal Medicine. Clinical SleepMedicine (Доктор.Ру)*, 2014, 9(97): 20-24.

УНИКАЛЬНЫЕ ПЕРЕВОДНЫЕ ИЗДАНИЯ НА РУССКОМ ЯЗЫКЕ



Единственный
в России официальный
перевод Европейской
Фармакопеи

ЕВРОПЕЙСКАЯ ФАРМАКОПЕЯ

издание 8
в ЧЕТЫРЕХ ТОМАХ

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

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



The Merck Manual РУКОВОДСТВО ПО МЕДИЦИНЕ

ДЕВЯТНАДЦАТОЕ ИЗДАНИЕ

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

ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАТЬИ

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

Впервые!

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



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

С НАМИ ВЫ УСПЕШНЕЕ!

www.remedium.ru

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

ОСТРАЯ ДИАРЕЯ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ: ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

В статье представлены основные аспекты дифференциальной диагностики и терапии при диарейном синдроме. Рассмотрены основные компоненты терапии и показания к назначению антибактериальных препаратов при острых кишечных инфекциях. Представлены данные проведенных исследований, подтверждающие эффективность и безопасность нифуроксазида.

Ключевые слова: диарея, нитрофураны, нифуроксазид, острая кишечная инфекция, сальмонеллез, эшерихиоз.

T.A. RUZHENTSOVA, PhD in medicine, A.A. PLOSKIREVA, PhD in medicine, A.V. GORELOV, MD, Prof.
Central research Institute of epidemiology, Federal Supervision Service for Consumer Rights Protection and People's Welfare
ACUTE DIARRHEA OF BACTERIAL ETIOLOGY: DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND TREATMENT

The article tells about the main aspects of differential diagnosis and therapy for diarrheal syndrome. The main components of treatment and indications for antimicrobials in acute intestinal infections are considered. Results of the studies confirm efficacy and safety of nifuroxazide.

Keywords: diarrhea, nitrofurans, nifuroxazide, acute intestinal infection, salmonellosis, colibacillosis.

По данным Всемирной Организации Здравоохранения, ежегодно в мире регистрируется около 2 млрд случаев диарейных заболеваний. Острые кишечные инфекции (ОКИ) остаются на 2-м месте среди основных причин летальных исходов у детей в возрасте до 5 лет [1]. Несвоевременное начало адекватной терапии многократно повышает риск затяжного течения и развития осложнений, которые нередко определяют исход основного заболевания [2]. В проведенных исследованиях была показана вероятность формирования хронической патологии органов желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы, гепатобилиарной системы, а также сердечно-сосудистых, неврологических и психосоматических нарушений вследствие перенесенной ОКИ [2, 3]. Сроки коррекции выявляемой симптоматики непосредственно определяют общую продолжительность заболевания, степень тяжести и риска неблагоприятных последствий.

Для правильного выбора схемы лечения на первом этапе после осмотра пациента необходимо определить предположительную этиологию диареи. Терапия в большинстве случаев должна быть начата эмпирически до получения результатов бактериологического, иммуноферментного или молекулярно-генетического анализа кала и других обследований, необходимых для уточнения диагноза.

При выборе препаратов следует ориентироваться на предварительный диагноз, эпидемиологический анамнез, а также учитывать сведения о свойствах возбудителей, циркулирующих в данной местности в настоящее время.

Об инфекционной причине диареи свидетельствует острое начало заболевания с развитием характерных сопутствующих симптомов в течение 1–2 сут.: тошноты и

рвоты, повышения температуры тела, болей в животе. Выраженность их может быть различной. Она зависит как от особенностей и количества возбудителей, так и от ответа организма пациента, который обусловлен возрастом, состоянием иммунной системы, сопутствующей патологией и проводимой базисной терапией.

Более половины случаев ОКИ в настоящее время обусловлено вирусами, бактериальную флору обнаруживают в 20–25% [4]. Среди вирусных агентов чаще регистрируются ротавирусы и норовирусы. Из бактериальной флоры наиболее часто выявляют сальмонеллы (примерно в 50%), реже – шигеллы, энтеропатогенные эшерихии, золотистый стафилококк, клебсиеллы, иерсинии и кампилобактер. О высокой вероятности бактериальной этиологии ОКИ свидетельствует «инвазивный» характер диареи: неоформленный стул с примесью слизи, зелени, крови сопровождается схваткообразными болями в животе и тенезмами. В анамнезе обращают внимание на возможные контакты с больными ОКИ, пренебрежение санитарно-гигиеническими рекомендациями, употребление некачественных продуктов и воды, не прошедшей соответствующей обработки. При лабораторном обследовании в крови выявляют лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, в кале при копрологическом анализе обнаруживают повышение количества лейкоцитов, а при посеве и микроскопии – соответствующих возбудителей.

Дифференциальную диагностику для определения адекватной схемы терапии следует проводить с вирусными ОКИ, протозойной этиологией, гельминтной инвазией, антибиотико-ассоциированной диареей. Среди неинфекционных заболеваний сходная симптоматика может быть обусловлена неспецифическим язвенным колитом, онко-

логическими заболеваниями кишечника, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, ишемическим колитом [5].

Для вирусных диарей характерными особенностями являются обильный водянистый стул без примесей, незначительно выраженный болевой синдром или его отсутствие, частое присоединение симптомов ринита и фарингита.

При протозойной этиологии (амебиаз, балантидиаз) наблюдается постепенное нарастание тяжести диареи с преобладанием симптомов гемоколита, болями в животе, повышением температуры тела и отсутствием положительного эффекта от стандартной терапии.

Для гельминтной инвазии характерно постепенное нарастание симптомов. Температура тела может оставаться в пределах нормы или повышаться эпизодически, чаще до субфебрильных цифр. Диагноз подтверждается по результатам исследования кала и/или при выявлении соответствующих антител в сыворотке крови.

Неспецифический язвенный колит следует заподозрить при учащенном неоформленном стуле с большим количеством крови, гноя и слизи в сочетании с болями в нижних отделах живота, небольшим повышением температуры тела до субфебрильных цифр, ломотой в суставах и мышцах, признаками поражения глаз. Нередко на коже появляется пустулезная сыпь, экхимозы, узловатая эритема, присоединяются глоссит, стоматит, гингивит, склерозирующий холангит, тиреоидит, изменения печени и почек. Для подтверждения диагноза проводят комплексное обследование, включающее колоноскопию с биопсией.

Для язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки более характерно постепенное нарастание болевого синдрома с его преобладанием. Повышения температуры тела, как правило, не наблюдается. Диагноз устанавливают по результатам эзофагогастродуоденоскопии.

Различные варианты онкологической патологии также могут сопровождаться эпизодами сочетания учащенного стула с примесью крови с тошнотой, рвотой, болями в животе, повышением температуры тела. При развитии непроходимости кишечника симптомы резко нарастают. Ведущим методом диагностики этой группы заболеваний является эндоскопия.

Ишемический колит, развивающийся при поражении сосудов различной этиологии, также может протекать с учащенным стулом, болями в животе, повышением температуры тела и присоединением гемоколита. У детей и пациентов молодого возраста наиболее частой причиной его становятся васкулиты, миокардиты и кардиомиопатии на фоне персистирующих вирусных инфекций, а у пожилых – атеросклероз. Значительное снижение фракции выброса и/или сужение просвета сосудов приводят к дистрофическим изменениям клеток кишечника, вплоть до некроза участков различного размера, что и обуславливает симптоматику. Диагностика проводится на основании данных электрокардиографии, эхокардиографии, ультразвуковой доплерографии сосудов, ангиографии сосудов брюшной полости, магнитно-резонансной артериографии и томографии сердца.

При выявлении симптомов ОКИ необходимо определить тяжесть состояния, провести дополнительные обследования для уточнения диагноза и назначить лечение.

Независимо от этиологии основными терапевтическими направлениями будут рациональная диета, пероральная или инфузионная регидратация, этиотропная и симптоматическая терапия [5, 6]. Всем пациентам с симптомами ОКИ назначается диета в соответствии с возрастом, степенью тяжести проявлений и сопутствующей патологией. Водно-чайная пауза может быть рекомендована не более чем на 6 ч. Исключаются сырые овощи и фрукты, все жареное, молочные продукты, бобовые, выпечка, черныи хлеб, острое и маринованное, газированные и спиртосодержащие напитки. Детям, находящимся на грудном вскармливании, кормление грудью продолжают по часам в уменьшенном объеме. Если ребенок получал смеси, то из них можно использовать низколактозные, кисломолочные, безлактозные или гидролизированные.

Необходимым компонентом терапии ОКИ является пероральная или парентеральная регидратация. Она позволяет компенсировать потерю жидкости и электролитов, тем самым значительно улучшая функцию сердечно-сосудистой системы, общее состояние пациентов, что сокращает число осложнений и летальных исходов в случае тяжелого течения. Показаны растворы, содержащие 60 ммоль/л натрия, 74–111 ммоль/л глюкозы и осмолярностью 200–245 мосм/л. При инвазивном типе диареи, характерном для бактериальной этиологии ОКИ, их доля в общем количестве необходимой жидкости должна составлять 30–35%. При продолжающейся рвоте объем глюкозо-солевых растворов увеличивают до 60–65%. В первые 6 ч должно быть выпито 50–80 мл/кг веса, а позднее – 80–100 мл/кг в сутки. Для взрослых выпитый объем должен составлять 180–250 мл после каждого жидкого стула [6].

Показаниями к госпитализации для проведения парентеральной регидратации с динамическим наблюдением и дополнительным обследованием являются тяжелые формы ОКИ, отсутствие положительного эффекта от стартовой терапии спустя сутки, развитие осложнений (гиповолемический шок, инфекционно-токсический шок, гемолитико-уремический синдром, почечная недостаточность, сердечная недостаточность, обильная некупирующаяся рвота).

Помимо регидратации, другим, безусловно, необходимым компонентом терапии ОКИ любой этиологии считаются энтеросорбенты. Снижение выраженности симптомов, а иногда и практически полное их купирование обусловлено связыванием и последующим выведением из организма возбудителей, токсинов и аллергенов. Современные препараты способны восстанавливать мукозальный барьер, сохраняя микроценоз. К ним относят в первую очередь диоктаэдрический смектит, рекомендованный Европейским обществом педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания ESPGHAN в качестве основного противодиарейного сорбента [7]. Угольные сорбенты обладают меньшей сорбционной избирательностью, способны нарушать функцию ворсин-

чатого эпителия кишечника, поэтому на сегодняшний день при ОКИ практически не используются.

Однако в ряде случаев этого комплекса оказывается недостаточно.

Согласно современным рекомендациям [5–8], антибактериальный препарат необходимо назначить при гемоколите, тяжелых и среднетяжелых формах инвазивных ОКИ, детям в возрасте до 1 года независимо от степени тяжести, генерализованной формы, дизентерии, холере, иерсиниозе, брюшном тифе; развитии вторичных бактериальных осложнений, сочетанной вирусно-бактериальной этиологии при наличии лейкоцитоза, ускорения СОЭ, повышении уровня С-реактивного белка в крови, повышении уровня лейкоцитов в копрограмме. Антибиотик показан также при ряде сопутствующих хронических заболеваний: органической патологии ЦНС, острых нарушениях мозгового кровоснабжения; иммунодефицитных состояниях (заболевания крови, ВИЧ-инфекции, ОКИ на фоне лучевой, цитостатической или кортикостероидной терапии).

Антибактериальная терапия показана при сохранении или нарастании выраженности симптомов ОКИ через 2–3 дня после начала лечения энтеросорбентами и регидрантами.

При наличии показаний антибиотикотерапия должна быть начата в возможно более ранние сроки в комплексе стартовой схемы лечения [9, 10].

При выборе антибиотика учитывают его эффективность действия на циркулирующих возбудителей, всасываемость из желудочно-кишечного тракта, безопасность применения. Препараты, не абсорбирующиеся из кишечника, при пероральном приеме создают наиболее высокие концентрации в очаге ОКИ в сочетании с низкой частотой нежелательных эффектов, связанных с системным действием. В настоящее время врачи чаще назначают современные нитрофураны (нифуроксазид, нифурател), реже – аминогликозиды (гентамицин, амикацин) перорально. Внутривенное или внутримышечное введение препаратов для лечения ОКИ оправдано только для пациентов с тяжелыми формами, генерализованным и/или осложненным течением. Длительность курса обычно составляет 5–7 дней. Увеличение продолжительности нежелательно из-за нарастания риска антибиотик-ассоциированной диареи, связанной с нарушением микроценоза кишечника. При отсутствии положительной динамики, сохранении повышенной температуры тела через 2–3 сут. от начала приема назначенного препарата проводится его замена.

Широкий спектр бактерицидного и бактериостатического действия непосредственно в кишечнике при приеме внутрь в виде таблеток или удобной для детей суспензии позволяют назначать нифуроксазид в качестве основного из стартовых препаратов при лечении ОКИ бактериальной этиологии.

Нифуроксазид активен против различных грампозитивных и грамотрицательных бактерий – основных возбудителей ОКИ: *Salmonella* *especiales*, *Shigella* *especiales*, *Campylobacter* *jejuni*, *Yersinia* *enterocolitica*, *Vibrio* *cholerae*, *Vibriopara* *haemolyticus*, *Streptococcus* *pyogenes*, *Staphylo-*

Таблица 1. Рекомендуемые схемы назначения нифуроксазида в зависимости от возраста пациента

Возраст	Доза разовая, мг	Кратность приема*	Доза в сутки, мг
1–6 мес.	100	2–3	200–300
6 мес. – 2,5 года	100	3–4	300–400
2,5–7 лет	200	3	600
Старше 7 лет и взрослые	200	4	800

* Кратность приема снижают у детей с низким весом.

coccusaureus, *Escherichiacoli*, а также некоторых простейших: *Entamoebahistolitica*, *Blastocystishominis*, *Trichomonasvaginalis*. Вместе с этим нифуроксазид практически не нарушает нормальной микрофлоры кишечника, как было показано в проведенных исследованиях [11]. Резистентные к этому препарату штаммы встречаются редко.

С целью изучения эффективности нифуроксазида в период с сентября 2010 г. по декабрь 2011 г. было проведено мультицентровое сравнительное проспективное рандомизированное открытое исследование. Оно проводилось одновременно в отделениях кишечных инфекций 6 городов РФ. В исследовании участвовала детская инфекционная больница №5 г. Москвы, областная детская инфекционная клиническая больница г. Саратова, инфекционная клиническая больница №1 г. Ярославля, специализированная клиническая детская инфекционная больница г. Краснодар, детская инфекционная больница №5 г. Санкт-Петербурга и детская городская клиническая больница №3 г. Новосибирска. Большое количество наблюдений позволяет считать полученные данные высоко достоверными и репрезентативными.

Всего в исследование было включено 323 ребенка в возрасте от 3 мес. до 14 лет, больных ОКИ инвазивного типа с показаниями для проведения противомикробной терапии [5–8]. Среди критериев исключения были аллергические реакции на назначаемые препараты в анамнезе и тяжелые сопутствующие заболевания. Все пациенты получали соответствующую возрасту и состоянию диету и базисную терапию: оральные и/или парентеральные регидранты и энтеросорбенты. В основной группе, состоящей из 165 детей, был назначен нифуроксазид в возрастных дозировках (табл. 1).

В группу сравнения вошло 158 больных, которым были назначены другие антибактериальные препараты: цефалоспорины (цефиксим перорально 8 мг/кг/сут, цефотаксим парентерально 50–100 мг/кг/сут), или аминогликозиды (перорально амикацин 20–30 мг/кг/сут, гентамицин 10 мг/кг/сут), или налидиксовая кислота (60 мг/кг/сут).

Среди включенных в исследование пациентов не было отмечено ни в одном случае аллергических реакций или индивидуальной непереносимости, требовавших прекращения терапии.

Анализ основных клинических проявлений ОКИ среди пациентов, получавших различные препараты, не

выявил достоверных отличий по длительности основного симптома – диареи. Однако на фоне приема нифуроксазида отмечали достоверное снижение продолжительности болей в животе, метеоризма, рвоты по сравнению с той или другой группой, что представлено в *таблице 2*. Также было обращено внимание на низкую частоту реактивных изменений поджелудочной железы у детей из группы 1.

Сравнительная оценка эффективности терапии в группах сравнения у детей, больных ОКИ различной этиологии, достоверных отличий при сальмонеллезах и эшерихиозах не выявила.

Многолетний опыт применения нами нифуроксазида подтверждают его высокую эффективность и безопасность при лечении ОКИ бактериальной этиологии, в т. ч. и при сочетанном с острой респираторной вирусной инфекцией течении, с наличием показаний для проведения антибактериальной терапии.

Таким образом, для правильного выбора схемы лечения острой диареи необходимо учитывать возможность различного генеза как инфекционного, так и неинфекционного. При нехирургической патологии показана регидратационная терапия и энтеросорбенты. При предполагаемой или подтвержденной бактериальной этиологии диареи с наличием показаний для антибактериальной терапии препаратом выбора можно считать нифуроксазид – кишечный антисептик с низкой вероятностью развития нежелательных эффектов.



ЛИТЕРАТУРА

1. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*, 2012, 379: 2151-61.
2. Руженцова Т.А., Плоскирева А.А., Горелов А.В. Осложнения ротавирусной инфекции у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*, 2016, 2(95): 38-43.
3. Горелов А.В., Григорович М.А. Острые кишечные инфекции у детей: отдаленные исходы, факторы их определяющие. Оптимизация путей реабилитации. Киров: Веси, 2012. 206 с.
4. Каджаева Э.П., Горелов А.В., Усенко Д.В., Битиева Р.Л., Шипулин Г.А., Подколзин А.Т. Этиологическая структура ОКИ у детей, госпитализированных в крупный стационар г. Москвы. *Инфекционные болезни*, 2006, 3(2): 34-36.
5. Ющук Н.Д., Островский Н.Н., Мартынов Ю.В., Матвеева С.М., Огиенко О.Л. Инфекционные и паразитарные болезни в схемах и таблицах. Под ред. Н.Д. Ющука. М.: ФГОУ «ВУНМЦ Росздрави», 2008. 448 с.
6. Горелов А.В., Плоскирева А.А., Руженцова Т.А. Острые кишечные инфекции в таблицах и схемах: сборник. М.: Архив внутренней медицины, 2014. 37с.
7. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D, Hoekstra JH, Shamir R, Szajewska H. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*, 2008, 46(S.2): 81-122.
8. Бехтерева М.К., Волохова О.А., Вахнина А.В. Антибактериальная терапия инфекционных диарей у детей. *Лечащий врач*, 2013, 8: 31.
9. Новокшинов А.А., Соколова Н.В., Тихонова О.Н., Ларина Т.С. Рациональная этиотропная терапия ОКИ бактериальной и вирусной этиологии у детей на современном этапе. Доктор РУ. 2007, 2: 5-12.
10. Новокшинов А.А., Тихонова О.Н., Соколова Н.В. Сравнительная эффективность этиотропной терапии острых кишечных инфекций у детей 5-нитрофуранами. *Детские инфекции*, 2005, 4(1): 49-53.
11. Горелов А.В., Усенко Д.В., Ардатская М.Д. Биощеннозсберегающая эффективность нифуроксазида при острых кишечных инфекциях у детей. *Вопросы современной педиатрии*, 2007, 6(2): 110-114.

Таблица 2. Длительность основных клинических проявлений ОКИ у детей в сравниваемых группах, в сутках ($M \pm m$)

Показатель	Дети, получавшие нифуроксазид (Группа 1, n = 165)	Дети, получавшие цефалоспорины (Группа 2, n = 61)	Дети, получавшие аминогликозиды (Группа 3, n = 57)	Дети, получавшие наливдиксиковую кислоту (Группа 4, n = 40)
Лихорадка	2,14 ± 0,13	2,16 ± 0,14	2,40 ± 0,16	1,90 ± 0,22
Рвота	1,88 ± 0,10*	1,56 ± 0,08*	2,33 ± 0,23	2,60 ± 0,42
Диарея	2,87 ± 0,11	3,14 ± 0,14	3,56 ± 0,17	2,63 ± 0,14
Обложенность языка	2,00 ± 0,10	2,86 ± 0,31	3,00 ± 0,27	2,50 ± 0,16
Боли в животе	2,13 ± 0,13*	3,14 ± 0,31	3,17 ± 0,38	2,50 ± 0,20*
Метеоризм	1,93 ± 0,08*	2,00 ± 0,08	2,14 ± 0,06	2,00 ± 0,01*
Урчание в животе	1,88 ± 0,10	1,56 ± 0,08	2,33 ± 0,23	2,60 ± 0,42
Сухость кожи	1,41 ± 0,08	1,40 ± 0,08	1,40 ± 0,08	2,00 ± 0,20*
Сухость слизистых	1,64 ± 0,08	1,45 ± 0,08	1,83 ± 0,11	1,90 ± 0,20
Изменения тургора тканей	1,35 ± 0,08	1,13 ± 0,06	1,60 ± 0,09	1,56 ± 0,20
Бледность кожных покровов	2,95 ± 0,13*	3,94 ± 0,39	3,93 ± 0,35	3,83 ± 0,42
Мраморность кожных покровов	0,9 ± 0,1	1,0 ± 0,1	2,00 ± 0,5	1,3 ± 0,3
Вялость	1,89 ± 0,10	2,14 ± 0,16	2,50 ± 0,17	2,33 ± 0,22
Нарушение аппетита	2,76 ± 0,13	2,61 ± 0,16	3,27 ± 0,21*	2,62 ± 0,18

* Достоверные отличия по сравнению с группой, не отмеченной звездочкой ($p < 0,05$).

ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БУДЕСОНИДА ПРИ ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

В статье представлены вопросы эпидемиологии, этиологии и патогенеза аллергического ринита. Подробно рассмотрены методы лечения аллергического ринита, ведущая роль топических глюкокортикостероидов в терапии ринита, особенности использования будесонида.

Ключевые слова: аллергический ринит, полипозный риносинусит, глюкокортикостероиды, будесонид.

S.V. TSAREV, MD, Institute of immunology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia (FMBA), Moscow
THE SPECIFIC USE OF BUDESONIDE IN THE TREATMENT OF ALLERGIC RHINITIS

The article tells about the epidemiology, etiology and pathogenesis of allergic rhinitis. The focus is on the treatment of allergic rhinitis, the leading role of topical corticosteroids in the treatment of rhinitis, and the specific use of budesonide.

Keywords: allergic rhinitis, polypoid rhinosinusitis, glucocorticosteroids, budesonide.

Аллергический ринит (АР) – заболевание, обусловленное иммунным воспалением слизистой оболочки носа вследствие контакта с причинно-значимым аллергеном. В подавляющем большинстве случаев иммунное воспаление связано с продукцией IgE (иммуноглобулинов класса E). Типичными клиническими проявлениями АР является обильная ринорея, затруднение носового дыхания, зуд в полости носа и чихание. Заболевание нередко сопровождается anosmией.

Принято выделять сезонный (в рамках поллиноза) и круглогодичный аллергический ринит. По последней классификации АР делится в зависимости от длительности сохранения симптомов на интермиттирующий и персистирующий.

Среди всех аллергических заболеваний АР встречается наиболее часто. Причем во всем мире наблюдается рост заболеваемости. В России в течение 20 лет заболеваемость АР выросла в 4–6 раз и составила в зависимости от региона от 12,7 до 24% от всего населения. Необходимо учитывать определенную гиподиагностику аллергических заболеваний и АР в частности. Данные официальной статистики и специальных эпидемиологических исследований во многих регионах сильно отличаются. Проводимые эпидемиологические исследования показывают, что сезонный аллергический ринит в 1990 г. впервые был выявлен у 89,6 пациентов на 100 тыс. населения, в 1999 г. – у 147,7 на 100 тыс. [1]. Данные Департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Минздрава России и ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России показывают в 2013 г. общую заболеваемость поллинозом 216,1 на 100 тыс. всего населения России.

Заболеваемость АР у детей: 1997 г. – 1 003 на 100 тыс. населения, 2001 г. – 1422,1 на 100 тыс. жителей [2]. Таким

образом, количество пациентов увеличилось на 42% за последние 4 года. Причем при анализе заболеваемости в России необходимо учитывать гиподиагностику АР. В качестве примера могут служить данные обследования больных с искривлением перегородки носа, направленных на септопластику: лишь у 18,1% больных, имеющих АР, этот диагноз был отражен в медицинской документации [3]. При обследовании профессиональных спортсменов АР, несмотря на ежегодную диспансеризацию, не был своевременно диагностирован у 85% пациентов с этим заболеванием [4].

Тенденции роста заболеваемости, аналогичные представленным выше, отмечены в большинстве стран мира. Так, в Швейцарии сезонный аллергический ринит встречался в 1985 г. у 9,6% жителей, а в 1993 г. – у 13,5%. Похожие данные распространенности АР в Австралии: 1968 г. – 19,2% населения, 1993 г. – 41,3% [5].

При сохранении тенденции ежегодного роста заболеваемости аллергическим ринитом в Европе в ближайшей перспективе на 1 ребенка без АР будет приходиться 3 ребенка с этим заболеванием [6].

Кроме того, отмечается очень тесная связь АР и бронхиальной астмы. У подавляющего большинства больных астмой отмечается аллергический ринит. С другой стороны, около 40% больных АР страдают бронхиальной астмой. Аллергический ринит часто рассматривают как «предастму». В определенном смысле АР и бронхиальная астма являются единым заболеванием, что отражено в международном согласительном документе «Аллергический ринит и его влияние на астму – Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA)», 2008–2010 г. [6]. Соответственно, адекватное лечение АР может предотвратить возникновение астмы, а при уже существующей астме позволяет лучше ее контролировать.

Еще одна сочетающаяся патология – это синуситы. Более чем в 75% случаев АР сопровождается хрониче-

ским риносинуситом. Нередко риносинусит является полипозным. Частота встречаемости полипозного риносинусита (ПРС) у больных АР превышает частоту полипов околоносовых пазух в популяции [7].

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 в течение нескольких дней либо нескольких недель. Однако в клинической практике такая ситуация встречается нечасто. Во-первых, из-за того, что изолированная аллергия к какому-либо одному конкретному аллергену бывает достаточно редкой. Во-вторых, и это гораздо более частая ситуация, полностью исключить контакт с аллергеном бывает невозможно. Так, практически невозможно избежать контакта с бытовой пылью и наиболее аллергенным ее компонентом – микроскопическими клещами *Dermatophagoides* при бытовой сенсибилизации. Также, как правило, не получается исключить контакт с пылью растений при сезонном насморке. В таких случаях возникает необходимость проведения аллерген-специфической иммунотерапии (при отсутствии противопоказаний и под наблюдением аллерголога) и медикаментозного лечения.

В соответствии с Международными и Российскими клиническими рекомендациями при лекарственной терапии АР могут использоваться следующие группы препаратов:

1. Антигистаминные средства:

- системного действия,
- местного действия (для легкой степени АР).

2. Стабилизаторы мембран тучных клеток: кромоны или кромогликаты – препараты кромоглициевой кислоты (для местного применения). В основном эффект можно наблюдать при легкой степени АР. Для достижения эффекта необходим многократный, 4 раза в день, прием препарата. К этой же группе препаратов можно отнести кетотифен, обладающий, помимо стабилизирующего действия на мембраны тучных клеток, некоторой антигистаминной активностью. Применение кетотифена также 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. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов или антилейкотриеновые препараты системного действия. Клинические исследования показывают, что антилейкотриеновые препараты по эффективности превосходят плацебо, но уступают антигистаминным средствам и топическим глюкокортикостероидам.

4. Глюкокортикостероиды (ГКС):

- топические (интраназальные ГКС),
- системного действия.

Интраназальные ГКС являются наиболее эффективными средствами для лечения АР любой степени тяжести. Системные ГКС не являются препаратами выбора, в настоящее время используются редко в связи с высоким риском развития серьезных побочных эффектов.

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. 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 клинической практике наиболее часто в лечении АР используются антигистаминные препараты, деконгестанты, топические ГКС (тГКС). В таблице показана сравнительная степень влияния на симптомы АР основных групп лекарственных средств [8]. Общеизвестным является тот факт, что самыми эффективными средствами лечения АР являются тГКС. Они имеют преимущество и перед антигистаминными средствами, и перед антилейкотриеновыми препаратами [9]. В 1973 г. появился первый интраназальный ГКС – беклометазона дипропионат. В последующем были синтезированы новые глюкокортикоидные средства местного действия. Современные пре-

Таблица. Влияние основных групп препаратов на симптомы АР

Препарат Симптом	Пероральные антигистаминные	Интраназальные антигистаминные	Интраназальные кромоны	Ипратропиума бромид	Деконгестанты	Интраназальные ГКС
Ринорея	++	++	+	++	0	+++
Заложенность носа	+	+	+	0	++++	+++
Чихание	++	++	+	0	0	+++
Зуд	++	++	+	0	0	+++
Конъюнктивит	++	0	0	0	0	++

Примечание. Степень эффекта от + (минимальный эффект) до ++++ (максимальный эффект); 0 – отсутствие эффекта.

параты в терапевтических дозах хорошо переносятся пациентами, не оказывают системного кортикостероидного воздействия, обладают минимальными местными побочными эффектами. К таким современным тГКС, используемым для лечения АР, относится будесонид.

Эффективность ГКС объясняется их мощным противовоспалительным эффектом. Они подавляют активность всех клеток, участвующих в воспалительном процессе. 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 эффекту от использования тГКС (табл.). Кроме тГКС, на заложенность носа хорошо влияют деконгестанты. Однако эти симптоматические средства никак не влияют на аллергическое воспаление, а их применение более 7–10 дней, как правило, приводит к значительному снижению эффективности и развитию зависимости («медикаментозный ринит»). Этого лишены тГКС. 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. 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. Причем будесонид среди всех тГКС является наиболее эффективным средством [10].

Еще один вариант, при котором интраназальный будесонид или другие тГКС является препаратом выбора, – это образование и рост полипов околоносовых пазух на фоне АР, а также все другие случаи полипозного риносинусита. Высокая эффективность тГКС при ПРС во многом связана с тем, что, как правило, основные воспалительные клетки при любом ПРС (даже при отсутствии атопии) – это эозинофилы. А ГКС являются мощным фактором апоптоза эозинофилов. С этим же связано и еще одно показание для применения тГКС – неаллергический эозинофильный ринит («неаллергический ринит с эозинофильным синдромом», NARES). Такой ринит симптоматикой очень напоминает АР, в риноцитограмме обнаруживается тотальное преобладание эозинофилов, однако аллергию выявить не удастся. И в этом случае тГКС – основное средство медикаментозной терапии. Таким образом, тГКС являются препаратами выбора при АР, в т. ч. при поллинозе, ПРС (и тем более при их сочетании), а также при неаллергическом эозинофильном рините.

Побочные эффекты кортикостероидной терапии напрямую зависят от их системной биодоступности. Именно на пути снижения этого показателя шло совершенствование ГКС-терапии аллергического ринита. Современные тГКС обладают низкой биодоступностью и, соответственно, минимальными побочными эффектами. Будесонид, как препарат обладающий низкой биодоступностью, входит во все международные и российские согласительные документы по лечению АР. Биодоступность будесонида несколько выше, чем у мометазона, тем не менее он полностью соответствует требованиям безопасного применения. Его высокая эффективность и безопасность подтверждена как достаточно большим клиническим опытом применения в лечении АР у детей и взрослых, так и проведенными международными исследованиями. Анализ результатов всех рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, проведенных с 1966 по 2009 г. (всего – 84 исследования), включавших лечение АР кортикостероидами (флутиказона пропионат, флутиказона фуруат, будесонид, дексаметазон, флунизол, мометазона фуруат, триамцинолон, беклометазона дипропионат), позволил провести сравнительную оценку различных тГКС [10]. Оценивалась эффективность лечения (по носовым, глазным симптомам, общей оценке пациентами и врачами), оценивались побочные эффекты (местные и системные) и определялся терапевтический индекс (отношение эффективности лечения к побочным эффектам в баллах). Будесонид показал самый высокий балл по эффективности и средний по оценке побочных эффектов при общем выводе о безопасности всех топических стероидов.

Особенно ценны данные о длительном лечении будесонидом. Последствия такого длительного (в течение 5,5 года), непрерывного, интраназального применения будесонида в дозе 200–400 мкг/сут были изучены у 24 пациентов с круглогодичным аллергическим или неаллергическим ринитом [11]. Перед началом лечения, в процессе лечения и в конце наблюдаемого периода анализировались данные риноскопии, биохимического анализа крови, уровень кортизола, а также данные биопсии слизистой оболочки носа. Не было выявлено ни гистопатологических изменений слизистой оболочки, ни влияния на гипоталамо-гипофизарную систему, ни отрицательной динамики в гемограмме.

Аналогичные результаты, подтверждающие низкую биодоступность будесонида, были получены у детей. В исследовании 78 детей в возрасте от 5 до 15 лет с круглогодичным ринитом получали интраназально будесонид 200 мкг 2 раза в день в течение 12 мес.; у 43 детей терапия была продолжена (400 мкг в сутки) еще на год. Не было выявлено никакого негативного влияния на костный метаболизм, минеральную плотность костной ткани и рост, а также на уровень кортизола при длительном применении интраназального будесонида 256–400 мкг ежедневного (в течение 1–2 года) по сравнению с контролем. Из нежелательных явлений были отмечены местные реакции, характерные для всех назальных ГКС: чаще всего была отмечена сухость полости носа (у 30%) и кровоточивость (21%). При риноскопии также отмечалась сухость, но не

было выявлено никаких признаков атрофии слизистой оболочки, изъязвления или кандидоза [12]. Это убедительно показывает безопасность применения препарата у детей и подростков. Более того, будесонид, по данным FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарств США), среди ТККС обладает наилучшим рейтингом безопасности при беременности.

Если доза в 400 мкг/сут у детей показала свою безопасность, то еще одно исследование у детей 6–16 лет показало высокую эффективность будесонида в сравнительно низкой дозировке – 128 мкг 1 раз в день. Эффект был отмечен как в отношении симптомов ринита, так и в оценке качества жизни [13].

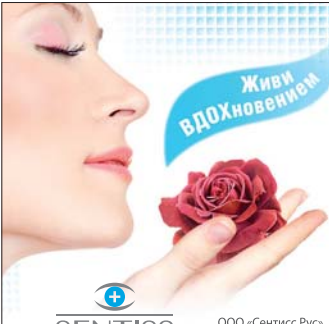
У больных хроническим риносинуситом также было подтверждено сочетание хорошей переносимости и высокой эффективности будесонида. В этом двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании 167 пациентов с устойчивыми, независимо от приема антибиотиков, симптомами риносинусита получали 128 мкг 2 раза в день (256 мкг/сут) будесонида или плацебо в течение 4 мес. Все пациенты хорошо перенесли лечение. В конце лечения 43,1% пациентов, получавших будесонид, заявили о значительном или полном контроле над симптомами, в группе плацебо –

только 25,9% [14]. Все эти данные говорят о целесообразности применения будесонида в качестве патогенетически обоснованной и безопасной базисной терапии. В случае поллиноза препарат должен назначаться на весь период пыления причинно-значимого аллергена: при различных видах сенсибилизации этот период может быть от 1 до 3–4 мес. При аллергическом круглогодичном рините также показано длительное лечение. А для многих больных с рецидивирующим полипозным риносинуситом лечение топическими кортикостероидами может носить постоянный характер. В этой связи актуальной является проблема комплаентности – приверженности пациента к лечению АР и ПРС. Удобной является дозировка будесонида в препарате Будостер® – 100 мкг, содержащиеся в одной дозе, что позволяет уменьшить количество назначаемых доз или кратность приема. Такой подход позволяет повысить степень соблюдения пациентом предложенной схемы лечения. Особенно актуально это бывает в случае лечения детей и подростков. В таких случаях для получения терапевтической дозы 200 мкг/сут достаточно будет рекомендации «принимать Будостер® по 1 дозе в каждую половину носа 1 раз в сутки» либо при необходимости принимать 400 мкг, соответственно, 2 раза в сутки.



ЛИТЕРАТУРА

1. Богова 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.
2. Ревякина В.А. Эпидемиология аллергических заболеваний у детей и организация педиатрической аллергологической службы в России. *Педиатрия*, 2003, 4: 47-52.
3. 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.
4. Шартанова Н.В., Царев С.В., Цыпкина А.А. и др. Особенности аллергического статуса у спортсменов высших достижений. *Российский аллергологический журнал*, 2012, 1(1): 345-346.
5. Hopper JL, Jenkins MA, Carlin JB et al. Increase in the self-reported prevalence of asthma and hay fever in adults over the last generation: a matched parent-offspring study. *Aust J Public Health*, 1995, 19: 120-124.
6. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA 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.
7. Kern R. Allergy: a constant factor in the etiology of so-called mucous nasal polyps. *J Allergy*, 1993, 4: 483.
8. van Cauwenberge P et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*, 2000, 55(2): 116-134.
9. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126(3): 466-476.
10. Schafer T, Schnoor M, Wagenmann M, Klimek L, Bachert C. Therapeutic Index (TIX) for intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. *Rhinology*, 2011, 49: 272-280.
11. Pipkorn U, Pukander J, Suonpää J et al. Long-term safety of budesonide nasal aerosol: a 5.5-year follow-up study. *Clin Allergy*, 1988, 18(3): 253-259.
12. Möller C, Ahlström H, Henricson K-A et al. Safety of nasal budesonide in the long-term treatment of children with perennial rhinitis. *Clinical & Experimental Allergy*, 2003, 33(6): 816-22.
13. Fokkens WJ, Cserhádi E, Lopes Santos JM et al. Budesonide aqueous nasal spray is an effective treatment in children with perennial allergic rhinitis, with an onset of action within 12 hours. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 2002, 89(3): 279-284.
14. Lund VJ, Black JH, Szabo LZ, et al. Efficacy and tolerability of budesonide aqueous nasal spray in chronic rhinosinusitis patients. *Rhinology*, 2004, 42(2): 57-62.



Высокая эффективность и безопасность¹⁻³
для взрослых и детей с 6 лет³

профилактика и лечение
сезонных и круглогодичных
аллергических ринитов

вазомоторный
ринит

полипы
носа

БУДОСТЕР®
будесонид 100 мкг/доза, 200 доз
спрей назальный дозированный



Реклама
ЛП-001115

ООО «Сентисс Рус»
111033, г. Москва, ул. Золоторожский Вал, д. 11, стр. 21. Тел.: +7 495 229-76-63, факс: +7 495 229-76-64, www.sentiss.ru

1. Курбачева О.М., Польшер С.А. Аллергический ринит: вечная проблема и ее современное решение. Медицинский совет, 2015, № 3.
2. Schafer T, Schnoor M, et al. Therapeutic Index (TIX) for intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. *Rhinology*, 2011; 49: 272-280.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Будостер®. Регистрационный номер ЛП-001115.
Материал подготовлен для медицинских и фармацевтических работников.

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА ГРИППА В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

Вакцинация против гриппа является наиболее стратегически оправданным способом защиты от гриппа, предотвращая гриппозную инфекцию, ее тяжелые осложнения, а также смягчая последствия эпидемий гриппа. Главная трудность борьбы с гриппом состоит в необходимости ежегодного обновления состава гриппозных вакцин в связи с постоянной изменчивостью вирусов гриппа. В последние годы активно разрабатывается идея создания универсальной вакцины против всех подтипов вируса гриппа А.

Ключевые слова: грипп, заболеваемость, группы риска, вакцины, вакцинопрофилактика.

O.S. KONSHINA, MD, M.K. YEROFEEVA, PhD in medicine A.N. NIKIFOROVA, V.L. MAKSAKOVA, Research Institute of Influenza, MH RF

PREVENTIVE VACCINATION AGAINST INFLUENZA TODAY

Influenza vaccination is the most strategically justifiable way to protect against influenza which allows to prevent influenza infection and its serious complications, as well as mitigate the impact of influenza epidemics. The main challenge in the fight against influenza is that influenza vaccine needs to be renewed annually due to year-to-year variability of influenza viruses. In recent years, the idea of a single vaccine against all A subtypes of the influenza virus has been actively studied.

Keywords: flu; morbidity; risk groups, vaccines, preventive vaccination.

До настоящего времени грипп остается одной из самых актуальных проблем здравоохранения во многих странах мира. Вирусы гриппа циркулируют повсеместно при ежегодной частоте заболеваемости, оцениваемой в 5–20% у взрослых и 20–30% у детей [1, 2]. Опасность заболевания усугубляется тем, что вирус гриппа способен подавлять иммунные реакции организма и усиливать тяжесть хронических заболеваний, вызывая их декомпенсацию [3]. Экономический ущерб от эпидемий гриппа в различных странах составляет десятки миллиардов долларов.

ВОЗ считает вакцинацию единственной социально и экономически оправданной мерой борьбы с гриппом, основным звеном в программе профилактики гриппа и контроля за данной инфекцией. Вакцинация при совпадении вакцинных штаммов вируса гриппа с циркулирующими на 90% снижает заболеваемость гриппом, на 56% – заболеваемость другими ОРВИ, на 48% – число госпитализаций, связанных с осложнениями гриппа. Большинство органов общественного здравоохранения рекомендует проводить ежегодную вакцинацию людей с риском развития серьезных осложнений и возможных летальных исходов после инфицирования гриппом [4, 5].

ВОЗ считает вакцинацию единственной социально и экономически оправданной мерой борьбы с гриппом, основным звеном в программе профилактики гриппа и контроля за данной инфекцией

В России вакцинация против гриппа внесена в Национальный календарь профилактических прививок в соответствии с ФЗ РФ от 30 июня 2006 г. №91-ФЗ «О внесении изменений в ст. 9 Федерального закона «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней». Начиная с 2006 г. закупка вакцины против гриппа стала расходным обязательством федерального бюджета. В соответствии с приказом №125Н от 21.03.14 МЗ России «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» вакцинации против гриппа подлежат: дети с 6 месяцев; учащиеся 1–11-го классов; обучающиеся в учреждениях профессионального образования и вузах; взрослые, работающие по отдельным профессиям (работники медицинских и образовательных учреждений, транспорта, коммунальной сферы); взрослые старше 60 лет; беременные женщины, лица, подлежащие призыву на военную службу; лица с хроническими заболеваниями, в т. ч. с заболеваниями легких, сердечно-сосудистыми заболеваниями, метаболическими нарушениями и ожирением.

В настоящее время хроническую патологию рассматривают не как повод для отказа, а как показание для введения вакцин. В группу риска с 2014 г. внесены беременные, этому способствовала пандемия гриппа А(Н1N1) pdm 2009 г. В многочисленных наблюдениях показано, что при гриппе в период беременности более чем в 4 раза повышается риск тяжелого течения болезни, более чем в 7 раз – риск госпитализации беременной, на 30% увеличивается частота преждевременных родов и на 40%

возрастает частота родоразрешения путем кесарева сечения. Риск тяжелого течения пандемического гриппа A(H1N1)pdm при беременности возрастает в 13 раз [6–8]. Максимальный ежедневный прирост заболеваемости среди взрослых в разгар эпидемии составил 67,0%, в то время как среди беременных он достиг 111,4%. Частота госпитализации беременных, заболевших гриппом в III триместре, была сопоставима с частотой госпитализации лиц с хроническими заболеваниями в возрасте 15–44 лет (5,6–11,0 на 10 тыс.) [9–12].

В России для иммунизации против гриппа применяют живые (ЖГВ) и инактивированные (ИГВ) гриппозные вакцины отечественного и зарубежного производства.

В связи с наличием ряда противопоказаний ЖГВ не может применяться у детей младше 3 лет и иммунокомпromетированных лиц, для которых рекомендуется использовать субъединичные и расщепленные вакцины. В настоящее время для профилактики гриппа в подавляющем большинстве стран применяют инактивированные гриппозные вакцины (ИГВ), которые формируют преимущественно гуморальный иммунитет, обеспечивающий защиту от гриппа и имеют меньшее число противопоказаний, что делает возможным их применение не только для практически здоровых людей, но и для лиц, страдающих различными хроническими заболеваниями, а также для людей старше 65 лет. Выделяют три основных типа ИГВ: цельновирионные, расщепленные и субъединичные [16, 17].

Цельновирионные ИГВ содержат цельные вирусы гриппа, прошедшие предварительную инактивацию и очистку. Иммунологическая эффективность цельновирионных ИГВ в 2–3 раза выше, чем расщепленных и субъединичных вакцин, однако они более реактогенны.

Расщепленные (сплит) ИГВ вакцины содержат частицы разрушенного вируса – поверхностные – гемагглютинин и нейраминидазу и внутренние белки и не содержат реактогенных липидов. При парентеральном (внутримышечном) введении расщепленные ИГВ вызывают выработку высоких уровней сывороточных антител, преимущественно вирус-специфических иммуноглобулинов класса G (в первую очередь IgG1), а также IgM и IgA. Субъединичные ИГВ содержат очищенные поверхностные вирусные белки и максимально очищены от балластных белков. Основным недостатком субъединичных ИГВ связан с меньшей иммуногенностью по сравнению с цельновирионными и расщепленными вакцинами. Включение в состав вакцин адъювантов позволяет максимально снизить дозу вводимого антигена, что, в свою очередь, приводит к снижению реактогенности вакцинного препарата и значительно повышает его иммуногенность.

Поэтому в последние годы усилия ученых направлены на поиск эффективных адъювантов, способных повысить иммунный ответ, увеличить скорость его развития и длительность протективного иммунитета. В ведущих научных центрах мира активно проводятся исследования по изучению взаимодействия синтетических полимеров с макромолекулами биологического происхождения.

В России вакцинация против гриппа внесена в Национальный календарь профилактических прививок в соответствии с ФЗ РФ от 30 июня 2006 г. №91-ФЗ «О внесении изменений в ст. 9 Федерального закона «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней»

Данный подход открывает перспективу создания вакцин с синтетическим адъювантом, при производстве которых используется минимальное количество антигена, что позволит существенно уменьшить возможность побочных явлений, наблюдающихся обычно при недостаточной очистке. Кроме того, синтетические полимеры, связываясь с антигенами, сохраняют их нативную структуру.

Ежегодно вакцинируется от гриппа около 5% населения планеты, охват прививками лиц из групп риска составляет до 20%.

По оценке ВОЗ, для предотвращения эпидемии охват прививками против гриппа должен быть не менее 30 % населения, а в группах риска – не менее 75%. В Германии ежегодно вакцинируется 44% населения, в США – 48%, в Италии – 25%, в России – около 30% населения.

Несмотря на доказанную безопасность и иммуногенную активность гриппозных вакцин, главным критерием их качества является профилактическая эффективность, которая зависит от таких факторов, как степень антигенного соответствия вакцинных и эпидемических штаммов вируса; тип вакцины; антигенная нагрузка (для ИГВ) и биологическая активность (для ЖГВ); способ введения; кратность иммунизации. Наиболее важным является соответствие вакцинных и эпидемических штаммов. В зависимости от доминирующих возбудителей гриппа в предыдущий эпидемический сезон вакцинные штаммы частично или полностью ежегодно обновляются.

Рекомендации по составу вакцин против гриппа на следующий эпидемический сезон поступают из ВОЗ дважды в год: в сентябре – для Южного полушария, в

В соответствии с приказом №125Н от 21.03.14 МЗ России «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» вакцинации против гриппа подлежат: дети с 6 месяцев; учащиеся 1–11-го классов; обучающиеся в учреждениях профессионального образования и вузах; взрослые, работающие по отдельным профессиям (работники медицинских и образовательных учреждений, транспорта, коммунальной сферы); взрослые старше 60 лет; беременные женщины, лица, подлежащие призыву на военную службу; лица с хроническими заболеваниями, в т. ч. с заболеваниями легких, сердечно-сосудистыми заболеваниями, метаболическими нарушениями и ожирением.

В России для иммунизации против гриппа применяют живые (ЖГВ) и инактивированные (ИГВ) гриппозные вакцины отечественного и зарубежного производства

феврале — для Северного полушария. Эти рекомендации основываются на данных эпидемиологического наблюдения, анализе вирусологической и серологической характеристик вирусов, их антигенной и генетической эволюции, а также их географического распределения. Несмотря на расширение сети Глобального эпиднадзора за гриппом ВОЗ, особенно после пандемии гриппа A(H1N1) pdm 2009 г., предсказать за 6 мес., какие вирусы будут преобладать в следующем сезоне, является большой проблемой. Для достижения этой цели требуется более глубокое понимание связи между генетической и антигенной эволюцией вируса. Чтобы определить какие вирусы будут преобладать в следующем сезоне, необходимо проанализировать эволюционные траектории вирусных последовательностей с помощью секвенирования.

Именно в необходимости постоянно обновлять состав гриппозных вакцин и состоит главная трудность борьбы с гриппом. В 80-е гг. прошлого столетия отставание вакцинных штаммов от эпидемических встречалось довольно часто. К сожалению, подобное наблюдается и в настоящее время. В последние 12 лет, начиная с 2003 г., несоответствие вакцинных и циркулирующих штаммов было отмечено два раза для вируса A(H1N1): в 2007–2008 и в 2009 гг., для вируса A(H3N2) три раза: в 2011–2012, 2012–2013 и 2014–2015 гг. В странах Европы и Северной Америки, а также на территории Российской Федерации в эпидемический сезон 2014–2015 гг. преобладали вирусы гриппа A(H3N2). Большинство из них антигенно отличались от рекомендованного ВОЗ и включенного в состав вакцин для стран Северного полушария штамма A/Техас/50/2012(H3N2) и были более тесно связаны с вакцинным штаммом A/Швейцария/97 15 293/2013 (H3N2).

В связи с отмеченным антигенным несоответствием между циркулирующими и вакцинными штаммами A(H3N2) анализ эффективности вакцин против гриппа, проведенный в Канаде, Великобритании и США среди всего населения и среди госпитализированных пациен-

Несмотря на доказанную безопасность и иммуногенную активность гриппозных вакцин, главным критерием их качества является профилактическая эффективность, которая зависит от таких факторов, как степень антигенного соответствия вакцинных и эпидемических штаммов вируса; тип вакцины; антигенная нагрузка (для ИГВ) и биологическая активность (для ЖГВ); способ введения; кратность иммунизации. Наиболее важным является соответствие вакцинных и эпидемических штаммов

тов, показал значительное снижение защитного эффекта вакцин на 8, 16,8, 3,4 и 22% по сравнению с теми периодами, когда наблюдалось полное соответствие [34].

Для вирусов гриппа типа В несоответствие вакцинных и циркулирующих штаммов было отмечено три раза: в 2007–2008, 2008–2009 и в 2012–2013 гг. — и связано с включением в состав вакцины штамма другой линии. В течение последних 20 лет было признано существование двух антигенно различных линий гриппа В — Ямагатской и Викторианской, существенно отличающихся по антигенным и молекулярно-генетическим свойствам. Во время каждого сезона гриппа во всем мире обе линии циркулировали одновременно, при этом во время многих сезонов одна линия доминировала над другой.

Так, в эпидемический сезон 2008–2009 гг. в составе гриппозных вакцин присутствовал штамм В/Флорида/4/06 Ямагатской линии. В Санкт-Петербурге в феврале – апреле 2009 г. было зарегистрировано 26 вспышек гриппа и ОРВИ, в основном в организованных коллективах детей, подростков и молодежи, как среди непривитых, так и среди привитых.

Создание глобальных предсказаний для вирусов гриппа типа В особенно сложно, поскольку различные клоны могут преобладать или совместно циркулировать в различных регионах. Можно ожидать, что существующие тривалентные вакцины против сезонного гриппа могли бы быть улучшены включением штаммов гриппа В обеих линий и созданием тетравалентной вакцины против гриппа. Единственным клинически значимым изменением в производственном процессе между этими формами вакцин является добавление второго штамма В (альтернативной линии). В то же время создание четырехвалентных вакцин, содержащих штаммы вирусов гриппа Ямагатской и Викторианской линии в дополнение к штаммам вирусов гриппа А (H1N1) и А(H3N2), не решает проблему полностью, т. к. возможно появление дрейфовых вариантов.

Постоянная изменчивость поверхностных антигенов вируса гриппа — гемагглютинаина и нейраминидазы — вызывает необходимость ежегодных вакцинаций и обновления состава вакцин [35–37]. Сезонные вакцины, формируемые на основании рекомендаций ВОЗ, неэффективны в случае внезапного появления нового пандемического штамма, кардинально отличающегося от циркулирующего варианта. Специфический иммунитет, вырабатываемый после заболевания или вакцинации одним подтипом вируса гриппа А, слабо защищает от инфекции другим подтипом. Иммунитет к любому подтипу вируса гриппа А не защищает от вируса гриппа В, и наоборот: иммунизация против гриппа В неэффективна в отношении вирусов гриппа А. Создание универсальной противогриппозной вакцины, вызывающей широкий кросс-протективный долго действующий иммунитет, способный противостоять вирусам гриппа А и В всех известных подтипов, может решить эту проблему.

Все существующие противогриппозные вакцины направлены на создание иммунитета к глобулярной части гемагглютинаина. Основным маркером их иммуно-

генности являются титры антител, которые определяют в реакции торможения гемагглютинации (РТГА) и реакции микронеutralизации (РМН). Пониманию тонких механизмов взаимодействия вирусов и иммунной системы макроорганизма, роли отдельных вирусных белков, пептидов в индукции или подавлении тех или иных медиаторов иммунного ответа способствовало развитие молекулярной биологии в последние годы [38]. Тенденция создания современных противогриппозных вакцин заключается в выборе и активации конкретных факторов иммунного ответа. В качестве антигенов для получения вакцин с широким спектром защиты используют консервативные эпитопы поверхностных белков. В последнее десятилетие активно разрабатывается идея создания универсальной вакцины против всех подтипов вируса гриппа А. Эпидемиологические наблюдения подтверждают реальность ее осуществления. Даже в периоды циркуляции вирусов с совершенно новыми для человеческой популяции поверхностными антигенами, во время пандемии гриппа, заболеваемость среди лиц старшего возраста в несколько раз меньше, чем среди детей и подростков. Матриксный белок М2 вируса гриппа А является одним из наиболее перспективных кандидатов для создания вакцины. В работах многих исследователей показано, что препараты, основанные на белке М2, не предотвращают заболевания, но обладают выраженным защитным действием, проявляющимся в снижении вирусной репликации в легких, в уменьшении тяжести заболевания и в предотвращении гибели животных. При появлении виру-

са с кардинально измененными поверхностными антигенами, т. е. при угрозе развития пандемии, вакцины на основе рекомбинантных белков, включающие консервативные эпитопы разных белков вируса гриппа, будут чрезвычайно востребованы. Универсальные вакцины особенно важны для праймирования неиммунных контингентов (дети) и вакцинации лиц, имеющих противопоказания к традиционным вакцинам.

Вакцинация против гриппа современными вакцинами, даже несмотря на несоответствие одного из трех штаммов, должна быть рекомендована, т. к. обеспечивает защиту по отношению к другим двум вирусам, которые соответствуют циркулирующим. Вакцинация против гриппа является наиболее стратегически оправданным способом защиты от гриппа — она безопасна, безвредна и эффективна, вакцинацию против гриппа можно и нужно рассматривать как средство предотвращения осложнений. В борьбе с гриппом реальной альтернативы вакцинации не существует [39].

ВОЗ поощряет инициативы по увеличению информированности медработников и общественности в отношении гриппа и вакцинации против гриппа, включая определение национальных задач программ иммунизации.

В кампаниях вакцинации должны быть предусмотрены меры по мобилизации работников здравоохранения, т. к. именно они имеют решающее значение в повышении уровня приемлемости вакцинации против гриппа среди лиц, подвергающихся риску тяжелого течения этой инфекции.



ЛИТЕРАТУРА

1. WHO position paper – Vaccines against influenza November 2012. Weekly epidemiological record, 47, 2012, 87:461–476. <http://www.who.int/wer>.
2. de Waure C, Veneziano MA, Caddeu C, Capizzi S, Specchia ML, Capri S, Ricciardi W. Economic value of influenza vaccination. Hum Vaccin Immunother. 2012; 8(1):119-29.
3. Greenberg DP, Robertson CA, Noss MJ, Blatter MM, Biedenbender R, Decker MD. Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated influenza vaccine compared to licensed trivalent inactivated influenza vaccines in adults. Vaccine. 2013; 31(5):770-6.
4. Who Should Get Vaccinated Against Influenza. U.S. Centers for Disease Control and Prevention. Retrieved. 2013-04-07.
5. Ryan J, Zoellner Y, Gradl B, Palache B, Medema J. Establishing the health and economic impact of influenza vaccination within the European Union 25 countries. Vaccine. 1995; 13(4): 365-9.
6. Louie J, Acosta M, Jamieson D et al. Severe 2009 A/H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. New Eng. J. Med. 2010; 362 (1): 27–35.
7. World Health Organization. CDC protocol of realtime RTPCR for influenza A/H1N1.
8. Белокриницкая Т., Тарбаева Д., Трубицына А. Тяжелые формы гриппа у беременных: факторы риска, особенности клинического течения, профилактика. Врач, 2, 2012: 32-36.
9. Костинов М.П., Кыткыо О.В., Афиногенова В.П. Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2010; 4: 50-53
10. Mor G, Cardenas I. The immune system in pregnancy: A unique complexity. Am. J. of Reprod. Immunol. 2010; 63: 425-433.

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФИТОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ РЕЦИДИВОВ ОСТРЫХ РИНОСИНУСИТОВ У ДЕТЕЙ Г. ЧЕЛЯБИНСКА

В статье представлены результаты собственного исследования клинической эффективности препаратов Миртола стандартизированного в лечении рецидивов острого риносинусита у детей. В исследование включались пациенты с острым риносинуситом, подтвержденным клинически и инструментально. Работа проводилась в январе – марте и сентябре – ноябре 2015 г., дизайн исследования – сравнительное открытое исследование с использованием клинико-лабораторных, биохимических, иммунологических и статистических методов. Было обследовано и пролечено 73 пациента (средний возраст – $9,5 \pm 3$). В 1-й группе (промывание носа по Проетцу) улучшение состояния пациентов по шкале ВАШ было достигнуто на 4-й день заболевания. В группе 2 (получали ГелоМиртол®) – на 3-й день заболевания. Сроки выздоровления в 1-й группе – свыше 8 дней, во 2-й группе – меньше 6–7 дней.

Ключевые слова: острый риносинусит, дети, лечение, Миртол стандартизированный, фитопрепарат ГелоМиртол®, ГелоМиртол® форте.

M.Y. KORKMAZOV, MD, Prof., K.S. ZYRYANOVA, PhD in medicine, A.S. BELOSHANGIN, PhD in medicine
South Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia
EVALUATION OF THE CLINICAL EFFICACY OF A PHYTOTHERAPEUTIC DRUG IN THE TREATMENT AND PREVENTION OF RECURRING ACUTE RHINOSINUSITIS IN CHILDREN OF CHELABINSK

The article presents the results of own study of clinical efficacy of myrtol standardized in the treatment of relapses of acute rhinosinusitis in children. The study included patients with acute rhinosinusitis confirmed clinically and instrumentally. The comparative open study using clinical, laboratory, biochemical, immunological and statistical methods was conducted in January – March and September – November 2015. 73 patients (mean age – $9,5 \pm 3$) were examined and treated. In group 1 (nasal irrigation by Proetz), improvement in patients according to the VAS was achieved on day 4 of disease. In group 2 (receiving GeloMyrtol®), improvement was observed on day 3 of disease. The period of recovery in group 1 was more than 8 days, in group 2 – less than 6–7 days.

Keywords: acute rhinosinusitis, children, treatment, myrtol standardized, GeloMyrtol® phytopreparation, GeloMyrtol® forte.

Одной из приоритетных задач современной оториноларингологии является реабилитация пациентов с острым риносинуситом (ОРС). Это широко распространенное заболевание, им страдают более 14% взрослых и детей [1]. Согласно российским клиническим рекомендациям «Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов» 2015 г., к острым риносинуситам относятся воспалительные заболевания слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух различной тяжести продолжительностью до четырех недель [2]. В обновленной версии Европейского документа по риносинуситам и носовым полипам (EPOS-2012) ОРС подразделяется на вирусный, когда длительность сохранения симптомов заболевания менее 10 дней, и поствирусный риносинусит – усиление симптомов заболевания после 5-го дня или сохранение симптомов более 10 дней, но общей продолжительностью заболевания менее 12 нед. [3]. Несмотря на внедрение передовых технологий диагностики и лечения, эпидемиологические показатели заболеваемости острым риносинуситом

у детей имеют тенденцию к росту [8]. Это подтверждается нашими статистическими данными, полученными в поликлиническом отделении МБУЗ ДГКП №3 г. Челябинска, где на 16 тыс. детского населения диагноз острого риносинусита в 2011 г. был выставлен у 84 детей, в 2012 г. – у 178 детей, в 2013 г. – у 123 детей, а в 2014 г. количество заболевших детей составило 482.

Ведущая роль в развитии острого риносинусита, по мнению большинства исследователей, принадлежит острой респираторно-вирусной инфекции (ОРВИ). При этом наибольшую актуальность проблема ОРВИ приобретает в детской оториноларингологической практике, где отмечается не только широкая распространенность заболевания, но и высокий риск развития риносинусита. Это подтверждается данными С.В. Рязанцева (2005, 2015), где 95% всех ОРС у детей имеют поствирусную этиологию [2]. Наиболее часто высеваемыми возбудителями острого бактериального синусита до сих пор остаются *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenza*, что, по данным большинства исследований, составляет 70–75% случаев [4, 10].

Согласно современным рекомендациям, консервативная терапия острых бактериальных синуситов направлена на купирование воспалительного процесса, устранение патогенного возбудителя, восстановление архитектоники полости носа, нормализацию мукоцилиарного клиренса (МЦК) и местного иммунитета и т. д. Так, по последним рекомендательным документам [2, 3] к основным методам реабилитации пациентов с ОРС легкой и средней тяжести относят интраназальные кортикостероиды, ирригационную терапию [5, 6]. Антибиотикотерапия применяется при затяжном течении [2, 3]. В качестве дополнения к основным методам рассматриваются муколитики, в т. ч. растительного происхождения [7, 8, 10]. Проведя анализ рекомендаций ЕР³ОС, Е.П. Карпова и Д.А. Тулупов (2014) обращают внимание на то, что составители ЕР³ОС не обсуждают возможности симптоматической терапии ОРС у детей до 12 лет, предлагают отказаться от использования муколитических препаратов. Кроме того, в этих документах не рассматривается вопрос возможности терапии ОРС лекарственными препаратами, прошедшими тщательный фитоконтроль и обладающими секретолитической активностью, особенно в педиатрической практике. К таким лекарственным препаратам относятся ГелоМиртол® и ГелоМиртол® форте. Мукоактивный растительный комплекс Миртол стандартизированный, входящий в состав препаратов ГелоМиртол® и ГелоМиртол® форте, обладает комплексным механизмом действия: секретолитическим, секретомоторным, антиоксидантным и противовоспалительным. Благодаря антиоксидантному действию Миртол стандартизированный нейтрализует свободные радикалы и уменьшает их негативное воздействие на слизистую оболочку. Противовоспалительное действие Миртола приводит к снижению образования и активации медиаторов воспаления. В отличие от детской практики Миртол стандартизированный включен в рекомендации ЕР³ОС для лечения вирусного и поствирусного синусита у взрослых с высокой степенью достоверности результатов (Ib) при высочайшем уровне рекомендации (A). Согласно исследованиям Н.Л. Кунельской и соавт. (2015), отмечено положительное влияние препарата ГелоМиртол® форте на мукоцилиарный клиренс (МЦК) при терапии острых и хронических риносинуситов у взрослых [9].

Экспериментальные данные подтверждают, что Миртол вмешивается в воспалительный процесс, перехватывает агрессивные свободные радикалы и ограничивает активацию лейкоцитов. Тем не менее, несмотря на достаточное количество исследований по ГелоМиртолу, в литературе имеются единичные сведения о клинической эффективности препарата в лечении рецидивов острого риносинусита у детей.

Цель исследования – оценить клиническую эффективность Миртола стандартизированного в комплексном лечении детей с острым бактериальным риносинуситом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в дизайне сравнительного открытого исследования с использованием клиничко- лабора-

ГелоМиртол®



Миртол стандартизированный

При острых и хронических синуситах



✓ Секретолитическое, секретомоторное и муколитическое действие [1-3]

✓ Антиоксидантный эффект в основе противовоспалительного действия [4-5]

✓ Антибактериальное действие на самые частые возбудители синуситов - *Str. Pneumoniae*, *Hämophilus influenzae*

¹ Beuscher N, Bien E, Elstner EF, Kietzmann M, and Amon UE, Myrtol standardized in treatment of sinusitis and bronchitis – Pharmacodynamics and pharmacokinetics, Zeitschrift für Phytotherapie, Abstractband, Kongress der Gesellschaft für Phytotherapie 1997, Seiten 9-10

² Lenders H et al., Suitability of various methods as pharmacodynamic models for the investigation of the efficacy of mucolytic agents on the maxillary sinus, Naunyn-Schroederberg's Arch. Pharmacol. (1996) 353 (Suppl.) R151

³ App EM, Stellenwert der Mukusclearance für das Bronchialsystem – Pathophysiologie und therapeutische Ansätze, in: Meister R, Entzündliche Erkrankungen des Bronchialsystems, Springer Verlag, 1. Auflage 2000, Seiten 27-53

⁴ Grabmann J, Hippel S, Dornisch K, Röhner U, Beuscher N, Elstner EF, Antioxidant Properties of Essential Oils. Arzneim.-Forsch./Drug Res. (2000) 50 (I): 135-139

⁵ Hippel S et al., Freie Radikale in Pathogenese und Therapie von entzündlichen Erkrankungen des Bronchialsystems, in: Meister R, Entzündliche Erkrankungen des Bronchialsystems, Springer Verlag, 1. Auflage 2000, Seiten 1-25

ДОКАЗАНО






1. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, 2007 (Рекомендации Немецкой Лиги Дыхательных путей по лечению ХОБЛ, 2007)

2. Rhinosinusitis-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie, 2011 (Рекомендации по лечению риносинусита Немецкого общества отоларингологии, 2011)

3. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, 2008 (Рекомендации по риносинуситам Немецкого общества Семейной медицины, 2008)

4. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps, 2012 (Европейские рекомендации по риносинуситам, 2012)

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

Таблица 1. Динамика основных клинических симптомов у больных острым риносинуситом при разных схемах терапии; n (%)

Клинический симптом	1-я группа (n = 30)			2-я группа (n = 43)		
	До лечения	Через 7 дней после лечения	Через 60 дней после лечения	До лечения	Через 7 дней после лечения	Через 60 дней после лечения
Затруднение носового дыхания	30 (100%)	6 (20%)	5 (16,6%)	43 (100%)	4 (9,3%)	2 (4,6%)
Слизисто-гнойное/гнойное отделяемое из носа	24 (80%)	7 (25%)	7 (25%)	32 (75%)	4 (9,3%)	2 (4,6%)
Постназальный синдром (утренний кашель)	7 (25%)	6 (20%)	4 (13,3%)	13 (30%)	1 (2,3%)	1 (2,3%)
Головная боль/лицевая боль	15 (50%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)	22 (50%)	-	-
Нарушение обоняния	3 (10%)	-	1 (3,3%)	6 (13,9%)	-	-
Сроки выздоровления	Свыше 8 дней			Меньше 6–7 дней		

торных, биохимических, иммунологических и статистических методов. Достоверность полученных данных определялась достаточным числом пациентов и применением адекватных сертифицированных лабораторных методов исследования. Испытание проводили на базе кабинета оториноларинголога МБУЗ ДГКП №3 (г. Челябинск) в январе – марте и сентябре – ноябре 2015 г. Было обследовано и пролечено 73 пациента, из них – 40 мальчиков и 33 девочки. Возраст больных составил от 6 до 14 лет, средний возраст – $9,5 \pm 3$. Из исследования исключались пациенты с сопутствующими хроническими заболеваниями верхних дыхательных путей; пациенты, принимающие антибактериальные препараты в течение предшествующих 30 дней; пациенты с бронхиальной астмой и аллергическими заболеваниями. В исследование включались пациенты с острым риносинуситом, подтвержденным клинически и инструментально.

Все дети до начала лечения прошли полное клиническое обследование: сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания. Диагноз устанавливался на основании общепринятых клинических методов (общий анализ крови, рентгенография околоносовых пазух в носоподбородочной проекции, эндоскопия полости носа 0° и 30° эндоскопами, риноцитограмма, сахаринный тест по общепринятой методике и т. д.). Оценка степени тяжести ОРС проводилась по шкале ВАШ родителями пациентов или их законными представителями. Оценка эффективности терапии проводилась до и через 3 мес. после лечения; анализировали жалобы пациентов и их родителей, состояние ЛОР-органов при инструментальном осмотре; различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Все родители подписывали добровольное информированное согласие об участии в исследовании в соответствии с основами ФЗ от 21.11.2011 №323 «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» и ФЗ от 12.04.2010 №61 «Об обращении лекарственных средств».

Соответственно проводимому лечению пациенты были разделены на 2 группы: группа 1 (30 человек) получала в дополнение к общепринятому лечению (ане-

мизация слизистой оболочки полости носа сосудосуживающими средствами в возрастной дозировке, системные антигистаминные препараты в возрастной дозировке) антибактериальные препараты по результатам бактериологических анализов и определения чувствительности, промывание носа по Проетцу. Вторая группа (43 человека) дополнительно получала ГелоМиртол® в возрастной дозировке: детям с 6 до 10 лет – ГелоМиртол® (Миртол 120 мг) 1 капсула 3 раза в день, детям с 10 лет – ГелоМиртол® форте (Миртол 300 мг) 1 капсула 3 раза в день. Клиническую эффективность препарата оценивали на 3, 6, 8-е сутки на основании выраженности клинических симптомов заболевания, риноскопической картины, наличия или отсутствия нежелательных явлений. Сроки появления рецидивов оценивали на 45-й и 60-й день. Дизайн нашего исследования представлен на *рисунке 1*.

Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием пакетов прикладных программ Statistica for Windows 6.0 и SPSS for Windows 13.0.

Рисунок 1. Дизайн исследования

Таблица 2. Динамика мукоцилиарного клиренса у больных острым риносинуситом при разных схемах терапии

Время наблюдения пациента/сутки	1-я группа (n = 30)	2-я группа (n = 43)
Первичный визит пациента	21,3 ± 1,3 мин	20,9 ± 1,1 мин
Сроки улучшения (3–4)	15,4 ± 1,2 мин	8,3 ± 1,3 мин*
Сроки выздоровления (6–8)	9,8 ± 0,9 мин	6,5 ± 0,2 мин*

*p < 0,05

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 1-й группе улучшение состояния пациентов по шкале ВАШ было достигнуто на 4-й день заболевания. В группе 2 – на 3-й день заболевания. Сроки выздоровления в группе 1 – свыше 8 дней, в группе 2 – меньше 6–7 дней. Возникновение рецидива в группе 1 – через 60 дней (30%), в группе 2 – через 60 дней (15%) (табл. 1).

На 3-й день после лечения детей с острым бактериальным риносинуситом с использованием препаратов ГелоМиртол®, ГелоМиртол® форте выявлены следующие достоверные клинические изменения: уменьшение затруднения носового дыхания (критерий Стьюдента $p < 0,05$), уменьшение количества слизистого или слизисто-гноя отделяемого из полости носа (критерий Стьюдента $p < 0,05$); дети 2-й группы реже предъявляли

жалобы на затрудненное носовое дыхание и утренний кашель в сравнении с детьми, входящими в 1-ю группу.

До начала лечения отмечалось выраженное угнетение МЦК у больных во всех трех группах ($20,5 \pm 1,1$ мин). На фоне проводимой терапии у больных второй группы восстановление показателей МЦК происходило быстрее, чем в контрольной группе (табл. 2).

Улучшение показателей риноцитограммы (РЦГ) в 1-й группе получено не было. Во 2-й группе к 6-му дню получено достоверное снижение содержания нейтрофилов и слизи, что расценивается нами как противовоспалительный эффект препарата ГелоМиртол® (табл. 3).

ВЫВОДЫ

1. Применение двух схем лечения острого синусита во всех случаях привело к выздоровлению пациентов, однако восстановление скорости мукоцилиарного клиренса слизистой оболочки полости носа в группе пациентов, получавших ГелоМиртол® и ГелоМиртол® форте, быстрее, чем в группе контроля. Средняя продолжительность лечения в группе пациентов, получавших препараты ГелоМиртол®, оказалась меньше на 1,5 суток (табл. 1).
2. Включение препарата ГелоМиртол® (Миртол 120 мг) детям с 6 лет, ГелоМиртол® форте (Миртол 300 мг) детям с 10 лет в терапию острых риносинуситов позволяет избежать рецидивов заболевания в 85% случаев, в группе сравнения в 70% случаев.

**Таблица 3. Динамика риноцитограммы у больных острым риносинуситом при разных схемах терапии**

Время наблюдения пациента/сутки	1-я группа (n = 30)			2-я группа (n = 43)		
	эоз. в поле зрения	нейтр. в поле зрения	слизь (количество)	эоз. в поле зрения	нейтр. в поле зрения	слизь (количество)
Первичный визит пациента	2 ± 0,5	87 ± 2,5	+++	1 ± 0,3	85 ± 2,4	+++
Сроки улучшения (3–4 дни)	2 ± 0,4	83 ± 1,9	+++	1 ± 0,2	65 ± 1,2*	+++**
Сроки выздоровления (6–8 дней)	2 ± 0,4	60 ± 1,2	++	1 ± 0,2	28 ± 0,9*	+**

*p < 0,05; **p < 0,05

ЛИТЕРАТУРА

1. Белов В.А., Белова О.И. Рациональная антибактериальная терапия острого риносинусита у детей. *Медицинский совет*, 2015, 1: 28–31.
2. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов: методические рекомендации / Х.Т. Абдулкеримов, Т.И. Гаращенко, В.И. Кошель, С.В. Рязанцев, В.М. Свиштушкин; под ред. С.В. Рязанцева. СПб.: Полифорум Групп, 2014. 40 с.
3. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012 Wytke Fokkens, Valerie Lund, Joaquim Mullol, on behalf of the European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps group EPOS (2012), http://ep3os.org/p_translations2012.php?id=russia.
4. Крюков А.И., Кунельская Н., Туровский А.Б., Ивойлов А.Ю., Архангельская И.И., Изотова Г.Н., Павликова Е.В. Применение фитопрепаратов в лечении детей с острым синуситом. *Медицинский совет*, 2014, 15: 24–29.
5. Белошангин А.С. Вариативность ответной реакции слизистой оболочки полости носа в зависимости от проводимой терапии при полипозном риносинусите. *Российская оториноларингология*, 2012, 6(61): 12–15.
6. Зырянова К.С., Коркмазов М.Ю., Дубинец И.Д. Роль элиминационно-ирригационной терапии в лечении и профилактике заболеваний ЛОР-органов у детей. *Детская оториноларингология*, 2013, 3: 27–29.
7. Карпова Е.П., Тулупов Д.А. Возможности фитотерапевтических лекарственных средств на основе Миртола стандартизированного в терапии риносинусита. *РМЖ*, 2014, 26: 1912–1915.
8. Коркмазов М.Ю., Ленгина М.А., Синицкий А.И. Биохимические показатели оксидативного стресса слизистой оболочки полости носа при риносептопластике и возможности их коррекции. *Российская оториноларингология*, 2012, 6: 96–100.
9. Кунельская Н.Л., Туровский А.Б., Царапкин Г.Ю., Колбанова И.Г., Изотова Г.Н. Муколитическая терапия острых и хронических риносинуситов. *Медицинский совет*, 2015, 3: 8–12.
10. Громаков В.А. Миртол стандартизированный при остром риносинусите. *Вестник оториноларингологии*, 2012, 1: 57–58

ВРОЖДЕННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ

В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА

Представлено наблюдение за двумя пациентами с врожденным гипотиреозом. Продемонстрирована важность неонатального скрининга врожденного гипотиреоза. Описаны основные принципы диагностики, терапии и диспансерного наблюдения, роль педиатров в ведении пациентов с врожденным гипотиреозом.

Ключевые слова: врожденный гипотиреоз, неонатальный скрининг, левотироксин.

A.V. VITEBSKAYA, T.V. IGAMBERDIEVA, Sechenov First Moscow State Medical University

CONGENITAL HYPOTHYROIDISM IN PEDIATRIC PRACTICE

We present observation of two patients with congenital hypothyroidism. Importance of neonatal screening for congenital hypothyroidism is demonstrated. The main principles of diagnostics, therapy and dispensary supervision, role of pediatricians in observation of patients with congenital hypothyroidism are described.

Keywords: congenital hypothyroidism, neonatal screening, levothyroxine.

Врожденный гипотиреоз (ВГ) – нарушение секреции гормонов щитовидной железы (ЩЖ) – одно из наиболее часто встречающихся врожденных заболеваний желез внутренней секреции, в отсутствие своевременной диагностики и лечения приводящее к тяжелой инвалидизации [4, 5].

Частота встречаемости ВГ на территории России в среднем составляет 1 случай на 3 950 новорожденных и варьирует в зависимости от региона от 1 случая на 2 600 новорожденных (Уральский федеральный округ) до 1 на 5 400 новорожденных (Дальневосточный федеральный округ). У девочек ВГ диагностируется в 2–2,5 раза чаще, чем у мальчиков [1, 7].

При ВГ в первую очередь отмечается задержка психомоторного развития, нарушение слуха и речи, отставание интеллектуального развития вплоть до кретинизма. Тяжесть проявлений вышеперечисленной патологии зависит от сроков начала заместительной терапии и варианта дисгенезии ЩЖ. Так как раннее выявление ВГ и своевременное начало терапии позволяют избежать задержки психомоторного развития, во многих странах мира, в т. ч. в России, проводится неонатальный скрининг на ВГ [2, 4–6].

Цель работы: продемонстрировать важность неонатального скрининга на ВГ, клиническую гетерогенность ВГ, основные принципы подбора заместительной гормональной терапии и диспансерного наблюдения пациентов с ВГ, роль педиатра в выявлении ВГ и наблюдении за подобными пациентами.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Клинический случай 1

Пациентка К., 5 лет, родилась от первой физиологически протекавшей беременности у молодых здоровых родителей. Естественные роды в срок. При рождении рост 54 см, вес 3 700 г. Кровь из пятки для неонатального скри-

Таблица 1. Показатели тиреоидных гормонов на фоне заместительной терапии левотироксином у пациентки К.

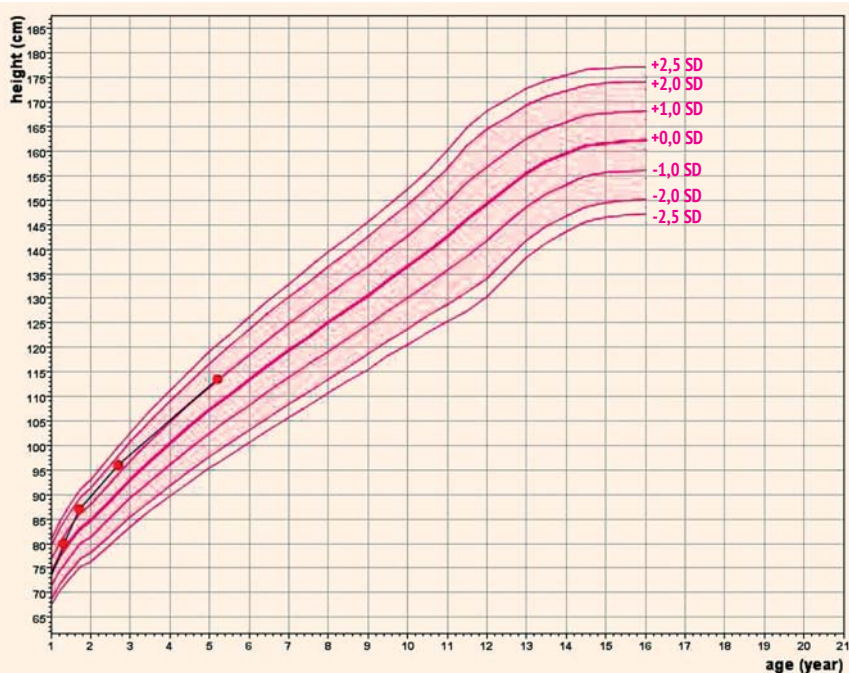
№ п/п	Возраст ребенка	ТТГ, мЕд/л	свТ4, пмоль/л	Доза левотироксина до проведения гормонального анализа → скорректированная доза по результатам анализов, мкг
1	4 дня	164,6 (↑)*		0
2	23 дня	249,19 (↑)		0 → увеличение дозы с 6 до 31,25
3	1 месяц 9 дней	22 (↑)	14,39	(6-31,25) → 31,25
4	1 месяц 24 дня	17,8 (↑)	16,9	31,25 → 37,5
5	2 месяца 13 дней	10,5 (↑)	25,9 (↑)	37,5 → 31,25
6	4 месяца	16,7 (↑)	25,4 (↑)	31,25 → 37,5
7	6 месяцев	2,8	30,1 (↑)	37,5 → 31,25
8	10 месяцев	10,04 (↑)	26,6 (↑)	31,25 → 37,5
9	1 год	7,1 (↑)	20	37,5 → 50
10	1 год 4 месяца	4,1	28,1 (↑)	50
11	1 год 8 месяцев	24,3 (↑)	15,3	50 → 56,25
12	1 год 11 месяцев	5,6	23,1	56,25
13	2 года 1 месяц	1,8	22,4	56,25
14	2 года 8 месяцев	3,62	20,3	56,25
15	3 года 2 месяца	5,5	19,8	56,25
16	3 года 7 месяцев	3,57	21,4	56,25
17	4 года 2 месяца	7,4 (↑)	19,6	56,25 → 62,5
18	4 года 6 месяцев	2,54	21,8	62,5

* ↑ – клинически значимое повышение уровня гормона

нинга была взята на 4-й день. После роддома девочка была переведена в отделение неонатологии по поводу перинатального поражения центральной нервной системы смешанного генеза, синдрома двигательных нарушений, язвенно-некротического энтероколита. В период нахождения девочки в стационаре был получен результат неонатального скрининга – повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) до 164,6 мЕд/л. На 23-й день жизни проведен ретест, подтвердивший диагноз ВГ: ТТГ – 249,19 мЕд/л. На основании этого была начата заместительная терапия левотироксином с постепенным увеличением дозы до 37,5 мкг/сут. На фоне приема 37,5 мкг левотироксина отмечены симптомы тиреотоксикоза вследствие передозировки, в связи с чем в 2,5 мес. доза была уменьшена до 25 мкг/сут. В дальнейшем в течение жизни и в процессе роста пациентки проводилась неоднократная коррекция доз заместительной терапии в соответствии с уровнем ТТГ, свободных фракций тироксина (свТ4) и трийодтиронина (свТ3) (табл. 1). По росту и развитию девочка никогда не отставала от сверстников (рис. 1). Согласно данным амбулаторной карты, пациентка нечасто болеет респираторными вирусными заболеваниями, однократно перенесла ангину. Привита по возрасту, гепатит В – отказ родителей. Наследственность по эндокринным заболеваниям неотягощена.

В возрасте 2 лет и 8 мес. впервые проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) для уточнения состояния ЩЖ, однако в типичном месте железа не была обнаружена. В связи с этим было запланировано проведение сцинтиграфии с технецием (^{99}Tc) с целью поиска ткани ЩЖ.

Рисунок 1. График роста пациентки К.



На графике нормальный рост девочек представлен интервалом от -2,0 до +2,0 SD (standard deviation, стандартные отклонения) (интервал выделен розовым цветом). Результаты измерения роста девочки отмечены на графике красными точками: 1,4 года – 80 см, 1,8 года – 87,5 см, 2,7 года – 96,5 см, 5,2 года – 113,5 см

Рисунок 2. Сцинтиграфия щитовидной железы у пациентки К.

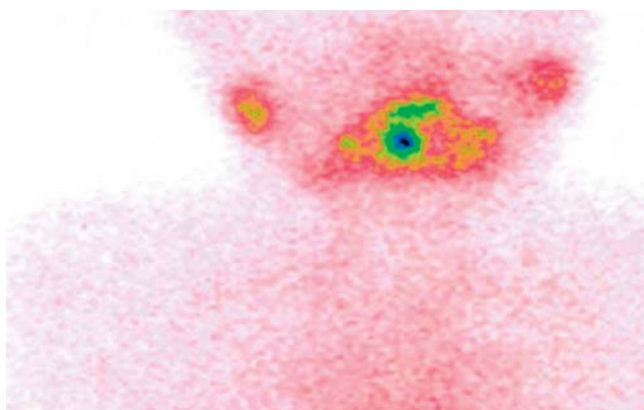


Таблица 2. Показатели тиреоидных гормонов на «чистом» фоне (отмена левотироксина на 6 нед.) у пациентки К.

Показатель	Значение	Норма
ТТГ	178 мкМЕ/мл (↑↑↑)	0,5–4,5
свТ3	2,4 пмоль/л (↓)	4,6–12,6
свТ4	7,3 пмоль/л (↓)	12–28
АТ к ТГ	менее 15 МЕ/мл	0–60
АТ к ТПО	46 МЕ/мл	0–60
Тиреоглобулин	32 нг/мл	0–55

* ↑↑↑ и ↓ – клинически значимое повышение/снижение показателя.

В возрасте 5 лет 2 мес. проведено стационарное обследование пациентки. За 6 нед. до поступления в стационар был временно прекращен прием левотироксина, что позволило провести сцинтиграфию ЩЖ (рис. 2) и гормональные исследования на «чистом» фоне (табл. 2). На момент поступления девочка имела классические симптомы, типичные для гипотиреоза, была слабой, вялой и заторможенной.

По данным УЗИ в типичном месте ЩЖ не была найдена. При проведении сцинтиграфии с ^{99}Tc обнаружена гипоплазированная ЩЖ, эктопированная в сублингвальную область (рис. 2).

После восстановления адекватной заместительной терапии левотироксином пациентка была проконсультирована неврологом, логопедом и оториноларингологом – выявлен астено-невротический синдром.

Клинический случай 2

Пациент И., 10 лет, родился от второй физиологически протекавшей беременности (старший брат здоров),

срочных самопроизвольных родов. При рождении вес 3 200 г, длина 52 см, закричал сразу. Образцы крови для проведения неонатального скрининга были взяты в роддоме, по результатам был выявлен ВГ. Однако при оформлении документов в роддоме место проживания было указано неправильно, что не позволило своевременно связаться с родителями ребенка и сообщить о диагнозе. В первые месяцы жизни мальчик наблюдался по месту жительства неврологом в связи с перинатальным поражением центральной нервной системы. Терапия левотироксина была начата в возрасте 3 месяцев. Несмотря на позднее начало лечения, к концу первого года задержки в развитии не отмечалось. В дальнейшем мальчик постоянно наблюдался эндокринологом, ежедневно принимал левотироксин, не менее двух раз в год проводилось гормональное исследование и при необходимости коррекция доз. В различном возрасте пациент неоднократно обращался к оториноларингологу по поводу частых респираторных инфекций, аденоидов 2–3-й степени, туботита, вазомоторного ринита. Из детских инфекций перенес ветряную оспу. Вакцинация по индивидуальному графику. С 8-летнего возраста наблюдается ревматологом по поводу суставной формы ювенильного ревматоидного артрита, на момент настоящего обследования получает терапию цитостатиками в поддерживающей дозе. Рост пациента соответствует нормальным значениям (рис. 3).

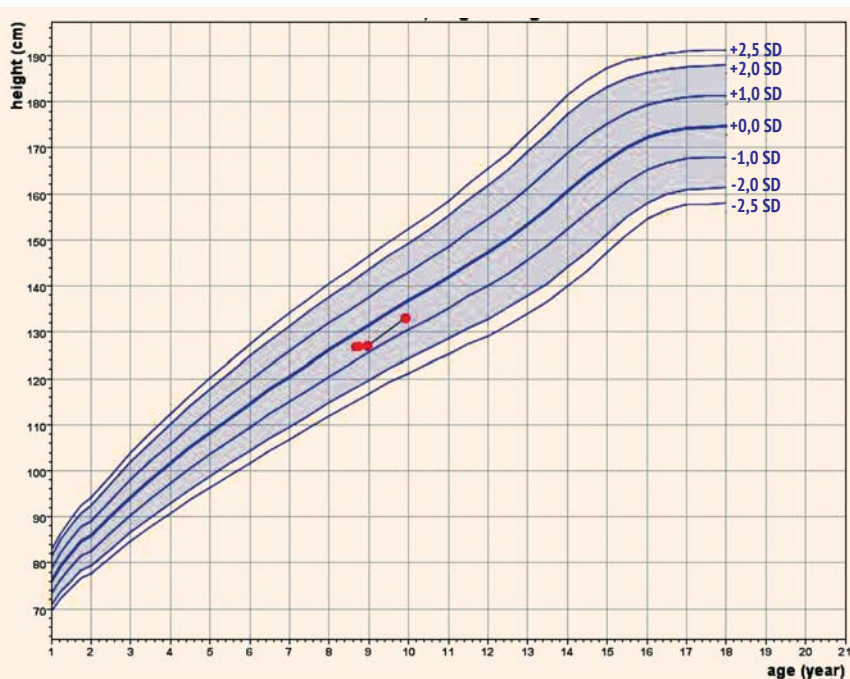
Впервые госпитализирован в детское эндокринологическое отделение в возрасте 8 лет с жалобами на тахикардию, аритмию и неожиданно «плохие» результаты гормонального исследования (ТТГ – 94,87 мкМЕ/мл (↑), свТ4 –

Таблица 3. Показатели тиреоидных гормонов на фоне адекватной заместительной гормональной терапии левотироксином у пациента И.

Показатель	Значение	Норма
ТТГ	2,6 мкМЕ/мл	0,5–4,5
свТ3	7,3 пмоль/л	4,6–12,6
свТ4	19,2 пмоль/л	12–28
АТ к ТГ	менее 15 МЕ/мл	0–100
АТ к ТПО	63 МЕ/мл	0–100
Тиреоглобулин	2 нг/мл	0–55

13,56 пмоль/л) на фоне постоянной заместительной терапии левотироксином (75 мг/сут). Мать пациента утверждала, что ребенок ежедневно бесперебойно принимает рекомендованные препараты. В связи с этим необходимо было учитывать возможность лабораторной ошибки или приема контрафактного препарата. По данным гормонального исследования, проведенного в стационаре, уровни ТТГ и Т4св были в пределах нормы (табл. 3). Кардиологическое обследование не подтвердило жалоб на аритмию и тахикардию. Мальчик был проконсультирован неврологом – диагностирован астено-невротический синдром, функциональные нарушения сна. Логопедом выявлено общее недоразвитие речи IV уровня, дисграфия, дислексия. Пациент проконсультирован оториноларингологом – нарушений слуха не выявлено. При УЗИ обнаружена гипоплазированная ЩЖ, расположенная в типичном месте.

Рисунок 3. График роста пациента И.



ОБСУЖДЕНИЕ

Гормоны ЩЖ участвуют в регуляции роста и дифференцировки всех клеток организма, и их недостаток при ВГ может оказывать отрицательное влияние на различные органы и системы ребенка. Наиболее тяжелыми являются дефекты развития нервной системы. При ВГ типична гипоплазия нейронов коры головного мозга, сопровождающаяся задержкой роста аксонов и дендритов, плохой миелинизацией нервных стволов, что в итоге вызывает морфофункциональные нарушения, замедление васкуляризации головного мозга [3–5, 7, 8].

При ВГ также страдает и сердечно-сосудистая система. Из-за утраты инотропного и хронотропного эффектов тиреоидных гормонов снижаются ударный объем и частота сердечных сокращений. Сопротивление перифе-

рического сосудистого русла в покое повышено, а объем циркулирующей крови снижен. Эти гемодинамические нарушения приводят к ослаблению кровоснабжения периферических тканей, что может быть причиной бледности и пониженной температуры кожных покровов [3–5, 7, 8].

В коже и подкожных тканях при ВГ наблюдается накопление гиалуроновой кислоты, что приводит к отеку. Отечные ткани мягкие, хорошо заметны вокруг глаз, на тыльной стороне кистей рук и стоп, в надключичных ямках. Из-за отека увеличивается также размер языка. Кожные раны заживают медленно. Волосы сухие, ломкие, утратившие блеск, нередко выпадают [3–5, 7, 8].

Гормоны ЩЖ участвуют в регуляции роста и дифференцировки всех клеток организма, и их недостаток при ВГ может оказывать отрицательное влияние на различные органы и системы ребенка

Костно-мышечная система также поражается при ВГ. Типично снижение скорости сокращения и расслабления мышц, что приводит к замедленным движениям и заторможенным сухожильным рефлексам. Кроме этого, страдает обмен кальция и фосфатов, т. к. при дефиците тиреоидных гормонов снижается синтез белка и продукция факторов роста. Центры оссификации появляются поздно, нарушается линейный рост трубчатых костей конечностей, что приводит к диспропорциональной карликовости. Размер головы из-за замедления зарастания родничков, напротив, велик по сравнению с туловищем. Из-за нарушения развития головок бедренной кости походка становится «утиной». Зубы чаще недоразвиты, легко поражаются кариесом [3–5, 7, 8].

Как было продемонстрировано выше, клинические проявления ВГ достаточно разнообразны и зависят от возраста. Наиболее типичными признаками заболевания в ранний постнатальный период являются: переносная беременность (более 40 нед.), большая масса тела при рождении (более 3 500 г), отечное лицо, губы, веки, полуоткрытый рот с широким, «распластанным» языком, локализованные отеки, признаки незрелости при доношенной по сроку беременности, низкий, грубый голос при плаче, позднее отхождение мекония, плохая эпителизация пупочной ранки, затянувшаяся желтуха [2, 5, 7]. Для диагностики ВГ у новорожденных была разработана шкала Апгар. При сумме баллов более 5 следует заподозрить ВГ (табл. 4) [7].

В дальнейшем, на 3–4-м мес. жизни, если не начато лечение, появляются другие клинические симптомы: сниженный аппетит, плохая прибавка массы тела, метеоризм, запоры, сухость, бледность, шелушение кожных покровов, гипотермия (холодные кисти, стопы), ломкие, сухие, тусклые волосы, мышечная гипотония. В более поздние сроки, после 5–6-го месяца жизни, на первый план выступает нарастающая задержка психомоторного и физического развития ребенка, обращают на себя внимание кардиомегалия, глухость сердечных тонов, снижение артериального давления, брадикардия [2, 5, 7].

Однако все вышеперечисленные клинические проявления не являются специфическими и в большинстве случаев не могут гарантировать раннюю диагностику ВГ. Считается, что только в 5% случаев ВГ может быть заподозрен у новорожденных на основании данных клинической картины [2, 5]. В описываемых нами клинических примерах у пациентов не было явных клинических проявлений ВГ. Они родились в срок, имели обычную массу тела, хотя у девочки она превышала 3 500 г. Можно предположить, что перинатальное поражение центральной нервной системы, из-за которого пациентка К. находилась в отделении неонатологии, а пациент И. наблюдался неврологом по месту жительства, была одним из проявлений ВГ. Однако даже при таком ретроспективном анализе мы не можем выделить какие-либо специфические клинические проявления, которые позволили бы выявить ВГ.

В связи с высокой распространенностью заболевания, отсутствием явных клинических маркеров, возможностью избежать инвалидизации при раннем выявлении и назначении терапии, наличием точного лабораторного метода, позволяющего выявить ВГ, в большинстве стран мира проводится неонатальный скрининг на ВГ. В России скрининг проводится с 1992 г. [6]. За период 1993–2011 гг. было обследовано более 15 млн новорожденных и выявлено 6 000 случаев ВГ [1].

Скрининг проводится в три этапа. На первом этапе на 3–4-й день после рождения у доношенных новорожденных и на 7–14-й у недоношенных берется по 6–8 капель крови, чаще из пятки, на специальную фильтровальную бумагу. Высушенные образцы крови отсылаются в специализированную лабораторию, где на втором этапе определяется концентрация ТТГ. Уровень ТТГ у новорожденного ниже 20 мЕд/л – вариант нормы. Все образцы с ТТГ более 20 мЕд/л должны быть исследова-

Таблица 4. Шкала Апгар при подозрении на врожденный гипотиреоз [7]

Признак	Оценка, балл
Пупочная грыжа	2
Отечность	2
Позднее отхождение мекония (> 20 ч); запоры	2
Женский пол	1
Бледность; гипотермия кожных покровов	1
Макроглоссия	1
Мышечная гипотония	1
Пролонгированная желтуха (> 3 нед.)	1
Грубая сухая кожа; шелушение кожи	1
Открытый малый родничок (шире 5 мм)	1
Переносная беременность (> 40 нед.)	1
Большая масса тела при рождении (> 3 500 г)	1

ны повторно, концентрация ТТГ выше 50 мЕд/л позволяет заподозрить гипотиреоз, а выше 100 мЕд/л с высокой степенью вероятности указывают на наличие заболевания. При выявлении уровня ТТГ выше 20 мЕд/л результаты перепроверяются, телефонограммой срочно передаются в поликлинику, где реализуется третий этап неонатального скрининга [2, 5, 6].

После взятия крови детям с уровнем ТТГ выше 50 мЕд/л сразу же, не дожидаясь результатов, назначается заместительная терапия левотироксином. При получении нормальных результатов свТ4 и ТТГ терапия отменяется. Вопрос о назначении лечения детям, имеющим уровни ТТГ 20–50 мЕд/л, решается после повторного гормонального исследования. При подтверждении диагноза назначается заместительная терапия в возрастных дозах. Детям, которым лечение сразу же не было назначено, необходимы повторные осмотры с определением уровней ТТГ и свТ4 (через неделю, затем через месяц), и, если уровень ТТГ нарастает, следует назначить заместительную терапию тиреоидными препаратами с дальнейшим тщательным наблюдением за ребенком [2, 5, 6].

Нашим пациентам на первом этапе неонатального скрининга был проведен забор образцов крови. Далее, на втором этапе, в поступивших в лабораторию образцах крови был определен уровень ТТГ. У пациентки К. он составил 164,6 мЕд/л, в связи с чем при получении результата был проведен повторный забор крови и назначена терапия левотироксином. Результаты ретеста подтвердили диагноз ВГ и потребность в заместительной терапии тиреоидными гормонами, продемонстрировав нарастание уровня ТТГ. Необходимо отметить, что ВГ был выявлен, и терапия была назначена на 23-й день жизни, т. е. в соответствии с рекомендациями «не позднее первого месяца жизни» [7]. Это несколько позже, чем средние сроки начала терапии, типичные для европейских стран. Например, в Германии лечение начинают в среднем на 8–9-й день жизни, в Великобритании – на 11–15-й день [7, 9].

Из-за утраты инотропного и хронотропного эффектов тиреоидных гормонов снижаются ударный объем и частота сердечных сокращений. Сопротивление периферического сосудистого русла в покое повышено, а объем циркулирующей крови снижен

У пациента И. на первых двух этапах также была проведена работа, однако неонатальный скрининг не дал эффективного результата. Причиной тому послужила ошибка при указании адреса, по которому семья проживала после рождения мальчика. И здесь необходимо подчеркнуть роль педиатра в выявлении «потерявшихся» пациентов с ВГ. На поиски ребенка ушло время, и терапия была назначена лишь через 3 мес. после рождения. Столь позднее начало лечения не всегда позволяет полностью избежать осложнений ВГ. Однако, согласно данным амбулаторной карты, к году пациент не отставал

в развитии от сверстников. Это может быть расценено как одна из положительных характеристик эффективности терапии.

Диспансерное наблюдение за пациентами с ВГ включает в себя осмотр педиатра или детского эндокринолога каждые две недели в течение первых трех месяцев после постановки диагноза, далее на первом году жизни каждые 2–3 мес. и в дальнейшем каждые полгода. Цель подобного наблюдения – исследование уровня тиреоидных гормонов, контроль роста и психомоторного развития [7].

Лабораторное исследование уровня ТТГ и свТ4 проводится при каждом визите. Об адекватности дозы левотироксина судят по клиническому состоянию ребенка (отсутствие симптомов гипо- и гипертиреоза), уровням свТ4 и ТТГ в сыворотке, которые на фоне заместительной терапии должны соответствовать нормальным значениям. При ВГ у детей первого года жизни не всегда удается добиться нормального уровня ТТГ, в связи с чем в этот период в большей степени ориентируются на уровень свТ4. В старшем возрасте адекватность терапии оценивают по уровню ТТГ [7].

Врачебное наблюдение наших пациентов после установления диагноза осуществлялось в соответствии с описанными рекомендациями. Дети ежедневно принимали таблетки левотироксина в индивидуально подобранных дозах. Уровень тиреоидных гормонов исследовался не реже двух раз в году, по результатам анализа детским эндокринологом проводилась коррекция дозы левотироксина.

Анализ уровня тиреоидных гормонов, в зависимости от доз заместительной терапии у пациентки К. (табл. 1), демонстрирует сложность подбора идеальной дозировки и необходимость неоднократных исследований уровня тиреоидных гормонов в процессе роста ребенка.

При поступлении в стационар в возрасте 8 лет у пациента И. были жалобы на тахикардию и «плохие» результаты гормонального исследования, несмотря на заместительную терапию левотироксином. Результаты повторного гормонального исследования, проведенного в стационаре, подтвердили компенсацию ВГ, что позволило говорить о лабораторной ошибке при предыдущем исследовании. Необходимо отметить, что предъявляемые жалобы пациента на тахикардию могли быть следствием неадекватной заместительной терапии, что обусловлено инотропным влиянием тиреоидных гормонов. При обращении пациентов с ВГ с подобными жалобами следует рассматривать вопрос о внеплановом гормональном исследовании для оценки тиреоидного статуса.

Кроме перечисленных исследований, в течение первого года после выявления ВГ диспансерное наблюдение обычно включает общеклинические и биохимические исследования крови для поиска анемии и гиперхолестеринемии вследствие недостаточной компенсации гипотиреоза. Проводится ЭКГ, при некомпенсированном гипотиреозе выявляющая брадикардию и уменьшение амплитуды комплексов QRS. Эхокардиография также рекомендована на первом году жизни, особенно при поздней диа-

гностике, для выявления сопутствующих врожденных пороков развития, а также при декомпенсации гипотиреоза с целью обнаружения выпотного перикардита, снижения сократительной способности миокарда. Кроме этого, для уточнения причин отеков и поиска сопутствующей патологии может требоваться УЗИ почек, рентгенография коленных суставов и стоп [5, 7].

Оценка физического развития проводится на основании данных роста и – при необходимости – костного возраста, определяемого при рентгенографии кистей рук [5, 7]. При анализе графика роста пациентки К. (рис. 1) мы видим, что она никогда не отставала от сверстников и всегда имела хорошую скорость роста. График роста пациента И., построенный на основании измерений в течение последних двух лет, также демонстрирует хорошую динамику роста (рис. 3). Это еще одно косвенное подтверждение адекватности проводимой заместительной терапии левотироксином наших пациентов.

В связи с высокой распространенностью заболевания, отсутствием явных клинических маркеров, возможностью избежать инвалидизации при раннем выявлении и назначении терапии, наличием точного лабораторного метода, позволяющего выявить ВГ, в большинстве стран мира проводится неонатальный скрининг на ВГ

Согласно рекомендациям, на первом году жизни пациентов с ВГ наблюдают невролог, отоларинголог и окулист, а в старшем возрасте – лишь при наличии показаний. В год рекомендуется консультация сурдолога для исключения нейросенсорной тугоухости. В 4–5 лет требуется осмотр логопеда для выявления нарушения речи. При снижении интеллектуального развития пациентам может быть рекомендована консультация психолога [1, 5, 7].

На протяжении жизни пациентка К. неоднократно была осмотрена окулистом и отоларингологом. По поводу астено-невротического синдрома она с раннего возраста наблюдалась у невролога. Девочка никогда не отставала от сверстников в развитии. При консультации логопеда в возрасте 5 лет 2 мес. нарушений речи у пациентки также не было выявлено.

Пациент И. также наблюдается неврологом по поводу астено-невротического синдрома и функционального нарушения сна. Необходимо отметить, что, несмотря на начало терапии в 3 мес., он учится в обычной школе. Однако при консультации логопеда в возрасте 8 лет выявлено общее недоразвитие речи, дисграфия и дислексия, что может быть следствием относительно позднего начала заместительной терапии левотироксином и требует педагогической коррекции.

Еще одно важное направление в обследовании пациентов с ВГ – уточнение локализации и структуры ЩЖ. Первое УЗИ ЩЖ рекомендуется проводить на первом году жизни. При отсутствии ее в типичном месте после

достижения 5 лет рекомендуется проведение радиоизотопного сканирования. При изменении структуры железы при наличии показаний проводится пункционная биопсия. Еще одно возможное уточняющее исследование – определение уровня тиреоглобулина. Показатели его значительно снижены при аплазии ЩЖ и умеренно снижены при эктопии [7, 10].

У пациента И. ЩЖ обычной структуры, уменьшена в размере, расположена в типичном месте на шее, поэтому дополнительные исследования ему не проводились. У пациентки К. ЩЖ при УЗИ не была обнаружена, в связи с чем было запланировано радиоизотопное сканирование.

В соответствии с Клиническими рекомендациями [7], пациентке К. после достижения 5-летнего возраста была проведена сцинтиграфия с ^{99}Tc . При ВГ чаще выявляется эктопия ЩЖ (35–42%), несколько реже – агенезия (22–42%) или гипоплазия (24–36%) [1, 4]. Выявленный у пациентки К. вариант дистопии в сублингвальную область является одним из наиболее распространенных. Тяжесть гипотиреоза при этом может быть различна, т. к. часто рудиментарная эктопированная ткань ЩЖ достаточно долго сохраняет свою функцию и продуцирует тиреоидные гормоны [7, 10]. Благодаря временной отмене левотироксина при подготовке к сцинтиграфии мы смогли оценить уровень секреции тиреоидных гормонов у нашей пациентки на «чистом» фоне. Необходимо подчеркнуть, что столь длительная отмена заместительной гормональной терапии может быть опасна при ВГ у детей раннего возраста. Результаты анализов – выраженное повышение ТТГ при сниженных уровнях свТ3 и свТ4 – еще раз подтвердили наличие гипотиреоза, что было очень важно для родителей, сомневавшихся в целесообразности заместительной терапии. Так же как и определяемый уровень свТ4, нормальный уровень тиреоглобулина позволил констатировать, что гипоплазированная эктопированная ткань ЩЖ сохраняет свою функцию, а низкий уровень антитиреоидных антител свидетельствует об отсутствии аутоиммунного поражения ЩЖ (табл. 2).

У пациента И. показаний к проведению сцинтиграфии с ^{99}Tc , согласно Российским клиническим рекомендациям, не было, т. к. при УЗИ гипоплазированная ЩЖ определяется в типичном месте. Однако необходимо отметить, что в странах Европы, в отличие от России, сцинтиграфия ЩЖ проводится всем детям с ВГ независимо от возраста. Наряду с локализацией, размерами и особенностями структуры ЩЖ, это исследование демонстрирует активность захвата йода [7, 10].

Согласно данным литературы, в связи с особенностями патогенеза ВГ при дефектах различных генов, участвующих в регуляции формирования ЩЖ и синтеза тиреоидных гормонов на разных этапах, у детей высокая вероятность сопутствующей патологии даже при своевременно начатом лечении. Анализ сочетания клинических симптомов, в т. ч. активности захвата йода, может помочь в молекулярно-генетической диагностике ВГ (табл. 5) [10].

Таблица 5. Наиболее распространенные молекулярно-генетические причины ВГ [10]

Ген, тип наследования	Поражение ЩЖ	Сопутствующая патология
Ген тиреопероксидазы (<i>TPO</i>), аутосомно-рецессивный	Норма или зоб, нарушен захват йода в ходе теста с перхлоратом при проведении сцинтиграфии	Нет
Ген транспортера йодида натрия (<i>NIS</i>), аутосомно-рецессивный	Норма или зоб, отсутствует поглощение йода или техника при сцинтиграфии	Нет
Ген тиреоглобулина (<i>TG</i>), аутосомно-рецессивный	Зоб	Нет
<i>Thox2</i> , аутосомно-рецессивный	Норма	Транзиторный гипотиреоз у гетерозиготных пациентов
Ген пендрина (<i>SLC26A4</i>), аутосомно-рецессивный	Зоб	Нейросенсорная тугоухость
Ген тиреоидного β -рецептора (<i>TRHB</i>), аутосомно-рецессивный или аутосомно-доминантный	Зоб	Нейросенсорная тугоухость, синдром дефицита внимания и гиперактивности, умственная отсталость
Ген ТТГ-рецептора (<i>TSHR</i>), аутосомно-рецессивный	Гипоплазия	Нет, повышенный ТТГ у гетерозиготных пациентов
<i>PAX-8</i> , аутосомно-доминантный	Гипоплазия и эктопия	Пороки развития почек
<i>FOXE1</i> , аутосомно-рецессивный	Гипоплазия	Незаращение верхнего неба, атрезия хоан, кудрявые волосы, задержка развития
<i>NKX 2.1</i> , аутосомно-доминантный	Аплазия, гипоплазия, норма	Хореоатетоз (патологические движения тела, сочетающие хорею и атетоз), патология легких, умственная отсталость, аномалии гипоталамуса

Интересно, что до 85% случаев приходится на спорадический ВГ, как у наших пациентов, и лишь 15% – на наследственный [1, 4, 5]. Учитывая отсутствие зоба, отягощенной наследственности и сопутствующей патологии в описанных клинических примерах, мы не можем предположить, дефект какого из многочисленных генов, участвующих в формировании ЩЖ и синтезе гормонов, мог стать причиной ВГ.

Несмотря на растущий интерес к молекулярно-генетической диагностике эндокринных заболеваний и активное внедрение подобных исследований, необходимо подчеркнуть, что выявление конкретной молекулярно-генетической причины ВГ никак не влияет на лечение, которое назначается пациенту с ВГ. Молекулярно-генетическая диагностика может быть полезна для уточнения причин сопутствующих заболеваний и генетического консультирования семьи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врожденный гипотиреоз в случае поздней диагностики может быть причиной тяжелых необратимых нарушений развития ребенка. В продемонстрированных клини-

ческих случаях ВГ не привел к инвалидизации. Дети ничем не отличаются от сверстников, развиваются соответственно возрасту и учатся в обычных школах. Достигнуто это было благодаря выявлению ВГ при неонатальном скрининге, назначению адекватной заместительной терапии и правильному диспансерному наблюдению за пациентами.

Необходимо подчеркнуть роль педиатра в наблюдении за подобными пациентами. При выявлении высокого уровня ТТГ в ходе неонатального скрининга именно на плечи педиатра ложится ответственность за своевременное информирование родителей пациента, срочное направление на ретест и к детскому эндокринологу. В ситуации, когда ребенок не может регулярно посещать детского эндокринолога, особенно на первом году жизни, контроль физического и психомоторного развития осуществляется также педиатром. Колоссальное значение имеет контакт педиатра с родителями больного ребенка, т. к. важно убедить семью пациента в необходимости ежедневного приема заместительной гормональной терапии левотироксином. Таким образом, педиатры играют одну из ключевых ролей в ведении пациентов с ВГ.



ЛИТЕРАТУРА

1. Вагина Т.А. Врожденный гипотиреоз: эпидемиология, структура и социальная адаптация. 14.01.02 – эндокринология. Автореф. канд. мед. наук. Москва, 2011.
2. Дедов И.И., Петеркова В.А. Справочник детского эндокринолога. М.: Литтера, 2014. 528 с.
3. Наглядная эндокринология. Под ред. Б. Гринштейн, Б. Вуд. Пер. с англ. под ред. Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 120 с.
4. Руководство по детской эндокринологии. Под ред. Ч.Г.Д. Брука, Р.С. Браун. Пер. с англ. под ред. В.А. Петерковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 352 с.
5. Руководство по детской эндокринологии. Под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. М.: Универсум-Паблишинг, 2006. 600 с.
6. Скрининг программа ранней диагностики и лечения раннего гипотиреоза у детей, Методические рекомендации под редакцией академика РАМН И.И. Дедова. М.: МСЗН РФ, 1996. 24 с.
7. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. Под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. М.: Практика, 2014. 442 с.
8. Эндокринология по Вильямсу. Заболевания щитовидной железы. Под ред. Г.М. Клоненберг, Ш. Мелмед, К.С. Полонски, П.Р. Ларсен. Пер. с англ. под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 392 с.
9. Castanet M, Polak M, Bonaïti-Pellie C et al. Nineteen years of national screening for congenital hypothyroidism: familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86: 2009-214.
10. Diagnostics of endocrine function in Children and Adolescents. 4th, revised and extended edition. Editors: MB Ranke, Tübingen, P-E Mullis, Bern. XII + 536 p., 109 fig., 80 tab., hard cover, 2011.

Т.М. ЧЕРНОВА¹, к.м.н., Е.В. БАРАКИНА², Р.З. ЗАРКУА³¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет² Детское поликлиническое отделение №34, Санкт-Петербург³ Детское поликлиническое отделение №41, Санкт-Петербург

ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

У АМБУЛАТОРНЫХ ДЕТЕЙ

У 90% инфицированных внутриутробно детей цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) протекает латентно, однако существует высокий риск развития тяжелых клинических проявлений в постнатальном периоде. Так как препараты рекомбинантных интерферонов успешно используются в акушерской практике для профилактики вертикальной передачи вирусов цитомегалии, нами изучена эффективность ИФН-α с таурином при лечении детей с врожденной ЦМВИ. На фоне пролонгированной схемы терапии отмечался быстрый регресс симптоматики и исчезновение в крови маркеров активной ЦМВИ. В течение диспансерного наблюдения клинических эпизодов реактивации ЦМВИ ни у одного наблюдаемого ребенка не отмечалось.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, лечение, интерферон, дети.

T.M. CHERNOVA, PRD in medicine^ E.V. BARACINA, R.Z. ZARKUA
THERAPY OF CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN CHILDREN

In 90% of children congenital cytomegalovirus infection (CMV) proceeds latently. However, there is a high risk of developing severe clinical manifestations in the postnatal period. Since recombinant interferon drugs successfully used in obstetric practice for the prevention of vertical transmission of cytomegalovirus, we studied their effectiveness in the treatment of children with congenital CMV infection. Against the background of a prolonged regimen experienced rapid resolution of symptoms and the disappearance of an active CMV infection in the blood markers. During the clinical supervision of clinical episodes of reactivation of CMV infection in any of the observed child is not mentioned.

Keywords: cytomegalovirus infection, treatment, interferon, children.

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) относится к наиболее частым причинам внутриутробной инфекции и может являться причиной спонтанных аборт, развития врожденных аномалий и тяжелых проявлений заболевания с летальным исходом [1, 2]. Клинические маркеры врожденной ЦМВИ очень разнообразны: задержка внутриутробного развития, недоношенность, микроцефалия, гидроцефалия, неврологические нарушения, дыхательные расстройства, сердечно-сосудистая недостаточность, гепатоспленомегалия, затяжная прямая гипербилирубинемия в периоде новорожденности, геморрагическая экзантема, тромбоцитопения, анемия, рецидивирующие заболевания с поражением респираторного, желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей [3]. Несмотря на то что у большинства внутриутробно инфицированных детей цитомегаловирусная инфекция протекает латентно, существует высокий риск развития т. н. поздних проявлений врожденной ЦМВИ в виде нейросенсорной тугоухости, атрофии зрительного нерва, гепатита, задержки психического и моторного развития [4].

При реактивации латентной инфекции у женщин во время беременности частота вертикальной передачи цитомегаловируса (ЦМВ) не превышает 2%, поскольку специфические IgG-антитела, сформировавшиеся у матери до наступления беременности, обеспечивают защиту плода от инфекции и развития тяжелых форм заболевания.

Первичная цитомегаловирусная инфекция у беременных женщин, как правило, не диагностируется, т. к. преимущественно протекает в стертой форме в виде острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). Однако именно первичная ЦМВИ в период беременности представляет значительную опасность. В большинстве случаев ЦМВ вызывает поражение плаценты (отек, утолщение, плацентит), вследствие чего вирус легко проникает через плаценту [5]. При этом риск инфицирования плода достигает 30–50%.

Важнейшее значение для профилактики внутриутробной передачи ЦМВИ имеют ранняя пренатальная диагностика первичной инфекции у беременной женщины, определение степени ее активности и проведение противовирусной терапии.

Обследование должно проводиться при малейшем подозрении на цитомегаловирусную инфекцию у женщины, особенно при отягощенном акушерско-гинекологическом анамнезе и неблагоприятном исходе предыдущих беременностей (самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды, замершая беременность, рождение детей с врожденными пороками развития, фетопатиями), при осложнениях настоящей беременности (угроза прерывания, многоводие, преждевременное излитие вод, отслойка плаценты, приращение плаценты, интранатальная гипоксия плода), клинической манифестации ЦМВИ во время текущей беременности и изменениях со сторо-

ны плаценты при ультразвуковом исследовании [6]. Основным фактором верификации первичной инфекции является одновременное выявление в крови ДНК вируса цитомегалии и специфических ЦМВ-антител класса IgM. Выявление генетического материала ЦМВ только в моче, слюне или цервикагинальных выделениях не позволяет дифференцировать первичную и рецидивирующую формы ЦМВИ. Не является достоверной и серологическая диагностика, т. к. антитела класса IgM к ЦМВ могут сохраняться в крови до 12 нед. и более после перенесенной первичной инфекции [7].

Несмотря на высокую эффективность, специфическую противовирусную химиотерапию (ганцикловир, фоскарнет и др.), направленную на подавление репликации ЦМВ, применять во время беременности не рекомендуется в связи с непредсказуемым риском для плода, а специфические иммуноглобулины недоступны большинству пациенток из-за высокой стоимости препаратов. Однако еще в 1990-х гг. XX в. было установлено, что иммунные цитокины, такие как фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α) и интерфероны (ИФН), также способны подавлять репликацию ЦМВ [8]. С появлением препаратов рекомбинантного человеческого интерферона-α (ИФН-α), обладающего не только противовирусной, но и иммуномодулирующей и противовоспалительной активностью, их широко стали использовать в терапии инфекционных заболеваний, в т. ч. у беременных женщин.

Результаты многоцентрового сравнительного исследования убедительно доказывают, что включение в стандартную терапию суппозиторий ИФН-α позволяет в 3 раза сократить частоту выявления ДНК ЦМВ в крови, отделяемом цервикального канала и околоплодных водах у женщин с активной инфекцией, в 4 раза уменьшить частоту воспалительных изменений в плаценте, а следовательно, снизить возможность преждевременных родов, задержки внутриутробного развития и хронической внутриутробной гипоксии плода [9].

При реактивации латентной инфекции у женщин во время беременности частота вертикальной передачи цитомегаловируса не превышает 2%, поскольку специфические IgG-антитела, сформировавшиеся у матери до наступления беременности, обеспечивают защиту плода от инфекции и развития тяжелых форм заболевания

Специфическая терапия у детей с врожденной ЦМВИ должна проводиться только после верификации диагноза, подтвержденного данными клинического и лабораторного исследований в периоде активной репликации вируса. Противовирусные препараты (ганцикловир, валганцикловир и др.) из-за нежелательных явлений, особенно в раннем возрасте, используются крайне редко, только при тяжелых активных генерализованных формах врожденной инфекции с угрозой потери слуха [10, 11].

Наиболее эффективным методом лечения ЦМВИ у новорожденных и детей раннего возраста является вну-

тривенное введение специфического иммуноглобулина (Цитотект, НеоЦитотект), содержащего в высоком титре вируснейтрализующие антитела класса IgG к ЦМВ, а также высокие титры специфических антител к другим герпесвирусах (HSV, EBV) [12]. В результате терапии наблюдается быстрое улучшение общего состояния больных и исчезновение антивирусных IgM из крови уже через 7–8 дней от начала лечения [13].

При сочетанном введении гипериммунного антицитомегаловирусного иммуноглобулина с иммунокорригирующей терапией рекомбинантным интерфероном-α 150 000 МЕ с витаминами Е и С ректально по пролонгированной схеме в течение 11,5 нед. к окончанию курса лечения ДНК ЦМВ в крови определяется у 37,5% больных и полностью исчезает через 4 нед. по окончании терапии. В то же время у детей, получавших один препарат (иммуноглобулин или препарат рекомбинантного интерферона-α 150 000 МЕ), ДНК ЦМВ в крови перестает определяться только через 9 мес. от начала лечения [14, 15].

Цель настоящего клинического наблюдения – оценить эффективность и безопасность интерферона-α 125 000 МЕ с таурином при лечении детей с врожденной ЦМВИ у детей в амбулаторно-поликлинических условиях.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 14 амбулаторных детей в возрасте от 1 мес. до 2 лет с реактивацией латентной цитомегаловирусной инфекции. Из них 3 ребенка, находившихся на диспансерном наблюдении с врожденной ЦМВИ, получили специфический иммуноглобулин (НеоЦитотект) сразу после рождения, у 11 детей инфекция выявлена впервые при консультативном осмотре инфекционистом. Диагноз устанавливали на основании характерных клинических проявлений и лабораторных маркеров: выявление ДНК ЦМВ в крови, моче и слизи из ротоглотки методом ПЦР и наличие специфических антител класса IgM и высокоавидных IgG (индекс авидности (ИА) более 60%).

Критериями отбора для лабораторного обследования у наблюдаемых детей являлось наличие характерных клинических маркеров ЦМВИ:

- гепатоспленомегалия,
- лимфаденопатия,
- рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей (особенно с синдромом бронхообструкции),
- рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей,
- повторные гастроэнтериты неустановленной этиологии.

В качестве противовирусной терапии всем пациентам в составе комплексной терапии назначали суппозитории ИФН-α 125 000 МЕ с таурином ректально по пролонгированной схеме в течение 3 мес.: 2 раза в сутки с интервалом 12 ч в течение 10 дней, затем по 1 свече на ночь через день (3 раза в неделю) в течение 10,5 нед.

Осмотр проводили через 10 дней, 1, 2 и 3 мес. после начала терапии, затем 1 раз в 3 мес. в течение одного года после ее окончания.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ анамнестических данных позволил выявить у всех пациентов наличие 2 и более клинических маркеров внутриутробного инфицирования ЦМВ в виде: неблагоприятного акушерского анамнеза (ОРВИ у матери во время беременности – в 9 случаях, изменения со стороны плаценты при УЗИ – в 7 случаях, угроза прерывания беременности – в 5 случаях), преждевременных родов (8 детей), малого веса к сроку гестации (6 детей), затяжной гипербилирубинемии в периоде новорожденности (3 ребенка), гипохромной анемии (5 детей), перинатального поражения ЦНС (нарушения психического, моторного или речевого развития – 8 детей).

Специфическая терапия у детей с врожденной ЦМВИ должна проводиться только после верификации диагноза, подтвержденного данными клинического и лабораторного исследований в периоде активной репликации вируса

Эффективность лечения у пациентов с врожденной ЦМВИ оценивалась по результатам анализа динамики основных клинических симптомов заболевания и лабораторных показателей. В ходе наблюдения было выявлено, что на фоне проводимой терапии у всех детей отмечался быстрый регресс клинической симптоматики цитомегаловирусной инфекции. Так, уже к 3-му дню от начала терапии отмечалась нормализация частоты и характера стула, к 4–5-му дню наблюдения полностью купировался синдром бронхообструкции, к 10-му дню лечения отмечалась нормализация показателей гемограммы, сывороточной АЛТ, общего анализа мочи. При осмотре через 1 мес. от начала терапии у всех детей отмечалась нормализация размеров лимфатических узлов, при контрольном обследовании через 2 мес. – нормализация размеров печени и селезенки. По завершении курса лечения полу-

чены отрицательные результаты ПЦР-обследования на ЦМВ в крови и моче.

В дальнейшем за период диспансерного наблюдения эпизодов клинической реактивации ЦМВИ ни у одного ребенка не отмечалось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При внутривенном введении высокотитражного специфического иммуноглобулина формируется пассивный иммунитет, что позволяет добиться быстрого клинико-лабораторного эффекта при врожденной ЦМВИ у детей. Однако за счет образования комплексов ЦМВ-IgG препарата и естественного катаболизма иммуноглобулинов титр циркулирующих антител в организме ребенка быстро снижается. Так, период полувыведения НеоЦитотекта составляет в среднем 24 дня [16], что определяет длительность защитного эффекта препарата до 4–5 нед. В дальнейшем без противовирусной терапии у ребенка с врожденной ЦМВИ в течение первых лет жизни существует высокий риск реактивации латентной инфекции.

В связи с высокой тропностью и возможностью длительной персистенции цитомегаловирусов в клетках эндотелия наиболее частыми проявлениями ЦМВИ в постнатальном периоде являются рецидивирующие инфекции со стороны респираторного и кишечного трактов, а также мочевыводящих путей.

Проведенное нами наблюдение показало высокую клинико-лабораторную эффективность ИНФ-α 125 000 МЕ с таурином при активации врожденной ЦМВИ. При этом исчезновение лабораторных маркеров репликации цитомегаловирусов в крови (ДНК ЦМВ и IgM к ЦМВ) отмечалось у всех наблюдаемых детей уже через 3 мес. от начала противовирусной терапии, тогда как на фоне лечения препаратом рекомбинантного интерферона-α 150 000 МЕ с витаминами Е и С ДНК ЦМВ в крови могут выявляться в течение 6 мес. от начала терапии [14].



ЛИТЕРАТУРА

1. Артемчик Т.А. Случай врожденной цитомегаловирусной инфекции: клиническая картина, трудности диагностики, патоморфологические изменения. *Медицинский журнал*, 2012, 3: 151-152.
2. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus infection. *Rev. Med. Virol.*, 2007, 17: 253-276.
3. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным цитомегаловирусной инфекцией. 2015. <http://niidi.ru/dotAsset/e16b678a-c3fc-4af2-ba33-0ea0a14e5d24.pdf>.
4. Cytomegalovirus (CMV) and Congenital CMV Infection. Centers for disease control and prevention. <http://www.cdc.gov/cmv/congenital-infection.html>.
5. Saetta A, Agapitos E, Davaris PS. Determination of CMV placentitis (Diagnostic application of the polymerase chain reaction). *Virchows Arch.*, 1998, 432: 159-162.
6. Цитомегаловирусная инфекция. В кн.: Перинатальные инфекции (Сенчук А.Я., Дубоссарская З.М., ред.). М.: МИА; 2005: 106-127.
7. Кузьмин В.Н. Диагностика, лечение и профилактика цитомегаловирусной инфекции у беременных. *Лечащий врач*. 2002, 11. <http://www.lvrach.ru/2002/11/4529792/>.
8. Torigoe S, Campbell DE, Starr SE. Cytokines released by human peripheral blood mononuclear cells inhibit the production of early and late cytomegalovirus proteins. *Microbiol. Immunol.*, 1997, 41: 403-413.
9. Маринкин И.О., Трунов А.Н., Карпович Л.А. Эффективность препарата Генферон® лайт в комплексной терапии беременных высокого инфекционного риска. В кн.: Актуальность применения препаратов интерферона альфа-2b в терапии урогенитального тракта: пособие для врачей. Санкт-Петербург: BIOCAD Biopharmaceutical Company, 2014: 45-56.
10. Kimberlin DW, Lin CY, Sánchez PJ et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J. Pediatr.*, 2003, 143(1): 16-25.
11. Nassetta L, Kimberlin D, Whitley R. Treatment of congenital cytomegalovirus infection: implications for future therapeutic strategies. *J. Antimicrobial Chemotherapy*, 2009, 63: 862-867.
12. Яцык Г.В., Одинаева Н.Д., Беляева И.А. Цитомегаловирусная инфекция. *Практика педиатра*, 2009, октябрь: 5-12.
13. Кудашов Н.И. Цитомегаловирусная инфекция у новорожденных: диагностика и лечение. *Лечащий врач – Педиатрия*, 2006, 3. <http://new.lvrach.ru/2006/03/4533630/>.
14. Керимова Ж.Н. Клиническая структура манифестных форм цитомегаловирусной инфекции у детей раннего возраста и эффективность противовирусной терапии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 2009.
15. Мангушева Я.Р., Хаертынова И.М., Мальцева Л.И. Цитомегаловирусная инфекция у детей. *Практическая медицина*, 2014, 7: 11-16.
16. Инструкция к препарату Неоцитотект.

С.А. КОРОВИН¹, к.м.н., Е.В. ДВОРОВЕНКО², В.Р. ДРУЖИНИН², Т.Р. ЛАВРОВА², Ю.Ю. СОКОЛОВ¹, д.м.н., профессор

¹ Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, Москва

² Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы

ЭКСТРЕННАЯ ЛАПАРОСКОПИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С ОБЪЕМНЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

(КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ)

Пальпируемые объемные образования брюшной полости у детей, экстренно госпитализированных с клиникой «острого живота», требуют активной диагностической и лечебной тактики. Представленные клинические наблюдения детей, оперированных по поводу перекрута придатков матки и отграниченного аппендикулярного перитонита, показывают объективные сложности ультразвуковой оценки брюшной полости при осложненном течении заболеваний, эффективность лапароскопии для установления диагноза и определения рационального объема оперативного вмешательства. Публикация дополнена результатами лучевых методов исследования, лапароскопии, кратким обзором литературы.

Ключевые слова: лапароскопия, дети, отграниченный аппендикулярный перитонит, перекрут придатков матки у девочек.

S.A. KOROVIN, PhD in medicine, E.V. DVOROVENKO, V.R. DRUZHININ, T.R. LAVROVA, Y.Y. SOKOLOV, MD, Prof.

EMERGENCY LAPAROSCOPY IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHILDREN WITH SPACE-OCCUPYING ABDOMINAL LESIONS (clinical observations)

Palpable abdominal masses in children urgently hospitalized with acute abdominal pain require a hands-on diagnostic and treatment approach. The clinical observations of children operated for ovarian torsion and localized appendicular peritonitis demonstrate objective difficulties of ultrasound evaluation of the abdominal cavity in complicated forms of the diseases, the effectiveness of laparoscopy for diagnosis and determination of the adequate scope of surgical intervention. The article is supplemented with the results of radiological studies, laparoscopy, and a brief review of the literature.

Keywords: laparoscopy, children, localized appendiceal peritonitis, ovarian torsion in girls.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Последние десятилетия в практике детского хирурга ознаменовались широким внедрением ультразвуковых методов диагностики и мини-инвазивных хирургических технологий. Существенно расширив за счет ультразвукового исследования (УЗИ) диагностические возможности, методика не стала совершенной в отношении группы экстренно поступивших больных с пальпируемыми образованиями брюшной полости. Последнее в полной мере относится к ультразвуковой оценке брюшной полости при отграниченных аппендикулярных перитонитах и перекрутах придатков матки, делая лапароскопию методом объективизации внутрибрюшных процессов и определения рационального объема оперативного вмешательства.

Цель. Демонстрация возможности лапароскопии в диагностике объемных образований брюшной полости у детей и определения рациональной хирургической тактики у детей, экстренно госпитализированных с клиникой «острого живота».

Клиническое наблюдение 1

Больная 13 лет, госпитализирована в хирургическое отделение с болями в животе в течение 5 сут. Из анамнеза

известно, что боли в животе появились на фоне полного здоровья, имел место выраженный болевой абдоминальный синдром в виде приступообразных болей с иррадиацией в поясничную область слева, была рвота 2 раза, слабость, недомогание, повышение температуры тела до субфебрильных цифр. Самостоятельно принимали спазмолитики, без видимого эффекта. Больная была осмотрена участковым врачом, высказано предположение о функциональных нарушениях кишечника. В связи с сохраняющимися болями в животе самостоятельно обратились в стационар. При осмотре хирургом в приемном отделении: состояние средней тяжести, в сознании, самочувствие страдает за счет болевого абдоминального синдрома, активные движения ограничены за счет болей в животе. Кожа чистая, бледная. Сердечно-легочная деятельность без особенностей. Живот правильной формы, не увеличен, при пальпации мягкий во всех отделах, болезненный при глубокой пальпации над лоном и правой подвздошной области, симптомы раздражения брюшины отсутствуют, пассивное мышечное напряжение не выражено. Печень и селезенка без особенностей, симптом 12 ребра отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное,

стул самостоятельный, оформленный. В ходе ректального осмотра на высоте пальца по средней линии безболезненное мягко-эластичное образование (матка), умеренная болезненность слева. На УЗИ брюшной полости: свободная жидкость в полости малого таза, правом латеральном канале, правый яичник увеличен в размере с сохраненным кровотоком при цветном доплеровском картировании. Левый яичник без патологии. **Заключение:** ультразвуковые признаки апоплексии правого яичника. С учетом клинко-ультразвуковых данных показаний к оперативному вмешательству в экстренном порядке не выявлено, продолжено наблюдение. Назначена инфузионная терапия. При осмотре через 4 ч боли в животе сохраняются, при осмотре живота отмечено появление симптомов раздражения брюшины (перитонизма), пассивное мышечное напряжение выражено нечетко. С учетом отрицательной динамики показана диагностическая лапароскопия. Перед оперативным вмешательством выполнено повторное УЗИ: в позадиматочном пространстве и левее объемное аперистальтическое образование $40 \times 38 \times 43$ мм, представленное тубулярной извитой структурой (червеобразный отросток), окружающие ткани инфильтрированы, рядом свободная жидкость. **Ультразвуковое заключение:** периаппендикулярный абсцесс (рис. 1).

Операция: лапароскопия, деторсия придатков матки слева. При ревизии брюшной полости геморрагический выпот в полости малого таза до 20 мл, аспирирован отсосом. Придатки матки слева перекручены на 720° , багрово-синюшного цвета, резко отечные и инфильтрированные (рис. 2).

Рисунок 2. Лапароскопия. Перекрученные придатки матки слева



Рисунок 1. УЗИ при поступлении (1 – мочевого пузыря, 2 – объемное образование)



Выполнена лапароскопическая деторсия придатков матки, сохраняется значительная инфильтрация маточной трубы, яичника, фимбрий. После деторсии яичник слева увеличен до 6 см, пунктирован, аспирировано около 30 мл геморрагического содержимого. Отмечены признаки восстановления кровоснабжения придатков матки за счет появления участков просветления овариальной ткани. Решено воздержаться от резекции придатков матки. В послеоперационном периоде проведена антибактериальная, инфузионная терапия. При контрольном УЗИ брюшной полости на 4-е и 7-е сутки послеоперационного периода отмечена положительная динамика за счет уменьшения отека придатков матки и восстановления кровотока при цветном доплеровском картировании (ЦДК) (рис. 3).

Рисунок 3. УЗИ с ЦДК после операции (кровоток в придатках матки слева сохранен)



Девочка выписана на 8-е сут. послеоперационного периода с выздоровлением. Рекомендовано наблюдение у гинеколога в специализированном отделении. При УЗИ брюшной полости через 2 нед. после выписки из стационара придатки матки слева в норме, кровоток сохранен.

Клиническое наблюдение 2

Мальчик 13 лет, госпитализирован по направлению врача из детского дома ребенка для умственно отсталых детей с диагнозом «кишечная непроходимость». Из анамнеза известно, что в течение последних 5 дней у больного снижение аппетита, беспокойство при осмотре живота, рвота до 6 раз, выраженное вздутие живота. **При осмотре** в приемной отделения хирургом отмечено, что состояние больного ближе к тяжелому за счет выраженного интоксикационного синдрома на фоне воспалительного процесса в брюшной полости. Самочувствие страдает, больной крайне негативно реагирует на осмотр, агрессивен. Кожа чистая, бледная. Сердечно-легочная деятельность стабильная. Живот равномерно вздут, при пальпации резко болезненный во всех отделах, симптомы раздражения брюшины положительные, имеет место активное мышечное напряжение. Печень и селезенка без особенностей. Мочится свободно, безболезненно, стул самостоятельный был 2 суток назад. **При УЗИ брюшной полости:** выраженные динамические нарушения кишечника, стенки кишечника инфильтрированы, в межпетлевых пространствах свободная жидкость, дополнительных объемных образований не выявлено. **Заключение:** ультразвуковые признаки динамических нарушений кишечника, колита. На обзорной рентгенограмме брюшной полости (рис. 4) рентгенологические признаки кишечной непроходимости.

Диагноз при поступлении: острый аппендицит? перитонит? кишечная непроходимость? С учетом тяжести состояния больной для предоперационной подготовки госпита-

лизирован в реанимационное отделение. Установлен желудочный зонд, одномоментно эвакуировано до 200 мл желудочного содержимого «застойного» характера. Под масочным наркозом перед катетеризацией центральной вены осмотрен ректально: на высоте пальца плотноэластичное объемное образование до 8 см в диаметре (предположительно, периаппендикулярный абсцесс). После предоперационной подготовки сформулированы показания к оперативному вмешательству. *Дооперационный диагноз:* острый аппендицит, периаппендикулярный абсцесс, дооперационная кишечная непроходимость. *Операция:* лапароскопия, дренирование абсцесса брюшной полости. В околопупочной области «открытым способом» установлен 5-мм троакар, наложен пневмоперитонеум.

При ревизии брюшной полости: выраженный инфильтративный воспалительный процесс во всех отделах брюшной полости. Введены дополнительные инструменты. Рыхлые сращения между кишечными петлями разделены, в полости малого таза выявлено значительных размеров воспалительное образование, представленное париетальной брюшиной передней брюшной стенки, петлями тонкой кишки, куполом слепой кишки, сигмовидной кишкой (рис. 5).

При разделении образования вскрылся гнойник, одномоментно эвакуировано 200 мл зловонного густого гноя с колибациллярным запахом. После удаления гноя и частичного разрушения перегородок гнойника (многокамерное строение по типу песочных часов) имеется остаточная гнойная полость за счет фибринозной выстилки (рис. 6).

Визуализация червеобразного отростка вследствие выраженного инфильтративного процесса невозможна.

Рисунок 4. Обзорная рентгенограмма брюшной полости (признаки кишечной непроходимости)



Активное лапароскопическое дренирование полости гнойника двухпросветным дренажом. Пневмоперитонеум устранен. Операционные проколы ушиты. По завершении операции наложен перидуральный блок. Пациент транспортирован в реанимационное отделение. Течение послеоперационного периода гладкое, переведен из реанимации на 3-е сут, дренаж удален на 4-е сут. послеоперационного периода, проведены 2 курса антибактериальной терапии, курс ФЗТ, выписан на 17-е сут. с выздоровлением. Через 6 мес. выполнена плановая лапароскопическая аппендэктомия по поводу хронического аппендицита. Червеобразный отросток расположен нисходяще (рис. 7), в выраженных плоскостных сращениях, операция прошла без технических сложностей.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Пальпируемые объемные образования брюшной полости у детей, экстренно госпитализированных с клиникой «острого живота», требуют в большинстве случаев активной хирургической тактики. Пальпируемые объемные образования входят в симптомокомплексы таких заболеваний, как кишечная инвагинация, заворот кишечника, отграниченный аппендикулярный перитонит, перекрут придатков матки. При отграниченных аппендикулярных перитонитах и перекрутах придатков матки клинические проявления заболеваний могут носить стертый характер. Последнее обусловлено особенностями воспалительного фокуса в брюшной полости, сроком заболевания, возрастом больного [1, 2].

Статистика хирургических стационаров свидетельствует, что у больных с отграниченным аппендикулярным перитонитом и перекрутами придатков матки в большин-

Рисунок 5. Сформированный периаппендикулярный абсцесс

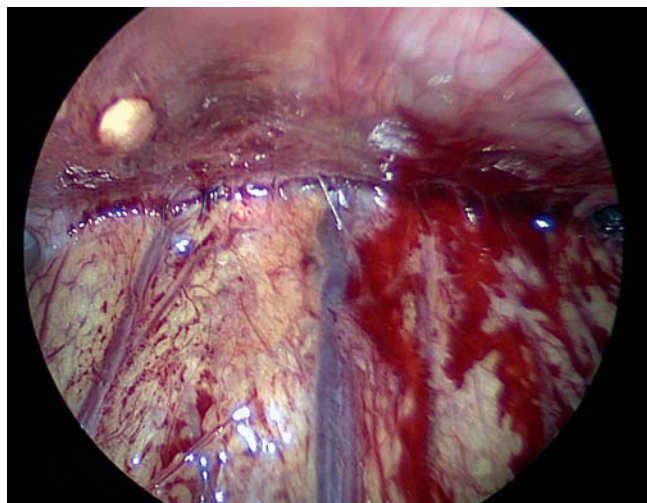
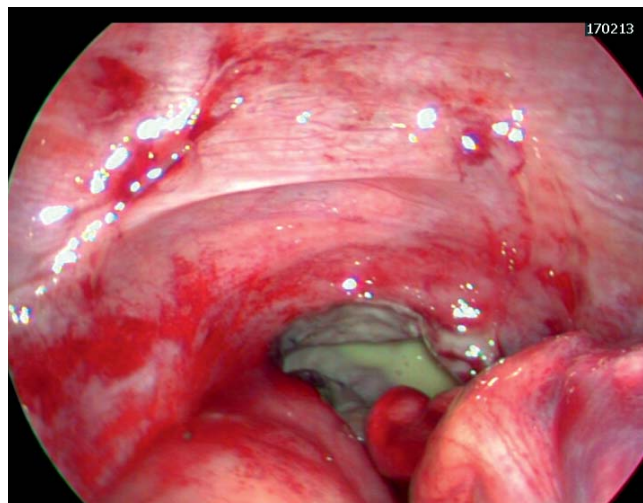


Рисунок 6. Остаточная гнойная полость вскрытия периаппендикулярного абсцесса



стве случаев имеет место удлинение как догоспитального, так и дооперационного периодов. Последнее в полной мере свидетельствует и об объективных трудностях клинической и инструментальной оценки больных в специализированных стационарах, оснащенных современными средствами дооперационной диагностики [3, 4].

Широкое применение ультразвукового исследования – скрининг-теста у детей с болями в животе – изменило представление о сроках и методах дооперационного наблюдения, были разработаны основные эхографические критерии нозологических единиц, формирующих urgentные заболевания брюшной полости. Вместе с тем отмечен ряд ограничений ультразвуковой визуализации брюшной полости у больных при отграниченных аппендикулярных перитонитах и перекрутах придатков матки по объективным причинам (выраженные динамические нарушения кишечника, подготовленность к исследованию больного, отсутствие специфических критериев исследования и т. д.), осложняющих визуализацию зоны интереса, а также трактовку ультразвуковых данных [3–5]. В представленных клинических наблюдениях данные УЗ-исследований были неинформативными за счет длительного перекрута придатков матки и отсутствия специфичных ультразвуковых критериев, что симулировало ультразвуковую картину периаппендикулярного абсцесса, а также из-за выраженных динамических нарушений кишечника для выявления абсцесса в области малого таза при осложненном течении аппендицита.

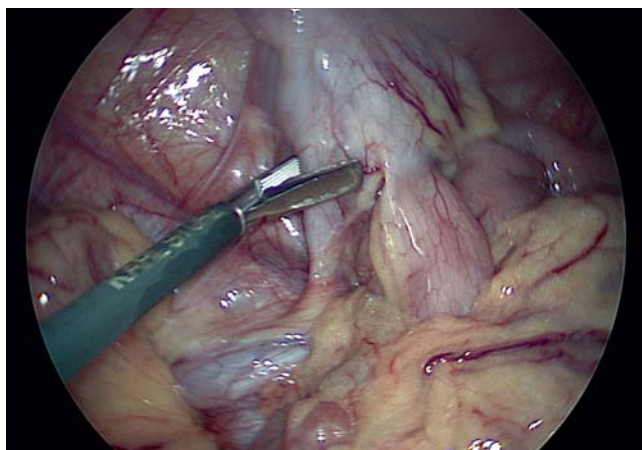
В любом случае основной задачей специалиста ультразвуковой службы является выявление показателей «ургентности», что в сочетании с клинико-анамнестическими данными определяет дальнейшую хирургическую тактику. Одним из объективных методов диагностики в настоящее время является лапароскопия. Широкое применение мини-инвазивных технологий в ургентной хирургии детского возраста позволило кардинально изменить представление о сроках динамического наблюдения за диагностически неясными больными [3–5].

Отграниченные аппендикулярные перитониты входят в перечень заболеваний брюшной полости, когда применение лапароскопии затруднено в силу технических ограничений [1].

Разработанная в клинике методология оперативных вмешательств позволяет в настоящее время рекомендовать лапароскопию как объективный метод оценки выраженности отграничения при периаппендикулярных абсцессах и возможности завершения вмешательства в мини-инвазивном варианте. В представленном клиническом наблюдении у больного с отграниченным аппендикулярным перитонитом установление диагноза и завершение операции в мини-инвазивном варианте стало возможным благодаря лапароскопии, в ходе которой была определена возможность лапароскопического дренирования периаппендикулярного абсцесса и устранение кишечной непроходимости.

Лапароскопические технологии широко применяются при перекрутах придатков матки. Органосохраняющая концепция оперативного лечения перекрутов придатков матки предполагает как ультразвуковой, так и лапароско-

Рисунок 7. Лапароскопическая аппендэктомия через 6 мес.



пический контроль восстановления кровоснабжения после устранения патологического перекрута, а также повторную лапароскопию после дообследования больных для устранения органических причин и фиксации яичников [6]. Положительная ультразвуковая динамика в послеоперационном периоде у больной с длительным перекрутом придатков матки подтверждает правильность органосохраняющей концепции оперативного лечения указанной группы больных в любом возрасте.

ВЫВОДЫ

1. Отграниченные аппендикулярные перитониты и перекруты придатков матки у детей относятся к заболеваниям, характеризующимся отсутствием специфической клинической картины, что обуславливает удлинение догоспитального и дооперационного периодов.
2. Современные методы лучевой диагностики имеют объективные ограничения визуализации при осложненном течении периаппендикулярных абсцессов и перекрутов придатков матки, что делает лапароскопию методом выбора при установлении диагноза.
3. Лапароскопия является объективным методом выбора дальнейшей хирургической тактики при объемных образованиях брюшной полости у детей, экстренно госпитализированных с клиникой «острого живота».

ЛИТЕРАТУРА

1. Карасева О.В., Капустин В.А., Брянцев А.В. Лапароскопические операции при абсцедирующих формах аппендикулярного перитонита у детей. *Детская хирургия*, 2005, 3: 25–29.
2. Милюкова Л.П., Умань Н.В., Юрков Г.С. Диагностика и лечение нарушения кровообращения придатков матки у девочек. *Бюллетень ВШЦ СО РАМН*, 2008, 3(61): 106–107.
3. Чундокова М.А., Коколина В.Ф., Дронов А.Ф., Голоденко Н.В., Аль-Машат Н.А., Залихин Д.В. и др. Опухолевидные образования яичников у новорожденных. *Детская хирургия*, 2008, 4: 43–47.
4. Fady G, Sherif E, Andrea L, Robert B, Jean-Martin L. Laparoscopic Treatment of Isolated Salpingeal Torsion in Children: Case Series and a 20-Year Review of the Literature. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques*, 2012, 9: 941–947.
5. Santos XM, Cass DL, Dietrich JE. Outcome Following Detorsion of Torsed Adnexa in Children. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2015 Jun, 28(3): 136–8.
6. Abes M, Sarihan H. Oophoropexy in children with ovarian torsion. *Eur J Pediatr Surg*, 2004, 14: 168–71.

ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ФОРМ ЖАРОПОНИЖАЮЩИХ СРЕДСТВ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ ЛИХОРАДКИ У ДЕТЕЙ

Лихорадка у детей – один из самых частых симптомов заболевания. Это объясняется тем, что повышение температуры тела является защитной реакцией организма, которая возникает в ответ на воздействие пирогенных раздражителей. Доступность жаропонижающих лекарственных препаратов приводит к их бесконтрольному применению, передозировке, осложнениям и побочным эффектам. Задача педиатра определить рациональный подход к ведению ребенка с лихорадкой и оправданное назначение жаропонижающих препаратов, учитывая возможность применения монотерапии и комбинированных препаратов.

Ключевые слова: дети, лихорадка, купирование лихорадки, жаропонижающие, Ибуклин.

V.K. KOTLUKOV, PhD in medicine, B.M. BLOKHIN, MD, Prof., N.V. ANTIPOVA
Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow
ADMINISTRATION OF COMBINATION ANTIPYRETICS FOR RELIEF OF FEVER IN CHILDREN

Fever in children is one of the most common symptoms of a disease. This is due to the fact that fever is a defensive reaction of the organism which occurs as response to pyrogenic stimuli. Availability of fever-lowering drugs leads to uncontrolled use, overdose, complications and side effects. Pediatrician's task is to determine a rational approach to the management of children with fever and justified prescription of antipyretic drugs, given the possibility of monotherapy and combined medications.

Keywords: children, fever, fever relief, antipyretics, Ibuklin.

При взаимодействии организма ребенка и различных пирогенов (в основном вирусно-бактериального генеза) развивается температурная реакция, которую принято считать лихорадкой. Лихорадка (от *лат. febris*) – в классическом ее понимании – является защитно-приспособительной реакцией организма, возникающей в ответ на воздействие патогенных раздражителей и характеризующейся перестройкой процессов терморегуляции. Это приводит к повышению температуры тела, что стимулирует естественную реактивность организма.

Выделяют инфекционную (при инфекционных заболеваниях) и неинфекционную лихорадку (асептическое воспаление, различные нарушения функции центральной нервной системы (ЦНС)) (табл. 1).

НЕИНФЕКЦИОННАЯ ЛИХОРАДКА

Повышение температуры тела у ребенка неинфекционного характера может быть различного генеза: центрального – повреждение различных отделов ЦНС (кровоизлияние, опухоль, травма, отек мозга), психогенного (невроз, психические расстройства, эмоциональное напряжение), рефлекторного (болевого синдром при мочекаменной болезни), эндокринного (гипертиреоз, феохромоцитома), резорбтивного (ушиб, некроз, асептическое воспаление, гемолиз), в ответ на введение некоторых лекарственных препаратов (эфедрина, ксантиновых производных, антибиотиков и др.).

ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Наиболее частой причиной возникновения лихорадки у детей являются инфекционные заболевания. Лихорадочная реакция организма ребенка в острый период инфекционного заболевания – основная причина родителей для обращения за помощью к врачу-педиатру. При наличии у больного ребенка лихорадки большая часть родителей испытывают страх, что приводит к чрезмерно агрессивной тактике лечения повышенной температуры тела. Это касается в основном назначения жаропонижающих средств при температуре тела ниже 38 °С.

Таблица 1. Виды лихорадки [1]

ИНФЕКЦИОННАЯ	НЕИНФЕКЦИОННАЯ
Защитно-приспособительная реакция организма: повышение температуры тела выше 37,2 °С (выше 37,8 °С в прямой кишке) → влияние вирусов, бактерий, грибов, паразитов, риккетсий, микоплазмы, хламидий и других агентов	При асептических воспалениях (ожог, травма, инфаркт, внутреннее кровоизлияние, аллергическая альтерация тканей); При различных нарушениях функции ЦНС (эмоциональный стресс, истерия); При гормональном расстройстве; При введении некоторых фармакологических препаратов (кофеин, эфедрин, метиленовая синь, дифенин, сульфаниламиды, антибиотики, гиперосмолярный раствор)

Стремление врачей найти средства снижения температуры тела путем назначения жаропонижающих средств вполне оправданы, главная задача – выбрать наиболее безопасные из них.

Педиатру необходимо помнить об особенностях лихорадочного синдрома у детей. Температура тела регулируется термочувствительными нейронами, локализованными в преоптическом и переднем гипоталамусе. В норме существует циркадный температурный ритм или дневные вариации температуры тела в регулируемых пределах [2]. Более низкая температура тела наблюдается в утренние часы и приблизительно на 1 °C выше во второй половине дня и ближе к вечеру. Известно, что температура тела является одним из основных показателей гомеостаза организма.

Температуру тела у детей принято измерять в подмышечной области, ротовой полости, прямой кишке. У новорожденных температура в подмышечной впадине составляет около 37 °C, у грудных детей и детей более старшего возраста – 36,7 °C, в прямой кишке – 37,8 °C. Биологическое значение лихорадки заключается в повышении естественной реактивности организма. Повышение температуры тела, возникающее в ответ на воздействие патогенов, характеризуется перестройкой процессов терморегуляции, усилением фагоцитоза, хемотаксиса, синтеза иммуноглобулинов, γ -интерферона и фактора некроза опухоли, стимуляцией формирования клеток памяти. Главным результатом этой перестройки являются угнетение жизнедеятельности патогенных микроорганизмов и стимуляция естественной реактивности организма [3]. Однако следует отметить, что длительно сохраняющаяся лихорадочная реакция с повышением температуры тела до высоких цифр (38,5 °C и более) достаточно быстро, особенно у детей грудного и раннего возраста, приводит к истощению компенсаторных реакций со стороны терморегуляторного центра, что угрожает развитием гипертермического синдрома. При гипертермическом синдроме развиваются метаболические расстройства (ацидоз), нарушается водно-электролитный баланс, усугубляются микроциркуляторные расстройства, нарастают тканевая гипоксия, эндотоксикоз, что может вызвать развитие нейротоксикоза с клинической картиной фебрильного судорожного синдрома, расстройства функциональной активности желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы (рис. 1).

Анатомо-физиологические особенности детского организма обуславливают быстрое развитие лихорадки в ответ на внедрение патогена (вирусы, бактерии) или воздействие любого физического фактора (перегревание, травма, оперативное вмешательство). У большинства детей умеренная лихорадка не вызывает серьезных нарушений в общем состоянии и самочувствии. В случае если ребенок с умеренной лихорадкой остается активным, у него не снизился аппетит, то в назначении жаропонижающих препаратов нет необходимости, а следует наблюдать за дальнейшим развитием заболевания.

Различают 3 стадии лихорадки (рис. 2) [5]:

- I стадия: температура тела повышается;
 - II стадия: температура удерживается на повышенном уровне;
 - III стадия: температура снижается до нормальной.
- По продолжительности лихорадки выделяют:
- острая лихорадка (до 15 дней), характерна для инфекционных заболеваний, аллергических реакций, ряда отравлений и болезней;
 - подострая лихорадка (16–45 дней), встречающаяся при некоторых инфекционных заболеваниях, но более характерная для диффузных заболеваний соединительной ткани и новообразований;
 - хроническая лихорадка (свыше 45 дней).

Наиболее тревожной является *фебрильная лихорадка*, при которой врачу следует провести следующие диагностические мероприятия:

- 1) оценить тяжесть состояния ребенка (признаки токсикоза, нарушение сознания, расстройство дыхания, обезвоживание, судороги, признаки шока);
- 2) оценить наличие общемозговых и менингеальных симптомов (головная боль, нарушение сознания, ригидность затылочных мышц);
- 3) выявление сыпи;
- 4) выявление признаков острого респираторного заболевания;
- 5) выявление признаков пневмонии;
- 6) выявление признаков отита;
- 7) выявление признаков ангины;
- 8) выявление бронхообструкции.

Надо помнить, что детей в возрасте до 3 мес. с лихорадкой и симптомами интоксикации необходимо госпитализировать, провести исследование культуры крови и мочи, немедленно начать парентеральную антибактериальную терапию. К группам риска относятся дети раннего возраста с фоновой патологией (анемия, рахит, atopиче-

Рисунок 1. Реакция организма на длительно сохраняющееся повышение температуры у детей грудного и раннего возраста



ские состояния), хроническими заболеваниями, иммунодефицитными состояниями.

Распространенность и многообразие болезней с лихорадкой приводят к тому, что дифференциально-диагностический поиск рекомендуется сосредоточить на трех группах заболеваний: инфекции, новообразования и диффузные болезни соединительной ткани, на долю которых приходится 90% всех случаев лихорадки «неясного» генеза [4].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КУПИРОВАНИЮ ЛИХОРАДКИ

Необходимо придерживаться рекомендаций международных экспертов при купировании лихорадочного синдрома. Если лихорадка у ребенка имеет высокие показатели (более 38,5 °C), сопровождается изменением самочувствия и общего состояния, а также имеются факторы высокого риска (дети до 2 мес., фебрильные судороги в анамнезе, заболевания ЦНС, хроническая патологии органов кровообращения, обструктивный синдром и др.), то педиатр должен ответить на вопрос: в каком случае, зачем и какими методами (физическими и/или медикаментозными) следует снижать температуру тела.

Рекомендации ВОЗ и международный опыт по применению жаропонижающих препаратов можно объединить в ряд положений (табл. 2) [22].

При выборе метода лечения лихорадки надо учитывать и аргументы против обязательного назначения жаропонижающих средств:

- лихорадка может служить единственным диагностическим и прогностическим индикатором заболевания [6–10];
- жаропонижающая терапия «затушевывает» клиническую картину заболевания (возникает ложное чувство безопасности, ошибки в диагностировании заболевания);
- лихорадка в первую очередь защитная реакция организма в ответ на внедрение пирогенов (стимуляция иммунитета);
- антипиретические препараты обладают побочным эффектом, следовательно, при выборе жаропонижающих средств важно ориентироваться на препараты с наименьшим риском возникновения побочных эффектов [11].

НАЗНАЧЕНИЕ ЖАРОПОНИЖАЮЩИХ СРЕДСТВ

Адекватная терапия лихорадки зависит от вида лихорадочной реакции – «красная» или «бледная».

Рисунок 2. Характеристика стадий лихорадки

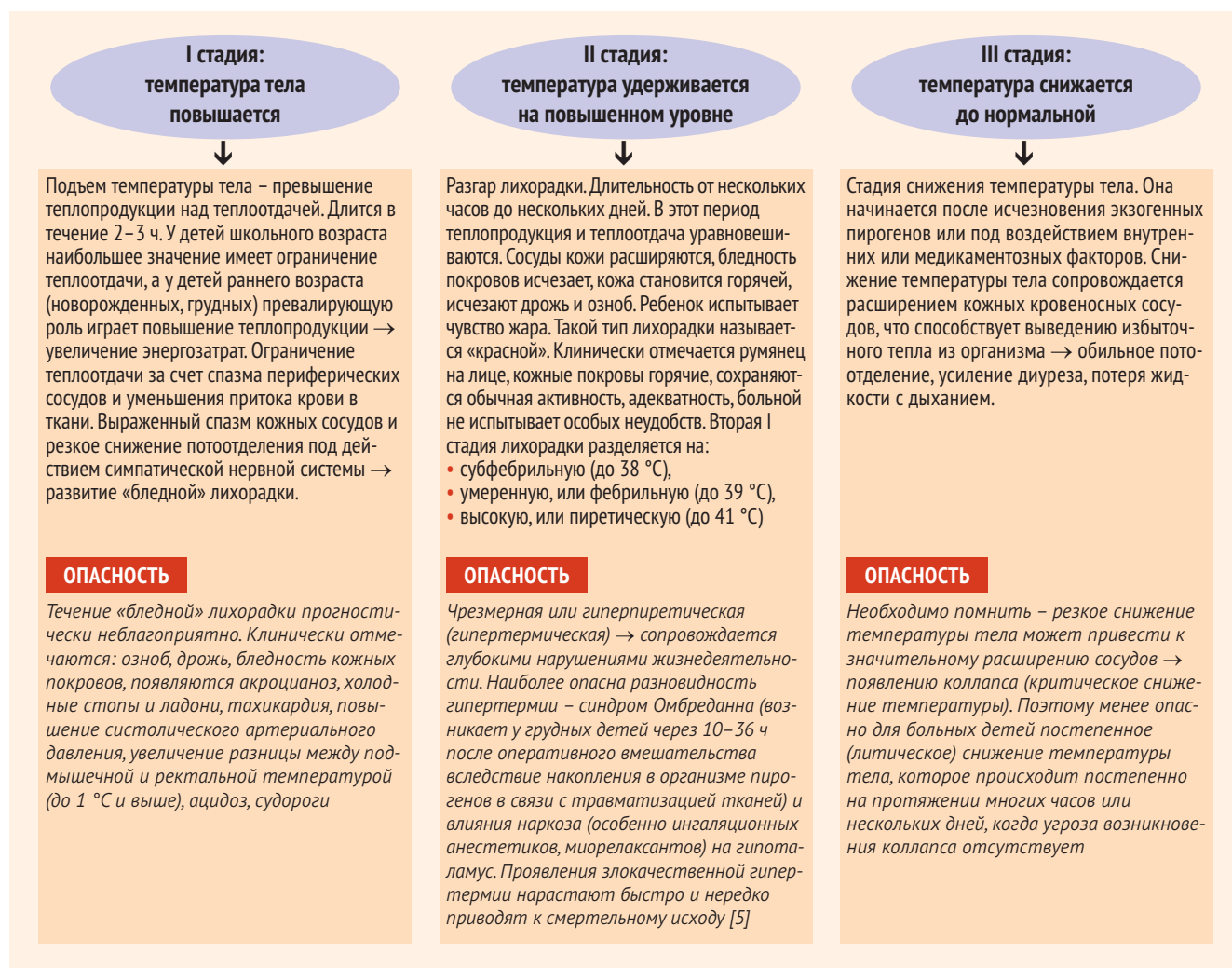


Таблица 2. Критерии применения жаропонижающих средств

Антипиретики показаны	
Группы детей	Показатели, °C
Здоровые дети в возрасте старше 3 мес. (признаки дискомфорта, мышечная ломота, головная боль)	>39
Дети с фебрильными судорогами в анамнезе	>38–38,5
Дети, страдающие тяжелыми заболеваниями сердца, легких, центральной нервной системы	>38,5
Дети первых 3 мес. жизни	>38

Возникновение «бледной» лихорадки является показанием для госпитализации и оказанием неотложной помощи.

При наличии «красной» лихорадки назначать антипиретическую терапию рекомендуют при температуре выше 39 °C. Однако педиатру необходимо помнить, что при наличии у детей заболеваний сердечно-сосудистой системы или неврологических отклонений, а также у детей первых 3 мес. жизни жаропонижающие мероприятия необходимо предпринимать при температуре 38 °C [22].

Известно, что в ответ на действие пирогенов в организме возникает стимуляция выработки цитокинов (интерлейкин-1 β и ИЛ6, 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 препаратов (НПВП), которые ингибируют циклооксигеназу (ЦОГ) – фермент, ответственный за синтез простагландинов (табл. 3) [12].

Необходимо учесть, что Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) официально признает только ибупрофен и парацетамол в качестве НПВП, полностью отвечающих критериям безопасности и эффективности в педиатрической практике, и рекомендует их применение у детей [13]. Оба препарата являются ингибиторами гипоталамической ЦОГ, останавливающими синтез простагландина E2. Парацетамол – производное парааминофенола, обладает жаропонижающим, анальгезирующим действием. Характеризуется практически полным отсутствием противовоспалительной активности, что объясняется его низким сродством к ЦОГ в условиях высокой концентрации перекисей в очаге воспаления, блокирует ЦОГ преимущественно в ЦНС, также он не нарушает активацию нейтрофилов и не обладает периферическим действием. Задержка выведения препарата и его метаболитов может отмечаться при нарушении функций печени и почек. При наличии у ребенка недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и глутатион-редуктазы назначение парацетамола может вызвать гемолиз эритроцитов, лекарственную гемолитическую анемию. Болезни печени,

прием активаторов печеночных оксидаз повышают токсичность парацетамола. Эффект от применения парацетамола проявляется быстро, но его действие кратковременно. Ибупрофен обладает выраженным жаропонижающим, анальгезирующим, противовоспалительным и антиагрегантным действием. Ибупрофен является неселективным блоком обеих известных форм ЦОГ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), обладает свойством к стимуляции выработки в организме эндогенного интерферона и умеренным иммуномодулирующим действием. В ряде исследований показано, что жаропонижающий эффект ибупрофена в дозе 7,5 мг/кг выше, чем у парацетамола в дозе 10 мг/кг [14]. Ибупрофен блокирует ЦОГ как в ЦНС, так и в очаге воспаления (периферический механизм), что и обуславливает его антипиретический и противовоспалительный эффект. Показанием к назначению ибупрофена является также гипертермия после иммунизации. [15].

Необходимо помнить, что жаропонижающие препараты купируют симптомы, но не лечат причины их возникновения, поэтому они не могут длительно назначаться вне зависимости от уровня температуры. При такой «курсовой» тактике резко изменяется температурная кривая, что может создать чувство ложного благополучия, а это чревато гиподиагностикой пневмонии или другой бактериальной инфекции, основным признаком которых часто бывает лишь упорная лихорадка [7].

Жаропонижающие не следует назначать детям, получающим антибактериальные средства, поскольку они затрудняют оценку эффективности последних (могут замаскировать отсутствие снижения температуры тела при неэффективности лечения) [7]. Таким образом, несмотря на то что лихорадка является защитно-приспособительной реакцией организма в ответ на внедрение вирусов и бактерий, а также действие физических факторов, в ряде случаев она становится угрожающим для жизни состоянием. В педиатрической практике предъявляются особые требования к старту и методам терапии лихорадки и гипертермического синдрома в связи с анатомо-физиологическими особенностями детского организма. В первую очередь необходимо помнить, что растущий и развивающийся организм ребенка иначе реагирует даже на минимальное повышение температуры тела, а спектр антипиретиков ограничен возрастными рамками и возможными осложнениями.

Традиционно считалось, что при назначении антипиретической терапии у детей рекомендовалось избегать

Таблица 3. Жаропонижающие средства (НПВП) в практике педиатра

Препараты выбора/лекарственная форма		Противопоказаны для применения у детей до 12 лет [22]	
Ибупрофен/сироп, суспензия	С 6 мес.	Ацетилсалициловая кислота/таблетки	Риск развития тяжелых побочных реакций: внутренние кровотечения, синдром Рея и др.
Парацетамол/сироп, суспензия, свечи	С 1 мес.		

Таблица 4. Форма выпуска и способы применения препарата Ибуклин

Торговое наименование препарата	Форма выпуска	Возраст	Способ применения (минимальный интервал 4 ч)	Продолжительность приема	
				Жаропонижающее	Противовоспалительное
Ибуклин Юниор 100/125	Диспергируемые таблетки (растворять в 5 мл воды)	С 3 до 6 лет (13–20 кг) С 6 до 12 лет (20–40 кг)	По 1 таблетке 3 раза в сутки По 1–2 таблетке 3 раза в сутки (максимальная разовая доза – 2 таблетки, максимальная суточная – до 6 таблеток)	Не более 3 дней	Не более 5 дней
Ибуклин 400/325	Таблетки, покрытые оболочкой	Дети старше 12 лет (масса тела более 40 кг) Взрослые	По 1 таблетке 2 р/сут По 1 таблетке 3 р/сут (максимальная суточная доза 3 таблетки)	Не более 3 дней	Не более 5 дней

использования комбинированных препаратов, содержащих более одного жаропонижающего средства. Однако в 1990-х гг. появились результаты первых исследований, посвященных возможности совместного и одномоментного использования парацетамола и ибупрофена за счет их взаимодополняющих фармакокинетических эффектов. В Российской Федерации зарегистрирован препарат, содержащий парацетамол и ибупрофен, Ибуклин [16]. В нескольких исследованиях показана достоверно большая эффективность такого сочетания антипиретиков в сравнении с монотерапией. Наряду с жаропонижающим эффектом, препарат снимает воспаление и боль (головная боль, боль в мышцах на фоне ОРВИ и др.) [17–19]. Также отмечено, что комбинированное применение ибупрофена и парацетамола экономически более выгодно, чем монотерапия [20]. Результаты исследования клинической эффективности препарата Ибуклин, проведенного сотрудниками кафедры общей врачебной практики лечебного факультета ММА им. И.М. Сеченова, показали, что применение Ибуклина позволяет с большей эффективностью

уменьшать температурную реакцию и улучшать общее состояние пациентов с острыми респираторными вирусными инфекциями, при этом побочных явлений при использовании Ибуклина практически не зарегистрировано. Необходимо отметить, что фиксированные дозы активных ингредиентов внутри комбинации обеспечивают не только суммарный эффект, но и их минимальное влияние на фармакокинетику друг друга, а также хорошую переносимость. При этом исключается опасность передозировки и развития токсических эффектов [21, 22].

Благодаря действию парацетамола, входящего в состав препарата Ибуклин, достигается быстрое снижение температуры, а действие ибупрофена обеспечивает длительность жаропонижающего эффекта [17–23]. Один и тот же клинический результат на фоне комбинированного применения парацетамола и ибупрофена достигается при меньших дозах, чем двух препаратов по отдельности (рис. 3) [24, 25].

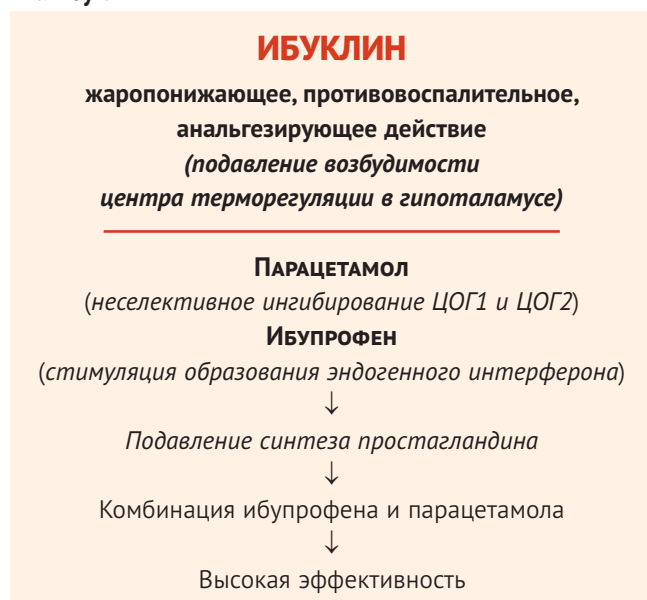
В таблице 4 представлены формы выпуска и особенности режимов дозирования препарата Ибуклин.

Показаниями к применению препарата Ибуклин являются:

- *симптоматическая терапия инфекционно-воспалительных заболеваний (ОРВИ, грипп), сопровождающихся высокой температурой, ознобом, головной болью, болью в мышцах и суставах, болью в горле (тонзиллит), острые инфекционно-воспалительные заболевания верхних/средних отделов дыхательных путей (фарингитах, трахеитах, ларингитах);*

- *болевого синдром слабой или умеренной интенсивности различной этиологии.*

Анализ выявленных побочных эффектов комбинации ибупрофен/парацетамол показал, что все они были связаны в основном с раздражающим действием активных веществ сравниваемых лекарственных препаратов на слизистую оболочку верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и проявлялись эпизодами снижения аппетита, тошноты, изжоги и дискомфорта в эпигастриальной области. В связи с этим для снижения риска развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ следует использовать минимальную эффективную дозу минимально возможным коротким курсом: препарат не следует принимать более 5 дней как обезболивающее и более 3 дней

Рисунок 3. Эффективность комбинированного препарата Ибуклин

как жаропонижающее средство без наблюдения врача. Следует особо отметить, что при суммировании обезболивающего и жаропонижающего эффекта нежелательные явления, связанные с приемом НПВП, не усиливаются. Кроме того, чтобы уменьшить негативное действие НПВП на слизистую оболочку желудка, рекомендуется запивать таблетки максимально большим количеством жидкости – лучше всего целым стаканом негазированной воды, прочие жидкости могут влиять на всасывание лекарства.

Ибуклин® и Ибуклин Юниор® как комбинированный препараты способны обеспечить необходимый терапевтический эффект. Взаимодействие комбинации компонентов в оптимальном соотношении доз представляет собой эффективный и безопасный препарат для проведения симптоматической и патогенетической терапии лихорадки в детской амбулаторной практике – быстрое купирование лихорадки на длительное время (жаропонижающее действие Ибуклина около 20,5 ч, ибупрофена – около 18 ч, парацетамола – около 16 ч) [17–19]. Парацетамол и ибупрофен, входящие в состав Ибуклина, официально рекомендуются ВОЗ и национальными программами в качестве жаропонижающих средств [26].



ЛИТЕРАТУРА

- Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Творогова Т.М., Мачнева Е.Б. Педиатру – о лихорадочных состояниях у детей: что нужно знать и уметь. *Медицинский совет*, 2016, 1: 140-146.
- Студеникин В.М., Турсунжуаева С.Ш., Шелковский В.И. и др. Современные представления о температуре тела и термометрии в педиатрии и детской неврологии (ч. 1–3). *Справочник педиатра*, 2010, 7-9.
- Баранов А.А., Таточенко В.К., Бахрадзе М.Д. Лихорадочные синдромы у детей. Рекомендации по диагностике и лечению. М., 2011.
- Руководство по внутренним болезням для врачей общей практики: от симптома до синдрома – к диагнозу и лечению. Комаров Ф.И., ред. М.: МИА, 2007.
- Цыган В.Н., Бахтин М.Ю., Ястребов Д.В. Лихорадка. *DIVU*, 1997, 24 с.
- The management of fever in young children with acute respiratory infections in developing countries. WHO. ARI/93.90/, Geneva, 1993.
- Таточенко В.К. Рациональное применение жаропонижающих препаратов у детей. *РМЖ*, 2000, 8(3-4): 40-42.
- Союз педиатров России, Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка. Научно-практическая программа «Острые респираторные заболевания у детей. Лечение и профилактика». М. *Медицина*, 2002.
- Aksöylar S. et al. Evaluation of spongy antipyretic medicament on to reduce body temperature in febrile children. *Acta Paediatrica Japonica*, 1997, 39: 215-217.
- Баранов А.А., Геппе Н.А., Марахьянц М.Л., Усенко В.А. Оптимизация жаропонижающей терапии у детей раннего возраста с респираторными вирусными инфекциями. *Сучасні інфекції*, 2000, 1: 101-104.
- Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. XII. М., 2011. 956 с.
- Локшина Э.Э., Зайцева О.В., Кешишян Е.С. и др. Выбор антипиретика в терапии острых респираторных заболеваний у детей. *Педиатрия. Приложение к Consilium Medicum*, 2011, 1: 3-6.
- Локшина Э.Э., Зайцева О.В., Кешишян Е.С. и др. Использование жаропонижающих препаратов у детей с острыми респираторными инфекциями. *Педиатрия*, 2010, 89(2): 113-119.
- Southey ER, Soares-Weiser K, Kleijnen J. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever. *Curr. Med. Res. Opin.*, 2009, 25: 2207-2222.
- Al-Janabi AA. In vitro antibacterial activity of ibuprofen and acetaminophen. *J. Glob. Infect. Dis.*, 2010, 2: 105-108.
- <http://www.vidal.ru> (ссылка по Ибуклину).
- Erlewyn-Lajeunesse S, Coppens K, Hunt LP et al. Randomised controlled trial of combined paracetamol and ibuprofen for fever. *Arch Dis Child*, 2006, 91: 414-16.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.

ИБУКЛИН ЮНИОР®

ПРОТИВ ЖАРА И БОЛИ БЫСТРО И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНО

ИБУКЛИН ЮНИОР®
100 мг + 125 мг

ДЕЙСТВИЕ

↑

↓

ВРЕМЯ

ГОЛОВНАЯ БОЛЬ
ЖАР
ОЗНОБ
БОЛИ В МЫШЦАХ
БОЛИ В СУСТАВАХ

ИБУКЛИН ЮНИОР®

Диспергируемые таблетки для детей
Ибупрофен 100 мг + Парацетамол 125 мг

ПОМОГАЕТ УСТРАНИТЬ ОСНОВНЫЕ СИМПТОМЫ ПРОСТУДЫ И ГРИППА:

- СОЧЕТАНИЕ БЫСТРОГО И ДЛИТЕЛЬНОГО ЖАРОПОНИЖАЮЩЕГО ЭФФЕКТА С ОБЕЗБОЛИВАЮЩИМ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ДЕЙСТВИЕМ
- ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИИ ПАРАЦЕТАМОЛА И ИБУПРОФЕНА ВЫШЕ, ЧЕМ ОТДЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ*
- ДЕТАМ С 3-Х ЛЕТ

*Инструкция по медицинскому применению.
ООО «Др.Редди'с Лабораторис», 115035, Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1. Тел. (495)795 29 01; факс (495)795 39 08; www.drreddys.ru; e-mail: inforus@drreddys.ru.
Реклама. Информация для врачей и медицинских работников.

М.К. БЕХТЕРЕВА^{1,2}, к.м.н., В.В. ИВАНОВА^{1,2}, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН

¹ Научно-исследовательский институт детских инфекций Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России

ВЫБОР АНТИМИКРОБНОГО ПРЕПАРАТА В ПРАКТИКЕ УЧАСТКОВОГО ПЕДИАТРА

Медицинскую помощь детскому населению оказывают наиболее часто в амбулаторных условиях, при этом основную нагрузку несет участковый педиатр или врач общей практики. В связи с мерами по оптимизации системы здравоохранения роль специалиста первичного звена постоянно возрастает, при этом более 80% случаев обращения за медицинской помощью в педиатрии связаны с инфекционной патологией. Попытаемся проанализировать, с какой патологией, требующей назначения антимикробных препаратов, чаще всего сталкивается участковый педиатр.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, отит, фарингит, риносинусит, инфекции мочевой системы, антибактериальная терапия.

М.К. BEKHTEREVA^{1,2}, PhD in medicine, V.V. IVANOVA^{1,2}, MD, Prof., RAS associate

¹ Research Institute of Children's Infections FMBA, St. Petersburg

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Russia's Ministry of Health

THE CHOICE OF ANTIMICROBIAL AGENT IN THE PRACTICE OF DISTRICT PEDIATRICIANS

Most often, children receive medical care in outpatient settings where the heaviest burden is carried by district pediatrician or general practitioner. Within the framework of healthcare initiatives aimed at the system optimization, the role of primary care specialists is increasing, while more than 80% of pediatric patients who seek medical aid have infectious pathology. We are trying to analyze which pathology that requires administration of antimicrobial drugs is most frequently faced by district pediatricians.

Keywords: acute respiratory infections, otitis, pharyngitis, rhinosinusitis, urinary tract infections, antibiotic therapy.

Острые респираторные инфекции (ОРИ) – самое частое инфекционное заболевание человека: дети с рождения до 5 лет переносят в среднем 6–8 эпизодов ОРИ в год. Заболеваемость наиболее высока в период с сентября по апрель и составляет (регистрируемая) 87–91 тыс. на 100 тыс. населения [1]. Острые фарингиты у детей являются причиной 6% всех обращений к педиатру; тонзиллиты и фарингиты на фоне ОРИ развиваются у 21,6% школьников [2, 3]. Пациенты с острыми тонзиллофарингитами, вызванными β-гемолитическим стрептококком группы А (БГСА, *S. pyogenes*), нуждаются в проведении антимикробной терапии (АМТ) [4].

У детей ОРИ часто приводят к развитию острых средних отитов (ОСО), риносинуситов. По данным Health Maintenance Organization (HMO), у 48% детей отмечаются однократные эпизоды острого перфоративного или неперфоративного среднего отита в первые 6 месяцев жизни или более 2 эпизодов за 12 месяцев жизни, до 95% детей переносят хотя бы один эпизод острого среднего отита за первые 7 лет жизни [5, 6]. Основными возбудителями ОСО более чем в 80% случаев являются *S. pneumoniae* и нетипируемые штаммы *H. influenzae*, реже – *M. catarrhalis*, менее чем в 10% случаев ОСО вызывается *S. pyogenes*, *S. aureus* или ассоциацией перечисленных микроорганизмов [7, 8]. Появились сообщения, что *S. pyogenes* может находиться на втором месте после *S. pneumoniae* (13,7%) [9]. При этом в США 42% рецептов на пероральные антибиотики у детей выписывается по

поводу ОСО [6]. Абсолютным показанием к проведению АМТ является перфоративный отит (табл. 1).

В США регистрируется 31 млн случаев риносинусита в год, а в России – свыше 10 млн случаев в год. Острый риносинусит наиболее часто имеет вирусную этиологию, вторичная бактериальная инфекция придаточных пазух носа после перенесенной ОРИ развивается у 0,5–2% взрослых и у 5% детей. Однако риносинусит занимает 5-е место среди причин назначения антимикробных препара-

Таблица 1. Показания к назначению системного антимикробного препарата при ОСО и остром риносинусите у детей (адаптировано из Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years [12], The diagnosis and management of acute otitis media [13])

Риносинусит	Острый средний отит
Бактериальный риносинусит	Острый средний отит (подтвержденный или неподтвержденный у детей младше 6 мес.)
Пациенты с формами средней степени и тяжелой степени тяжести или развитие осложнений	Пациенты с формами средней степени и тяжелой степени тяжести или развитие осложнений
Симптомы, продолжающиеся более 10 дней, или развитие ухудшения после 5 дней лечения	Отсутствие эффекта от патогенетической и симптоматической терапии в течение 48–72 ч

тов (АМП) врачами общей практики. Острый риносинусит только в 2–10% случаев имеет бактериальную этиологию, а в 90–98% случаев вызывается вирусами. Пациенты с вирусными риносинуситами должны получать только патогенетическую и посиндромную терапию. Учитывая, что основными возбудителями острых бактериальных риносинуситов (ОБРС) являются пневмококк (более 35% у детей и до 48% у взрослых), далее следуют гемофильная палочка (25%) и *Moraxella catarrhalis* (25%), спектр антимикробных препаратов должен быть ориентирован на данную группу бактериальных агентов [10, 11].

Заболевания органов дыхательной системы занимают четвертое место (15%) среди всех причин смерти в странах Европейского союза. Наибольшая доля летальных случаев от заболеваний органов дыхания приходится на пневмонию (3,5%) [15]. Максимальная заболеваемость внебольничной пневмонией у детей наблюдается в возрасте 6 мес. – 5 лет (5,3 на 1 000 в год) и у подростков в возрасте 15–18 лет [1, 15]. Антибактериальную терапию при установлении диагноза острой пневмонии или при подозрении на пневмонию и тяжелом состоянии пациента начинают немедленно.

Термин «инфекция мочевой системы» (ИМС) объединяет все инфекционно-воспалительные заболевания органов мочевой системы и включает в себя пиелонефрит, цистит, уретрит и асимптоматическую бактериурию. У детей раннего возраста ИМС наблюдается у 10–15% госпитализированных детей с лихорадкой. По данным бактериологического исследования мочи при ИМС, полученным в НЦЗД РАМН (2005), у амбулаторных больных в 50% случаев выделяется *E. coli*, в 10% – *Proteus spp.*, в 13% – *Klebsiella spp.*, в 3% – *Enterobacter spp.*, в 11% – *Enterococcus fac.* [4].

В последние годы в педиатрической практике получил распространение термин «лихорадка без очага инфекции» (ЛБОИ), в эту группу согласно Международному консенсусу включаются дети в возрасте до 3 лет с фебрильной лихорадкой, у которых на момент обращения за медицинской помощью отсутствуют симптомы и синдромы, указывающие на топику инфекционного заболевания, локализацию или этиологию болезни [4]. Значительное число среди пациентов с ЛБОИ составляют дети с вирусными инфекциями (преимущественно с гриппом), «безболевым» острым средним отитом, «немой» пневмонией, ИМС без дизурии, однако встречаются и пациенты с иерсиниозами, инфекционным мононуклеозом.

В практическом здравоохранении не только отмечают ошибки в выборе антимикробного препарата для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний у детей, но и часто встречаются как недостаточные, так и избыточные дозы назначаемых препаратов, неадекватный способ введения, неправильный выбор интервалов между введениями, необоснованное сочетание двух и более антибактериальных средств. Если доза антибиотика недостаточна и не создает в крови и тканях концентрации, превышающие минимально подавляющие концентрации основных возбудителей инфекции, то это становится не только одной из причин неэффективности лечения, но и создает предпосылки для формирования антибиотикорезистентности микроорганизмов. В современной ситуации при

наличии высокоэффективных антимикробных препаратов широкого спектра действия показания к комбинированной антибактериальной терапии практически отсутствуют, и приоритет в лечении остается за монотерапией [4].

Кроме этого, до настоящего времени при оказании амбулаторной помощи детям антимикробные препараты назначаются при респираторных инфекциях «для профилактики», проводится необоснованно длительная антибактериальная терапия со сменой 3–4 лекарственных средств, широко назначаются повторные курсы антимикробных препаратов при реконвалесцентном или транзитном носительстве бактериальных агентов в рото- и носоглотке, выделении представителей семейства *Enterobacteriaceae*, реже имеет место неоправданно короткая антимикробная терапия.

Антимикробный препарат, предназначенный для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний у детей, должен отвечать следующим критериям: иметь высокую активность в отношении основных циркулирующих возбудителей бактериальных ОКИ; обладать бактерицидным действием; иметь высокую биодоступность действующего вещества и создавать высокую концентрацию в ЖКТ. Рекомендации по выбору оптимального антибактериального средства должны обязательно основываться на региональных данных по структуре антибиотикорезистентности. Немаловажную роль в педиатрии играют: профиль безопасности (количество и характер токсических эффектов), фармакоэкономические характеристики (соотношение эффективности, безопасности и стоимости) препарата и удобная для детей форма выпуска (суспензия) и режим дозирования лекарственного средства [4, 16, 17]. Кроме этого, в амбулаторной практике нежелательно использовать парентеральные лекарственные средства.

Принципы рациональной антибактериальной терапии бактериальных инфекций у детей включают:

- своевременное назначение препарата (период начала или разгара болезни);
- разделение используемых антимикробных препаратов на *стартовые*, *альтернативные* и препараты *резерва*;
- учет антибиотикочувствительности выделенных штаммов;
- использование оптимального способа, дозы, кратности введения и курса терапии, а также учет индивидуальных особенностей пациента (возраста, преморбидного фона и т. д.) [4, 16, 17, 18].

По нашему мнению, следует особо внимательно относиться к назначению парентеральных цефалоспоринов в амбулаторной практике, которое, к сожалению, получило широкое распространение в последние 10 лет. Известно, что при использовании парентеральных цефалоспоринов III поколения регистрируют ряд нежелательных явлений: тромбоцитоз, транзитное повышение уровня печеночных ферментов, аллергические реакции и лейкопению, их отмечают менее чем у 5% пациентов. После 1-й недели применения цефтриаксона риск нейтропении или тромбоцитопении возрастает и спустя 2 нед. от начала терапии может достигать 15% [19].

Среди нежелательных явлений при применении парентеральных цефалоспоринов регистрируются билиарный сладж и псевдолитиаз, которые являются дозоза-

висимыми и развиваются преимущественно на фоне недостаточного употребления жидкости или застоя желчи [19, 20, 21]. Все вышесказанное диктует необходимость поиска альтернативных препаратов из группы цефалоспоринов III поколения с возможностью перорального приема лекарственного средства.

Цефалоспорины III поколения имеют широкие перспективы в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний у детей. Особенности цефалоспоринов III поколения являются более высокая активность *in vitro* в отношении грамположительных и грамотрицательных агентов; благоприятные фармакокинетические свойства (высокая биодоступность и длительный период полувыведения) и хорошее проникновение в ткани.

Цефиксим обладает хорошей биодоступностью (около 50%) и создает высокую сывороточную концентрацию после приема внутрь. Препарат создает эффективные концентрации в тканях, в т. ч. в слизистой оболочке бронхов, бронхиальном секрете и легочной ткани. Пиковая концентрация в сыворотке крови достигается приблизительно через 4 ч после приема, а в тканях – через 6,7 ч. Важным отличием цефиксима от других пероральных ЦС является длительный период полувыведения (3–4 ч), что дает возможность применять препарат 1 раз в сутки [17, 22].

Цефиксим (Иксим Люпин) – полусинтетический цефалоспориновый антибиотик III поколения для перорального приема широкого спектра действия с бактерицидным действием. Цефиксим устойчив к действию β-лактамаз, продуцируемых большинством грамположительных и грамотрицательных бактерий. Цефиксим оказывает бактерицидное действие на широкий круг грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *N. gonorrhoeae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Pasteurella multocida*, *Providencia spp*, *Salmonella spp*, *Shigella spp*, *Citrobacter diversus*, *Serratia marcescens*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* и др. К цефиксиму устойчивы *Pseudomonas spp*, *Enterococcus (Streptococcus) faecalis*, *Listeria monocytogenes*, большинство *Staphylococcus spp*. (включая метициллин-резистентные штаммы), *Enterobacter spp*, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium spp*.

Цефиксим наиболее подробно был изучен в Японии еще на стадии домаркетинговых испытаний при различных планах исследований (двойное слепое, сравнительное и несравнительное исследования и др.) с оценкой эффективности и переносимости препарата при различных нозологических формах инфекций, в основном при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, как осложненных, так и неосложненных. Эти данные послужили обоснованием показаний к применению цефиксима, рекомендаций доз и схем его назначения, позволили установить переносимость при различных режимах введения, симптомы, тяжесть и частоту возникновения побочных реакций и меры их профилактики [23, 24].

Цефиксим быстро всасывается в ЖКТ вследствие наличия винильной группы в 3-м положении молекулы цефиксима. Препарат обладает высокой биодоступно-

стью, которая составляет 40–52%. При этом следует отметить, что прием пищи не оказывает существенного влияния на его биодоступность и фармакокинетику [23, 24]. Максимальная концентрация цефиксима в сыворотке крови достигается через 4 ч. Связывание препарата белками плазмы составляет 70%. Период полувыведения в среднем составляет 3–4 ч, что позволяет назначать его 1 раз в сутки. Цефиксим не метаболизируется в печени, поэтому присутствует в организме и выводится из него в активном виде. Примерно 50% цефиксима выводится в течение 24 ч с мочой в неизмененном виде и 10% – с желчью. Содержание препарата в моче во много раз превышает минимальную подавляющую концентрацию для большинства возбудителей инфекций мочевыводящих путей, кроме того, концентрация активного вещества в кишечнике оказывается высокой, что, безусловно, важно при лечении ОКИ. Цефиксим имеет высокую активность против основных патогенов, вызывающих ИМС.

Наряду с другими представителями β-лактамов, цефиксим обладает бактерицидным действием, нарушая синтез клеточной стенки бактерий, каркас которой составляют пептидогликаны. Активность препарата обусловлена высоким сродством к пенициллинсвязывающим белкам (ПСБ) 3, 1a и 1b. Сродство в отношении ПСБ 1b объясняет высокую антимикробную активность цефиксима, сходную с таковой других пероральных цефалоспоринов – цефаклора и цефалексина. Отсутствие активности цефиксима в отношении *S. aureus* и коагулазонегативных стафилококков может быть объяснено низким сродством цефиксима к ПСБ 2 [25, 26].

В соответствии со спектром антимикробной активности и фармакокинетическими параметрами основным показанием для применения цефиксима являются внебольничные инфекции как верхних, так и нижних дыхательных путей, инфекции мочевых путей. Препарат Иксим Люпин выпускается в виде порошка для приготовления суспензии для приема внутрь, что дает возможность использовать его у детей раннего возраста.

Доказано, что чувствительность к цефиксиму сохраняется у 100% штаммов *S. pyogenes* [27]. Установлено, что у детей со стрептококковым тонзиллофарингитом клиническая и микробиологическая эффективность цефиксима не уступает пенициллину, который остается препаратом выбора для инфекций, вызванных *S. pyogenes* [28, 29] (табл. 2).

В отечественных открытых исследованиях оценена эффективность цефиксима при ОСО у детей, в 83,3% случаев наблюдали значительное улучшение, цефиксим оказался эффективнее цефазолина [31, 32]. Терапия цефиксимом и цефаклором у 63 больных детей с ОСО привела к выздоровлению в 97 и 78% случаев соответственно и эрадикации возбудителя – в 94 и 68% [33]. При сопоставлении эффективности цефиксима и амоксициллина при ОСО установлено, что амоксициллин проявлял большую активность при пневмококковой этиологии, а цефиксим – при заболевании, вызванном *H. influenzae*.

Международные согласительные документы по лечению острых риносинуситов в настоящее время не рекомендуют пероральные цефалоспорины II–III поколения для эмпирической монотерапии ОБРС в связи с тем, что

Таблица 2. Алгоритм выбора антибактериальной терапии при стрептококковом тонзиллофарингите [30, с изменениями]

Критерии выбора АМП		Аллергия на пенициллины в анамнезе	
		Нет	Есть
Недавнее лечение пенициллинами	Нет	Феноксиметилпенициллин Амоксициллин	Макролиды
Рецидивирующий тонзиллофарингит	Есть	Ингибиторозащищенные аминопенициллины Пероральные цефалоспорины	Линкозамиды

уровень антибиотикорезистентности *S. pneumoniae* к ним значительно варьирует. Комбинация пероральных цефалоспоринов III поколения (цефиксим или цефподоксим) с клиндамицином может применяться в качестве терапии второй линии у детей с аллергией на пенициллины (кроме аллергии I типа) или в регионах, эндемичных по пенициллин-резистентным штаммам *S. pneumoniae*.

В отечественных источниках подчеркивается, что пероральные цефалоспорины 3-го поколения показаны и должны использоваться для лечения бактериальных риносинуситов у детей [11] (табл. 3, 4).

В исследовании Рафальского В.В. и соавт. [35] установлена высокая активность цефиксима в отношении штаммов уropатогенной *E. coli* по сравнению с ципрофлоксацином. Частота выделения чувствительных штаммов составила 98,9 и 88,9% соответственно. При этом минимальная подавляющая концентрация (МПК 90) в отношении *E. coli* для цефиксима оказалась существенно ниже, чем для ципрофлоксацина, – 0,5 и 6,4 мг/мл соответственно.

Мониторинг антибиотикочувствительности возбудителей ИМС у детей показал, что в большинстве случаев выделяемые уropатогены имеют высокую чувствительность к цефалоспорином III поколения, включая цефиксим, поэтому цефиксим был включен в рекомендации по эмпирической антибактериальной терапии ИМС у детей

[36]. Продемонстрирована высокая эффективность цефиксима как в монотерапии, так и в качестве перорального компонента ступенчатой антибактериальной терапии после стартового 3-дневного лечения цефтриаксоном в многоцентровом рандомизированном исследовании, включавшем 306 детей в возрасте от 1 мес. до 2 лет с ИМС, протекавшими с лихорадочным синдромом. Стерильность мочи была достигнута через 25 и 24 ч от начала лечения соответственно. Через 6 мес. после окончания лечения клинические и микробиологические симптомы рецидива инфекции наблюдались в 5,3 и 8,5% случаев соответственно [37]. В Кохрановском обзоре представлен анализ 23 исследований, включавших 3 407 больных детей с острым пиелонефритом. Показана эффективность как пероральной антибиотикотерапии, так и ступенчатой схемы лечения этих пациентов [38].

Важным достоинством препарата Иксим Люпин, обеспечивающим высокую комплаентность пациентов и,

Таблица 3. Препараты выбора для лечения острого среднего отита в амбулаторных условиях [7, с изменениями]

Препараты	Дозы и режимы применения
Амоксициллин/клавуланат	Внутрь, 40–90 мг/кг/сутки в 2–3 приема в течение 5–7 дней
Азитромицин	Внутрь, 10 мг/кг/сутки 1 раз в сутки в течение 3–6 дней
Кларитромицин	Внутрь, 15 мг/кг/сутки в 2 приема (максимально 500 мг/сутки) в течение 5–7 дней
Джозамицин	Внутрь, 40–50 мг/кг/сутки в 2–3 приема в течение 5–7 дней
Цефуроксим аксетил	Внутрь, 30 мг/кг/сутки в 2 приема в течение 5–7 дней
Цефиксим	Внутрь, 8 мг/кг/сутки в 1–2 приема в течение 5–7 дней
Цефтибутен	Внутрь, 9 мг/кг/сутки 1 прием в течение 5–7 дней

Таблица 4. Режимы антимикробной терапии острого бактериального риносинусита у детей* [11, 34]

Показания	Стартовые препараты	Альтернативные препараты
Стартовая эмпирическая терапия	Амоксициллин внутрь 40–60 мг/кг/сутки в 3 приема	Амоксициллин/клавуланат внутрь 40–90 мг/кг/сутки в 2–3 приема или амоксициллин/сульбактам 2–6 лет 250 мг 3 раза в сутки; 6–12 лет 250–500 мг 3 раза в сутки Цефуроксим аксетил 30 мг/кг/сутки в 2 приема Цефиксим 8 мг/кг/сутки в 1–2 приема Цефтибутен 9 мг/кг/сутки, 1 прием
Наличие аллергии на лактамы	Азитромицин внутрь 10 мг/кг/сутки в 1 день, затем 5 мг/кг/сутки, 2–5 дней Кларитромицин внутрь 15 мг/кг/сутки в 2 приема (максимально 500 мг/сутки) Джозамицин 40–50 мг/кг/сутки в 2–3 приема	
Риск антибиотикорезистентности или неэффективность стартовой терапии**	Амоксициллин/клавуланат внутрь 90 мг/кг/сутки в 2 приема Ампициллин/сульбактам в/в 200–400 мг/кг/сутки в 4 введения, или цефтриаксон в/в 50 мг/кг/сутки в 2 введения, или цефотаксим в/в 100–200 мг/кг/сутки в 4 введения	

*В России фторхинолоны противопоказаны в детском и подростковом возрасте до 18 лет.

** Риск АБ-резистентности: регионы с высокой частотой (>10%) распространенности инвазивных штаммов пенициллинорезистентных пневмококков, дети с тяжелой сопутствующей патологией, иммунодефицитом, получавшие АБП в течение предшествующих 90 дней или госпитализированные в течение предшествующих 5 суток, проживающие в «закрытых» учреждениях.

следовательно, эффективность терапии, является возможность его приема 1 раз в сутки, поскольку, согласно результатам исследования, выполненного компанией РОМИР, каждый второй пациент в России не соблюдает график приема антибиотиков, при этом 62% пациентов выбирали антибиотик с однократным приемом в течение суток [39]. О снижении комплаентности при нарастании кратности суточного приема антибиотика свидетельствуют и другие авторы [40, 41].

Следовательно, рост и изменение лекарственной чувствительности штаммов возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний у детей требует строгих подходов к назначению антимикробных препаратов, в амбулаторной практике целесообразно использовать пероральные антимикробные препараты и режим ступенчатой терапии, что определяется высокой клинической эффек-

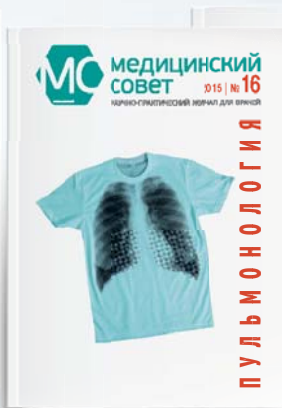
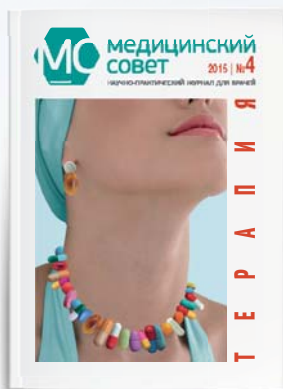
тивностью и уменьшением психотравмирующего влияния на маленького пациента. При выборе антимикробного средства необходимо учитывать рекомендации российских и международных консенсусов по лечению наиболее распространенных бактериальных инфекций. Суточная доза цефиксима для детей от 6 мес. до 12 лет определяется из расчета 8 мг/кг/сутки в 1–2 приема, дети старшего возраста и взрослые принимают цефиксим по 400 мг 1 раз в сутки.

Таким образом, цефиксим (Иксим Люпин) характеризуется высокой клинической эффективностью при лечении распространенных бактериальных инфекций (тонзиллофарингита, острого гнойного отита, гнойного риносинусита, бактериальных ИМС, ЛБОИ), отсутствием побочных реакций, требующих отмены препарата, удобными для ребенка лекарственной формой и режимом приема. 

ЛИТЕРАТУРА

- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2015: 93–94.
- Karevold G, Kvestad E, Nafstad P, Kvarner KJ. Respiratory infections in schoolchildren: co-morbidity and risk factors *Arch Dis Child*, 2006, 91(5): 391–395.
- Nash D. R, Harman J, Wald E. R, Kelleher K. J. Antibiotic prescribing by primary care physicians for children with upper respiratory tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med.*, 2002, 156(11): 1114–1119.
- Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. Лихорадящий ребенок. Протоколы диагностики и лечения. Москва. *Педиатр*, 2015, 288 с.
- Teele DN, Klein JO, Rosner B et al. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in Greater Boston. *J. Infect. Dis.*, 1989, 160: 83–94.
- Kligman EW. Earache. In: Weiss B.D, Ed. Twenty common problems in primary care. 1st edition. New York: McGraw Hill, 1999: 123–44.
- Абдулкеримов Х.Т., Гаращенко Т.И., Кошель В.И., Рязанцев С.В., Свиштушкин В.М. Этиопатогенетическая терапия острых средних отитов. Под ред. Рязанцева С.В. СПб.: Полифорум Групп, 2014. 40 с.
- Каманин Е.И., Егорова О.А. Острый средний отит у детей: клиническое значение и антибактериальная терапия. *Клиническая антимикробная химиотерапия*, 2000, 2: 57–62.
- Радциг Е.Ю., Бугайчук О.В., Селькова Е.П. Основные возбудители острого среднего отита у детей дошкольного возраста. *Педиатрия*, 2015, 94(5): 72–76.
- Brook I, Gobar A.E. 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): 575–9.
- Абдулкеримов Х.Т., Гаращенко Т.И., Кошель В.И., Рязанцев С.В., Свиштушкин В.М. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов: методические рекомендации. Под ред. Рязанцева С.В. СПб.: Полифорум Групп, 2014. 40 с.
- Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. <http://pediatrics.aappublications.org/content/132/1/e262.short>.
- The diagnosis and management of acute otitis media. <http://pediatrics.aappublications.org/content/131/3/e964.short>.
- Gibson GL, Loddikenemper R, Lundback B et al. Chapter 1 The burden of lung disease European Lung White Book. <http://www.erswhitebook.org/chapters/the-burden-of-lung-disease/2>.
- Таточенко В.К. Острые пневмонии у детей. Чебоксары, 1994, 323 с.
- Белоусов Ю.Б., Шатунов С.М. Антибактериальная химиотерапия. М.: Ремедиум, 2001. 473 с.
- Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. Смоленск: МАКМАХ, 2007. 464 с.
- Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. February 2012.
- Harrison CJ, Bratcher D. Cephalosporins: a review. *Pediatr Rev*, 2008, 29: 264–273.
- Fesharakinia A, Ehsanbakhsh A-R, Ghorashadizadeh N. Ceftriaxone-Associated Nephrolithiasis in Children. *Iran J Pediatr*, 2013, Dec, 23(6): 643–647.
- Boggs Sarah R, Cunnion Kenji M, Raafat Reem H. Ceftriaxone-Induced Hemolysis in a Child With Lyme Arthritis: A Case for Antimicrobial Stewardship. *Pediatrics*, 2011, November, 128(5): 1289–1292.
- Гучев И.А., Рафальский В.В., Мелехина Е.В. Роль цефиксима в терапии обострения хронической обструктивной болезни легких. *Клин. микробиол. и антимикробная химиотерапия*, 2008, 10(3): 270–282.
- Фомина И.П., Смирнова Л.Б. Современное значение орального цефалоспоринового III поколения цефиксима в терапии бактериальных инфекций. *Инфекции и антимикробная терапия*, 2012, 4(3): 38–40.
- Brogden RN, Campoli Richards DM. Cefixime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs*, 1989, 38: 524–550.
- Matsumoto Y, Kojo H, Kamimura T, Mine Y, Goto S. et al. The mechanism of action of cefixime, a new oral cephalosporin. *Chemotherapy*, 1985, 33: 123–133.
- Neu HC. In vitro activity of a new broad spectrum lactamase-stable oral cephalosporin, cefixime. *Pediatric Infectious Disease*, 1987, 6: 958–962.
- Schito GC, Georgopoulos A, Prieto J. Antibacterial activity of oral antibiotics against community-acquired respiratory pathogens from three European countries. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2002, 50(Suppl. 1): 7–11.
- Casey JR, Pichichero ME. Metaanalysis of cephalosporins versus penicillin for treatment of Group A streptococcal tonsillopharyngitis in adults. *Clin Infect Dis.*, 2004, 38: 1526–1534.
- Adam D, Hostalek U, Traster K. 5-day therapy of bacterial pharyngitis and tonsillitis with cefixime. Comparison with 10 day treatment with penicillin V. *Klin Pediatr.*, 1996, 208(5): 310–313.
- Chiappini E, Regoli M, Bonsignori F, Solliati S. et al. Analysis of different recommendation from international guidelines for management of acute pharyngitis in adults and children. *Clin. Ther.*, 2011, Jan, 33(1): 48–58.
- Богомилский М.Р., Баясинская Т.Л., Лазаревич А.А., Ланда Р.И. Значение пероральной антибактериальной терапии в лечении заболеваний ЛОР-органов у детей. *Consilium medicum*, 2005, 7(1): 3–5.
- Малявина У.С., Гончарова М.Г., Овчинников А.Ю. Антимикробная терапия острых гнойных средних отитов в педиатрической практике: целесообразность применения цефалоспоринов. *Consilium medicum. Педиатрия*, 2007, 1: 30–32.
- Rodriguez WJ, Khan W, Sait T, Chhabra OP, Bell TA, Akram S, Kohlbrenner VM. Cefixime vs. cefaclor in the treatment of acute otitis media in children: a randomized, comparative study. *Pediatr Infect Dis J.*, 1993, 12(1): 70–74.
- European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps. *Rhinology*, 2012, 50(1): 9–10.
- Рафальский В.В., Белокрысенко С.С., Малев И.В., Деревяцкий А.В., Галкин В.В., Остроумова М.В., Ляхова О.А. Чувствительность возбудителей инфекций мочевыводящих путей к цефиксиму. *Лечащий врач*, 2008, 8: 89–91.
- Мальцев С.В., Сафина А.И., Галеева А.В. Современные подходы к антибактериальной терапии пиелонефритов у детей и подростков. *Педиатрия*, 2007, 6: 51–59.
- Hoberman A, Wald ER, Hickey RW, Baskin M, Charron M, Majd M, Kearney DH, Reynolds EA, Rulley J, Janosky JE. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics*, 1999, 104(1 Pt 1): 79–86.
- Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2007, 4. CD003772.
- Власова И. Пациенты предпочитают однократный прием антибиотиков. Фармацевтический вестник, 2007 (Электронный ресурс). URL: <http://pharmvestnik.ru/publs/lenta/v-rossii/4036.html>
- Kardas P. Comparison of patient compliance with once-daily and twice-daily antibiotic regimens in respiratory tract infections: results of a randomized trial. *J Antimicrob Chemother.*, 2007, 59(3): 531–536.
- Pechère JC, Hughes D, Kardas P, Cornaglia G. Non-compliance with antibiotic therapy for acute community infections: a global survey. *Int J Antimicrob Agents*, 2007, 29(3): 245–253.

ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА 2016 ГОД



«МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ»:

профессиональный журнал для практикующих врачей различных специальностей. Периодичность выхода – **18 номеров в год.**

Годовая подписка на 2016 год – 6 534 руб.

Подписка на I полугодие 2016 года – 3 630 руб.

ВЫ МОЖЕТЕ ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ В ЛЮБОМ ПОЧТОВОМ ОТДЕЛЕНИИ РОССИИ ПО КАТАЛОГАМ:

«Газеты, Журналы» Агентства «Роспечать» индексы **48562, 70223**

«Пресса России» индекс **27871**

«Каталог российской прессы Почта России» индекс **35610**

ТАКЖЕ ПОДПИСКУ МОЖНО ОФОРМИТЬ

у официальных дилеров:

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

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

у наших партнеров – альтернативных подписных агентств:

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

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

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

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

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

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

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

**ПО ВСЕМ ИНТЕРЕСУЮЩИМ ВОПРОСАМ
ОБРАЩАЙТЕСЬ В ОТДЕЛ ПОДПИСКИ**

☎ (495) 780-34-25 📠 (495) 780-34-26 ✉ podpiska@remedium.ru

Льготная подписка со скидкой

На наших сайтах: www.remedium.ru, www.med-sovet.pro,
на выставках и семинарах,
e-mail: podpiska@remedium.ru

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



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

АРХИВ ЖУРНАЛА ДОСТУПЕН НА САЙТЕ

WWW.MED-SOVET.PRO



Э.А. КАШИРИНА¹, А.А. РУБЦОВА^{1,2}, к.м.н., Н.М. ЮГАЙ¹, О.Б. КАРАБАНОВА¹, С.Г. ЗАГИДУЛЛИНА¹

¹ Детская городская поликлиника №110 Департамента здравоохранения г. Москвы

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

ПАРВОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ В19

У ДЕТЕЙ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА УЧАСТКОВОГО-ПЕДИАТРА

В настоящее время все больше исследователей обращают свое внимание на экзантемы различного генеза. В статье представлен краткий литературный обзор современных представлений о парвовирусной инфекции у детей В19, а также личные наблюдения за детьми врачами-педиатрами участковыми в детской городской поликлинике. На основании полученных данных даны практические рекомендации для врачей-педиатров и врачей общей практики.

Ключевые слова: парвовирус В19, дети, инфекционная эритема, Fifth disease, child, Myocarditis, Parvovirus B19.

E.A. KASHIRINA¹, A.A. RUBTSOVA^{1,2}, PhD in medicine, N.M. YUGAY¹, O.B. KARABANOVA¹, S.G. ZAGIDULLINA¹

¹ Children's City Polyclinic №110, Moscow Healthcare Department

² Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

PARVOVIRUS B19 INFECTION IN CHILDREN IN THE DISTRICT PEDIATRICIAN'S PRACTICE

At present, an increasing number of researchers are turning their attention to various exanthemas. The article provides a brief literature review of the current concepts of parvovirus B19 infection in children, and personal observations of district paediatricians in a municipal children's clinic. Based on the obtained findings, practical recommendations for pediatricians and general practitioners are offered.

Keywords: parvovirus B19, children, infectious erythema, Fifth disease, child, Myocarditis, Parvovirus B19.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Парвовирус В19 широко распространен в популяции и ассоциируется с рядом заболеваний, однако в нашей стране статистики в отношении заболеваемости парвовирусной инфекцией не ведется, недостаточно и эпидемиологических данных, ограничены возможности диагностики данной инфекции не только в амбулаторных, но и в стационарных условиях. В литературе имеются относительно немногочисленные сообщения о возможной связи В19-парвовирусной инфекции у детей с рядом патологических состояний: нефропатиями, энцефалитом, узелковым периартериитом, системной красной волчанкой, болезнью Кавасаки, миокардитом, гепатитом и с другими васкулитными синдромами [2, 5, 8]. Ни в одном из этих сообщений не прослеживается четкой причинно-следственной связи [8]. Актуальной также в практике врача остается и дифференциальная диагностика инфекционной и неинфекционной экзантемы в детском возрасте, т.к. от правильной верификации клинического диагноза зависит своевременность и адекватность лечения [3, 5, 7, 8].

ВВЕДЕНИЕ

Частота инфекции, вызванной парвовирусом В19, среди детского населения была оценена лишь в 1985 г., когда Андерсон и соавт. установили, что парвовирус служит причиной инфекционной эритемы или «пятой болезни».

Этиология: парвовирус Erythrovirus относится к семейству парвовирусов и является опасным для человека. Название В19 он получил от образца сыворотки, из кото-

рой был впервые выделен. Парвовирус содержит одноцепочечную ДНК.

Эпидемиология: Обычно болеют дети от 4 до 10 лет, пик заболевания приходится на конец зимы и весну. Путь передачи воздушно-капельный, может передаваться с кровью и ее препаратами. Эпидемиологический подъем заболеваемости наблюдается каждые 3–6 лет.

Патогенез: основной мишенью парвовируса служат клетки эритроидного типа, непосредственные предшественники пронормобластов. Вирус вызывает лизис этих клеток, что приводит к истощению эритропоэза [6]. Тропизм к эритроидным клеткам связан с эритроцитарным антигеном крови, который служит клеточным рецептором для вируса. Определяется Р-антиген на клетках плаценты, эмбриональных клетках миокарда, клетках костного мозга, печени, легких, синовиальных оболочках, эпителии, эндотелии, миоцитах, лимфатической ткани. Лица, у которых отсутствует Р-антиген, невосприимчивы к парвовирусной инфекции [6].

Клинические проявления

Инкубационный период колеблется от 4 до 28 дней (в среднем 16–17 дней). Продромальный период протекает нетяжело: субфебрильная температура, головная боль, умеренно выраженные катаральные явления верхних дыхательных путей, миалгии.

В продромальном периоде отмечается пик виремии, который продолжается 4–7 дней. Период высыпаний совпадает с исчезновением вируса из крови, поэтому больные, у которых появилась сыпь, не считаются заразными. Непосредственно перед появлением сыпи возможны фебрильная лихорадка, диарея [3, 6, 8].

Период высыпаний: отмечается яркая инфекционная эритема на щеках, при этом вокруг рта кожа остается бледной, создает картину следов от пощечин, поэтому еще одно название этого заболевания *болезнь «нашлепанных щек»*, у заболевших взрослых кожа щек не изменена [2]. Через несколько дней на туловище и конечностях, сильнее на разгибательных поверхностях, появляется вторичная эритематозная, пятнисто-папулезная сыпь. Ладони и ступни остаются чистыми. Обычно зуд отсутствует. Может быть зуд на подошвах, что служит причиной неправильного диагноза аллергии. Затем сыпь претерпевает обратное развитие, образуя «кружевной», сетчатый рисунок. Сыпь исчезает бесследно, не оставляя пигментации и шелушения. После исчезновения сыпь может рецидивировать в течение нескольких недель под воздействием физических факторов, таких как солнечный свет, физические нагрузки, горячая ванна [2].

Артралгии наблюдаются у взрослых, в 75% случаев у женщин. У детей артралгии возникают редко [1].

Другие клинические проявления: транзиторный апластический криз. Инкубационный период при апластическом течении короче, чем при инфекционной эритеме, поскольку он возникает почти одновременно с вирусемией, индуцированной парвовирусом B19. Апластический криз возникает при всех типах гемолиза, включая серповидно-клеточную анемию, талассемию, наследственный сфероцитоз и недостаточность пируваткиназы. В отличие от детей с эритемой у больных с апластическим кризом возникает лихорадка, недомогание, спутанность сознания, а также признаки тяжелой анемии, такие как бледность, тахикардия, одышка. Сыпь при этом наблюдается редко [2, 3, 7, 8].

У лиц со сниженным иммунитетом самые частые проявления хронической парвовирусной инфекции – хроническая анемия, которая может сочетаться с нейтропенией, тромбоцитопенией, возможна панцитопения.

Другие кожные проявления: в дерматологической литературе парвовирусную инфекцию связывают с синдромом перчаток и носков [3]. Данный синдром характеризуется лихорадочным зудом, болезненными отеками и эритемой в дистальных отделах конечностей, затем появляются петехии на кончиках пальцев и высыпания вокруг рта. Симптомы исчезают в течение нескольких недель. Высыпания сопровождаются серологическими признаками острой инфекции. Гематологические изменения носят переходящий характер в виде анемии, ретикулоцитоза или полного отсутствия ретикулоцитов, нейтропении, тромбоцитопении. Парвовирус временно прекращает образование эритроцитов, в результате чего содержание гемоглобина в крови резко падает. В этой ситуации требуется переливание крови. У детей со сниженным иммунитетом развивается панцитопения. Поражение ЦНС – периферическая невропатия. Поражается печень – повышаются печеночные пробы.

У беременных женщин, заболевших данным заболеванием, возможна **внутриутробная гибель плода**, однако тератогенным действием парвовирус не обладает. Инфицирование плода предположительно развивается

на сроке 6 нед., когда в печени плода впервые появляются эритробласты. Также при заболевании беременной парвовирусной инфекцией на 13–20 нед. гестации возможно развитие неиммунной водянки плода [3]. Сопровождается заболевание анемией, гипоксией, гепатитом (непосредственное повреждение гепатоцитов вирусом и опосредованное – за счет отложения гемосидерина), кардитом, с формированием печеночной и сердечной недостаточности [3].

Парвовирусная инфекция может протекать и бессимптомно.

В дерматологической литературе парвовирусную инфекцию связывают с синдромом перчаток и носков. Данный синдром характеризуется лихорадочным зудом, болезненными отеками и эритемой в дистальных отделах конечностей, затем появляются петехии на кончиках пальцев и высыпания вокруг рта

Лабораторная диагностика

ПЦР – ДНК вируса можно выявить только в продольном периоде. С появлением сыпи вирус исчезает, ребенок не заразен. ИФА-метод – с появлением сыпи в крови появляются IgM, их уровень достигает максимума на 30-й день. Через 5–7 дней от иммунологических изменений появляются IgG, которые сохраняются в течение нескольких лет, по некоторым данным – пожизненно. Доля серопозитивных с возрастом растет, достигая среди взрослых 80%.

Лечение: специфическое лечение отсутствует. Транзиторный криз требует госпитализации. На сегодняшний день есть положительный клинический опыт применения Интерферона альфа-2b [9].

СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ

В ГБУЗ «Детская городская поликлиника №110 ДЗМ», филиал №1 СВАО г. Москвы, под нашим наблюдением в течение 3 мес. (февраль – апрель) находились 15 пациентов с клиническими и/или лабораторными признаками парвовирусной инфекции. Статистическая обработка проведена в программе Office Excel 2010.

Возраст больных: от 4 до 7 лет.

Пол: мальчиков – 9, девочек – 6.

Жалобы: на сыпь – у 100% пациентов, что и явилось поводом обращения к врачу. Других жалоб не отмечалось.

Анамнез:

■ Эпиданамнез отягощен у 2 пациентов (13,3%) – заболевание в семье, лабораторно-подтвержденное: в одном случае у матери наблюдалась артралгия в течение 5 дней и характерная сыпь; в другом случае у матери характерная сыпь, у сестры только симптом «нашлепанных щек» и сыпь.

■ Аллергоанамнез не отягощен у 7 пациентов, 6 из которых страдали пищевой аллергией, 1 ребенок – крапивницей. Аллергическая патология была исключена, т. к. не выявлено связи с воздействием аллергена. У 5 пациен-

Таблица. Лабораторные данные

Метод исследования	Результаты исследования, пациенты									
Параметры	1	2	3	4	5	6	7	8	Реф. значения	Ед. изм.
Anti-B19 IgG	обнаружено	обнаружено	обнаружено	обнаружено	обнаружено	обнаружено	обнаружено	обнаружено	не обнаружено	ЕД/мл
Anti-B19 IgM	обнаружено	не обнаружено	обнаружено	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено	ЕД/мл
ДНК Parvovirus B19	$8,2 \times 10^4$	$2,4 \times 10^4$	$4,0 \times 10^4$	$1,0 \times 10^4$	$1,7 \times 10^4$	$4,1 \times 10^4$	$1,5 \times 10^4$	$2,8 \times 10^4$	не обнаружено	Копии/мл

тов при вызове неотложной помощи была диагностирована токсико-аллергическая реакция, проведена парентеральная терапия кортикостероидами и антигистаминными препаратами, однако без эффекта.

■ Сопутствующая патология: 9 детей относятся к группе часто и длительно болеющих детей, 2 детей перенесли инфекцию мочевыводящей системы.

■ Анамнез заболевания: легкое течение и хорошее самочувствие до появления сыпи отмечались у всех пациентов группы наблюдения (100%), единственным поводом для беспокойства стала сыпь у всех пациентов.

■ Соматическая патология:

Объективно: у всех пациентов, входивших в группу наблюдения, состояние на протяжении болезни оставалось удовлетворительным, увеличение лимфоузлов, печени, селезенки не отмечалось.

Из характерных симптомов отмечалось:

■ **Яркая эритема на щеках – симптом «нашлепанных» («котшлепанных») щек** у 15 пациентов (100%), при этом вокруг рта кожа оставалась бледно-розовой (рис. 1).

■ Появление вторичной инфекционной эритемы – пятнисто-папулезная сыпь, которая претерпела обратное развитие, образуя «кружевной», сетчатый рисунок – 15 пациентов (100%) (рис. 2).

■ Длительность периода высыпаний – 2–4 дня – 15 пациентов (100%).

■ Зуд, пигментация не отмечались ни у одного пациента.

Учитывая характер сыпи, заподозрена парвовирусная инфекция B19.

Рисунок 1. Яркая эритема на щеках

Сыпь исчезла бесследно, пигментации и шелушения не было. К 3 пациентам в связи с появлением сыпи родители вызвали врача неотложной помощи, диагностирован аллергический дерматит, назначены сорбенты, антигистаминные препараты, обильное питье, положительной динамики при проведении терапии в течение 3 дней не отмечалось.

Лабораторная диагностика

■ Проведены клинические лабораторные исследования. Клинические анализы без патологий.

■ Иммунологические исследования проводились в Центре молекулярной диагностики у 8 детей, все дети обследованы на разных этапах периода высыпаний. ПЦР-методом выявлены ДНК парвовируса B19 от $1,0 \times 10^4$ до $8,2 \times 10^4$ копий в 1 мл, **среднее $3,21 \pm 1,66$ копий /мл (табл.)**.

■ ИФА-методом у всех пациентов **обнаружены антитела IgG – 8 (100% обследованных), антитела IgM выявлены у 2 пациентов.**

Одного ребенка мать самостоятельно обследовала на *rubella virus*: ПЦР-диагностика – РНК вируса не обнаружено, ИФА – анти Rubella IgM – не обнаружено, IgG – 47,1 МЕ/мл (ребенок вакцинирован).

Учитывая данные анамнеза (развитие заболевания, контакт с заболевшим инфекционной экзантемой), данные жалоб и объективного осмотра (общее состояние пациента, характер, развитие экзантемы, а также ее инволюция, отсутствие жалоб со стороны других органов и систем), данные лабораторного обследования (у 8 пациентов диагноз подтвержден лабораторно, у 2 человек

Рисунок 2. Появление вторичной инфекционной эритемы

контакт в семье, у 5 человек на основании объективных данных лабораторно не подтвержден) диагностирована парвовирусная инфекция В19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании современных литературных данных, а также собственного опыта можно заключить, что:

1. Парвовирусной инфекцией страдают преимущественно дети дошкольного возраста (в нашем наблюдении 100%)
2. Заболевание протекает преимущественно в легкой форме у детей, имеет характерную картину развития сыпи – форма инфекционной эритемы с симптомом «отшлепанных» щек с трансформацией в кружевную сыпь без симптомов интоксикации и поражения других органов и систем – в нашем наблюдении 100%.
3. Иммунологические исследования: с появлением сыпи репликация вируса сохраняется. ИФА-обследование показывает, что в периоде высыпаний у всех пациентов определяются IgG к парвовирусу В19, IgM выявлено только у 2 пациентов.

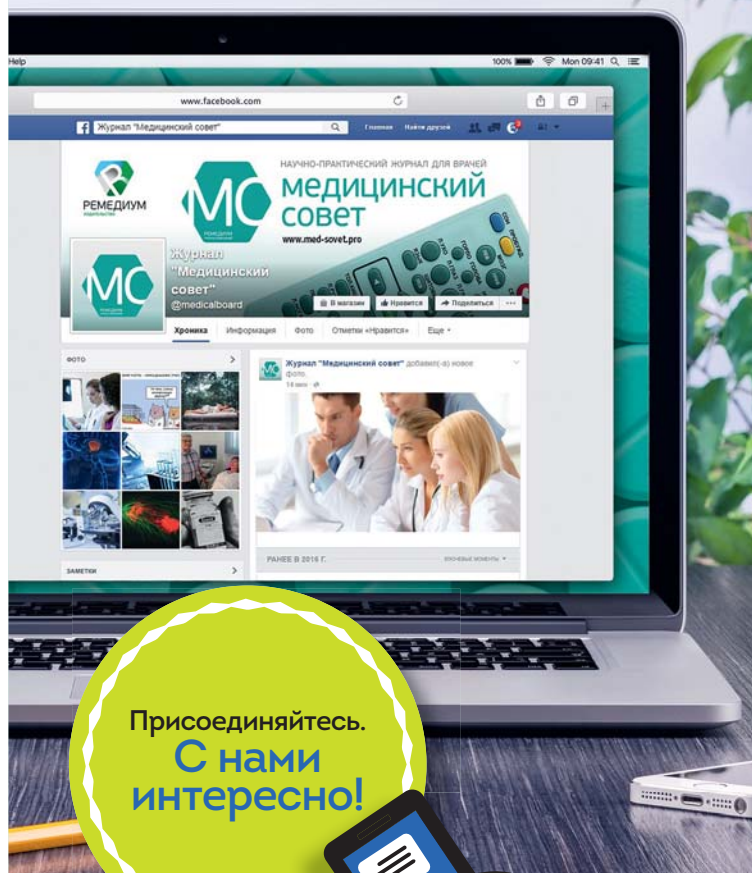
Практические рекомендации по обследованию и наблюдению на педиатрическом участке:

1. Наблюдение за инфекционным заболеванием (изоляция, санобработка и т. д.), осторожность в профилактике внутриутробной инфекции.
2. Лабораторная диагностика
 - клинический анализ крови с определением ретикулоцитов, тромбоцитов, эритроцитарного индекса;
 - иммунологическое обследование – верификация диагноза;
 - по показаниям – определение «печеночных» ферментов, ЭКГ, ЭхоКГ.
3. Лечение неспецифическими противовирусными препаратами и симптоматическое в неосложненных случаях проводится в амбулаторных условиях.



ЛИТЕРАТУРА

1. Кроучук Д.П., Манчини А.Дж. Детская дерматология. 2010.
2. Овсянников Д.Ю. Дифференциальная диагностика экзантем у детей. Журнал «Детские инфекции», 2015, 1: 50-54.
3. Белан Ю.Б., Старикович М.В. Парвовирусная инфекция В19. Лечащий врач, 2014., 01/14.
4. Кох У.К. Педиатрия по Нельсону. Издание 2009 г., глава 298, стр. 680-684.
5. Овсянников Д.Ю. Дифференциальная диагностика инфекционной и неинфекционной экзантемы в детском возрасте. Педиатрия, 2016, 95(2): 164.
6. Учайкин В.Ф. Перевод с англ. Атлас детских инфекционных заболеваний. М. 2009, с. 272-276.
7. Куличенко Т.В., Бабаян А.Р., Волкова М.В., Кабалова А.М., Мухортова С.А. Ребенок с пятнисто-папулезной сыпью и эритемой на щеках. Педиатрическая фармакология, 2015, 12(4).
8. Харден Э. Диагностика и лечение инфекции, вызываемой парвовирусом В19. Лечащий врач, 2000, 03/00.
9. Шарипова Е.В., Бабаченко И.В. Клинико-эпидемиологические особенности парвовирусной инфекции В19 у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского, 2015, 94(2): 82-86.



медицинский совет online

- актуальные новости о разных разделах медицины
- интересные события и открытия в России и в мире
- анонсы журнала «Медицинский совет»
- инфографика
- заметки в помощь практикующим врачам
- история науки и медицины



Наша группа в «Фейсбуке»
facebook.com/medicalboard



Наша группа в «ВКонтакте»
vk.com/med_sovetpro

ПРЕИМУЩЕСТВА СОВРЕМЕННОГО ГЛЮКОМЕТРА В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В статье приводятся сведения об использовании глюкометров у пациентов с сахарным диабетом, результаты опроса пациентов о наиболее важных характеристиках современных глюкометров. Рассмотрены преимущества современного глюкометра Контур Плюс в педиатрической практике – соответствие новому стандарту точности определения глюкозы крови ISO 15197:2013; возможность повторного нанесения капли крови на тест-полоску при ее недозаполнении.

Ключевые слова: сахарный диабет, дети, контроль уровня гликемии, глюкометр.

A.V. VITEBSKAYA, PhD in medicine, University Children's Clinical Hospital of the First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

ADVANTAGES OF THE NEW GLUCOSE METER IN PEDIATRIC PRACTICE

The article tells about the use of blood glucose meters for patients with diabetes, results of a survey of patients about the most important characteristics of new blood glucose meters. The advantages of the new glucose meter Contour Plus in pediatric practice including compliance with the new accuracy standard for measuring blood glucose ISO 15197:2013 and the possibility of reapplying blood drop if the test strip is underfilled, are discussed.

Keywords: diabetes, children, control of blood glucose level, blood glucose meter.

Сахарный диабет (СД) – это группа метаболических заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов [1].

У детей наиболее часто развивается СД 1-го типа, ранее называвшийся инсулинозависимым, вследствие аутоиммунной деструкции бета-клеток поджелудочной железы. Однако в связи с ростом распространенности детского ожирения в практике педиатра все чаще появляются дети и подростки с СД 2-го типа, который раньше назывался неинсулинозависимым и считался особенностью пожилого возраста.

Качество жизни и прогноз развития осложнений у пациентов с СД зависит не только от рекомендаций и назначений врача, но и от того, насколько тщательно пациенты могут поддерживать уровень глюкозы крови (ГК) в пределах целевых значений (табл.) [2–4].

В связи с ростом распространенности детского ожирения в практике педиатра все чаще появляются дети и подростки с СД 2-го типа, который раньше назывался неинсулинозависимым и считался особенностью пожилого возраста

С этой целью пациенты с СД 2-го типа, принимающие таблетированные сахароснижающие препараты, измеряют уровень гликемии несколько раз в неделю, а пациенты с СД 1-го типа на инсулинотерапии нуждаются в контроле

ГК несколько раз в день – перед каждым приемом пищи, перед физической нагрузкой, перед сном и т. п. [1–4]. Для измерения уровня ГК в домашних условиях существуют специальные приборы для самоконтроля – глюкометры.

ИСТОРИЯ ГЛЮКОМЕТРОВ

История средств самоконтроля уровня ГК насчитывает уже несколько десятилетий. Первый переносной прибор для индивидуального измерения гликемии под названием «Глюкометр», давший название целому классу устройств, был выпущен компанией «Байер» в 1981 г. В течение следующего десятилетия появились усовершенствованные глюкометры с блоком памяти, с возможностью делать пометки и компьютерным интерфейсом. В 1990-е гг. была разработана технология капиллярного забора крови, что позволило значительно уменьшить объем необходимой для анализа капли крови. Еще одним существенным достижением в повышении удобства глюкометров в конце 1990-х гг. явилось создание системы контроля ГК «без кодирования». Глюкометры нового типа не требовали от пациента вводить специальный код, указанный на упаковке тест-полосок, что повысило точность результатов измерения благодаря исключению лишних манипуляций. В 2000-е гг. было уделено серьезное внимание совершенствованию технологии определения глюкозы. Это позволило повысить селективность системы, сделать ее нечувствительной к ряду химических веществ, которые предыдущими аппаратами могли определяться как глюкоза. Параллельно шло изменение внешнего вида приборов и внедрение дополнительных функций, обеспечивающих удобство их использования: существенно

уменьшились размеры и вес глюкометров, увеличился объем памяти, сократилось время, необходимое для анализа, появился «детектор недозаполнения», сигнализирующий о недостаточном объеме капли крови, стал возможным забор крови не только из пальцев, но и из альтернативных мест, например ладони [5].

ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СОВРЕМЕННЫХ ГЛЮКОМЕТРОВ

Очевидно, что за 35-летнюю историю существования глюкометры стали значительно совершеннее. Современные достижения повлияли как на точность, так и на удобство их применения. Пациенты стали активно использовать глюкометры в повседневной жизни. Однако идеального прибора пока не существует. Точность результата зависит от того, насколько пациент придерживается рекомендаций, изложенных в инструкции. Следует избегать воздействия на тест-полоски избыточной влажности, высоких и низких температур, хранить тест-полоски в оригинальной упаковке, сразу после извлечения одной тест-полоски плотно закрывать флакон. Если переложить тест-полоски в другую емкость или оставить флакон открытым, то они могут испортиться под воздействием влаги, находящейся в воздухе. Необходимо проверять срок годности используемых тест-полосок.

Пациенты с СД 2-го типа, принимающие таблетированные сахароснижающие препараты, измеряют уровень гликемии несколько раз в неделю, а пациенты с СД 1-го типа на инсулинотерапии нуждаются в контроле ГК несколько раз в день

Глюкометр может обеспечить точность результата измерения при температуре в диапазоне 5–45 °С, поэтому при перемещении прибора в более низких температурах производитель рекомендует подождать не менее 20 мин, чтобы глюкометр адаптировался к новой температуре [6]. Глюкометр должен быть чистым, т. к. различные химические вещества могут исказить результат измерения ГК. Перед проведением анализа следует тщательно вымыть руки и просушить их, т. к. избыточная влага может смешаться с каплей крови и привести к занижению результата. При измерении ГК с помощью глюкометра для дезинфекции кожи рук не рекомендуется использование спирта, т. к. это химическое вещество может, наоборот, привести к завышению результата измерения [7]. Перечисленные правила обращения с глюкометром стандартны и привычны для пациентов с СД. Они изложены как в инструкции к

глюкометру, так и в специализированной медицинской литературе [6, 7]. Но существуют индивидуальные характеристики глюкометров, ориентируясь на которые пациенты выбирают тот или иной прибор для постоянного использования.

За 35-летнюю историю существования глюкометры стали значительно совершеннее. Современные достижения повлияли как на точность, так и на удобство их применения. Пациенты стали активно использовать глюкометры в повседневной жизни

Для выявления характеристик глюкометра, на которые пациенты и их родители обращают внимание при выборе прибора, мы провели мини-опрос. В медицинском сообществе распространено мнение, что большинство пациентов предпочитает глюкометры, к которым можно получать тест-полоски бесплатно, а также покупать их дополнительно по низкой цене. В связи с этим были предложены варианты ответов: «тест-полоски выдают бесплатно», «тест-полоски дешево стоят». Существует ряд пациентов, обращающих внимание на внешний вид девайсов, поэтому были добавлены такие характеристики глюкометра, как «размер», «вес», «дизайн». В качестве критерия удобства было предложено отметить «размер капли крови, необходимой для анализа». Кроме этого, участники опроса могли предложить свой вариант ответа. Пациентами и их родителями было заполнено 30 анкет, в которых были отмечены один или несколько пунктов.

Неожиданным явилось то, что первое место, согласно ответам пациентов в стационаре, было отдано не финансовым характеристикам, а критерию, характеризующему удобство использования прибора, – «размеру капли крови, необходимому для анализа» – 13 опрошенных (43,3%). Интересно, что еще 3 пациента (10,0%) предложили свой вариант ответа – «удобство применения».

Таблица. Целевые уровни углеводного обмена, индивидуализированные по возрасту (Российский консенсус 2010 г., адапт. ISPAD, 2009; ADA, 2009)

Возрастные группы	Степень компенсации углеводного обмена	ГК перед едой, ммоль/л	ГК после еды, ммоль/л	ГК перед сном/ночью, ммоль/л
Дошкольники (0–6 лет)	Компенсация	5,5–9,0	7,0–12,0	6,0–11,0
	Субкомпенсация	9,0–12,0	12,0–14,0	<6,0 или >11,0
	Декомпенсация	>12,0	>14,0	<5,0 или >13,0
Школьники (6–12 лет)	Компенсация	5,0–8,0	6,0–11,0	5,5–10,0
	Субкомпенсация	8,0–10,0	11,0–13,0	<5,5 или >10,0
	Декомпенсация	>10,0	>13,0	<4,5 или >12,0
Подростки (13–19 лет)	Компенсация	5,0–7,5	5,0–9,0	5,0–8,5
	Субкомпенсация	7,5–9,0	9,0–11,0	<5,0 или >8,5
	Декомпенсация	>9,0	>11,0	<4,0 или >10,0

Рисунок. Результаты анкетирования пациентов о характеристиках глюкометров, влияющих на выбор (%)



На втором месте оказались сразу две характеристики глюкометра – «возможность получать тест-полоски бесплатно» и «размер глюкометра» – по 11 опрошенных (36,7%). На третьем месте по числу ответов – «низкая цена тест-полосок» – 6 ответов (20,0%). Еще одним интересным результатом опроса стало то, что 5 пациентов самостоятельно добавили такую важную характеристику, как «точность глюкометра» (16,7%).

По результатам этого мини-опроса очевидно, что пациенты и их родители уделяют внимание не только цене расходных материалов, но и техническим характеристикам глюкометра, которые обеспечивают удобство использования и точность определения ГК (рис.).

На основании результатов измерения уровня ГК с помощью глюкометра пациенты с СД планируют физические нагрузки и приемы пищи, определяют дозу инсулина и т.д. Некорректные результаты уровня ГК могут привести к расчету неправильной дозы инсулина или неправильному лечению гипогликемии или гипергликемии, поэтому точность является очень важной характеристикой глюкометра [7, 8].

Некорректные результаты уровня ГК могут привести к расчету неправильной дозы инсулина или неправильному лечению гипогликемии или гипергликемии, поэтому точность является очень важной характеристикой глюкометра

В 2013 г. Международная организация по стандартизации приняла новый стандарт ISO 15197:2013 – «Требования к системам мониторинга ГК для самостоятельного использования при лечении сахарного диабета». До этого для контроля точности глюкометров применялся стандарт ISO 15197:2003. Стандарт 2003 г. позволял большее отклонение от лабораторных исследований: >95% результатов измерения ГК глюкометром должны быть в пределах ± 15 мг/дл (0,8 ммоль/л) от среднего результата лабораторного определения при concentra-

ции ГК < 75 мг/дл (4,2 ммоль/л) и $\pm 20\%$ для образцов с концентрацией глюкозы в крови > 75 мг/дл (4,2 ммоль/л) [9]. Новый стандарт предъявляет более жесткие требования: >95% результатов определения ГК с помощью глюкометра должны быть в пределах ± 15 мг/дл (0,8 ммоль/л) от среднего результата лабораторного исследования при концентрации ГК < 100 мг/дл (5,6 ммоль/л) и $\pm 15\%$ для образцов с концентрацией глюкозы в крови > 100 мг/дл (5,6 ммоль/л) [10].

Таким образом, стандарт 2003 г. допускал погрешность измерения ГК в пределах 20%, а новый стандарт ограничивает неточность результатов в интервале 15%. На практике это выражается в том, что при определении лабораторным анализатором ГК 10,0 ммоль/л, у глюкометра возможны колебания 8,0–12,0 ммоль/л (при использовании глюкометра, соответствующего стандарту 2003 г.) или в пределах 8,5–11,5 ммоль/л (при использовании глюкометра, соответствующего стандарту 2013 г.). Такое ужесточение требований к глюкометрам должно привести к улучшению контроля гликемии пациентами, что отразится на компенсации СД и будет способствовать повышению качества жизни пациентов.

ПРЕИМУЩЕСТВА ПРИМЕНЕНИЯ ГЛЮКОМЕТРА КОНТУР ПЛЮС В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Контур Плюс – один из новых глюкометров, соответствующих стандарту ISO 15197:2013. Точность прибора была продемонстрирована в лабораторных и клинических исследованиях. Согласно опубликованным данным, его точность превосходит требования стандартов 2003 и 2013 гг. По результатам лабораторного исследования 100% результатов измерений соответствовали критериям точности стандарта 2013 г., причем в 99,5% случаев были в пределах ± 10 мг/дл или $\pm 10\%$ по сравнению с результатами, полученными с использованием лабораторного оборудования [11].

По результатам клинического исследования, в котором все манипуляции с глюкометром выполнялись пациентами с СД, 99,1% результатов измерений ГК, взятой из пальца, и 96,7% результатов измерений ГК, взятой из ладони, соответствовали критериям стандарта 2013 г. [11].

Такой высокой точности удалось добиться благодаря совершенствованию технологии определения ГК. Глюкометр измеряет силу электрического тока, вырабатываемого в ходе реакции между глюкозой и реагентами на электроде тест-полоски. Кровь втягивается в конец тест-полоски за счет силы капиллярного всасывания. Глюкоза в образце реагирует с флавинадениндинуклеотид-зависимой глюкозодегидрогеназой (FAD-GDH) и новым, запатентованным специально для данного глюкометра медиатором, устойчивым к воздействию интерферирующих веществ. Образуются электроны, генерирующие ток в количестве, пропорциональном количеству глюкозы в образце крови. По истечении времени реакции результат измерения концентрации глюкозы в образце крови отображается на экране [6].

Глюкометр очень прост в использовании, что подтверждено результатами опроса пациентов, принимавших участие в клиническом исследовании. При ответе на вопросы анкеты большинство участников исследования были согласны или полностью согласны с пунктом «Мне не составляет труда сделать забор крови из пальца с помощью данного прибора» (96,8%), «Было легко понять инструкцию» (98,2%), «На дисплее измерительного прибора все отчетливо отображается» (99,6%) и «Было легко понять мои результаты исследования» (99,5%) [11].

Глюкометр имеет современные характеристики, обеспечивающие удобство использования системы: небольшие размеры (77 мм x 57 мм x 19 мм) и вес (47,5 г), технология «без кодирования», маленькая капля крови (0,6 мкл), незначительное время, необходимое для измерения (реакция длится 5 с), большая память прибора, способная вместить 480 результатов измерений, возможность внесения отметок «до еды» или «после еды» и использования напоминаний [6].

Контур Плюс – один из новых глюкометров, соответствующих стандарту ISO 15197:2013. Точность прибора была продемонстрирована в лабораторных и клинических исследованиях. Согласно опубликованным данным, его точность превосходит требования стандартов 2003 и 2013 гг.

Дополнительным преимуществом глюкометра Контур Плюс является возможность нанесения второй капли крови при недозаполнении капилляра в случае, если одной капли оказалось недостаточно [6]. Это преимущество в первую очередь будет оценено родителями маленьких пациентов с СД. При измерении гликемии у детей, особенно младшего возраста, родители не всегда могут нанести на тест-полоску адекватную каплю крови,

что приводит к порче тест-полосок и необходимости повторного исследования. Дети могут отдергивать руку при измерении ГК, если они боятся манипуляции или не хотят ждать, т. к. увлечены игрой, если измерение проводится у спящего ребенка и т. п. Повторное нанесение капли крови на ту же тест-полоску в течение 30 с значительно упростит проведение анализа в подобных случаях.

Благодаря появлению и совершенствованию глюкометров, повысился уровень компенсации углеводного обмена, стало проще его достичь в домашних условиях

Современное лечение пациентов с СД невозможно представить без использования глюкометров. Эти приборы позволяют контролировать уровень гликемии в домашних условиях и не зависеть от работы лаборатории, как это было до появления портативных аппаратов по измерению ГК. Благодаря появлению и совершенствованию глюкометров, повысился уровень компенсации углеводного обмена, стало проще его достичь в домашних условиях. Пациенты могут вести активный и достаточно свободный образ жизни, контролируя гликемию до и после приемов пищи и физических нагрузок, по результатам измерения принимая решение о коррекции инсулинотерапии.

Внедрение нового стандарта точности глюкометров позволит пациентам с большей уверенностью принимать решения о приеме пищи, физической нагрузке и/или дозе инсулина. Появление и совершенствование новых функций глюкометров, повышающих удобство обращения с прибором, особенно для детей младшего возраста, также не останется незамеченным у пациентов. Все это должно способствовать более легкому достижению компенсации заболевания и, следовательно, повышать качество жизни пациентов с СД.



ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. *Сахарный диабет*, 2015, 18(15): 1-112.
2. Дедов И.И., Петеркова В.А., Кураева Т.Л. Российский консенсус по терапии сахарного диабета у детей и подростков. *Сахарный диабет*, 2010, (5): 1-8. doi: 10.14341/2072-0351-6048
3. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. *Pediatric Diabetes*, 2014, 15(Suppl. 20): 1-290.
4. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. Под ред. Дедова И.И., Петерковой В.А. М.: Практика, 2014. 442 с.
5. История инноваций в борьбе с диабетом. М.: ЗАО «БАЙЕР», 2015, 12 с.
6. Контур Плюс. Руководство пользователя. 2013, Байер, 61 с.
7. Справочник педиатра по детской эндокринологии: Методическое пособие. Петеркова В.А., Витебская А.В., Генне Н.А. и др. М.: Верди, 2016. 140 с.
8. Hellman R. Glucose meter inaccuracy and the impact on the care of patients. *Diabetes Metab Res Rev*, 2012, 28: 207-209.
9. International Organization for Standardization. ISO 15197: 2003(E): In Vitro Diagnostic Test Systems-Requirements for Blood-Glucose Monitoring Systems for Self-Testing in Managing Diabetes Mellitus. Geneva: International Organization for Standardization, 2003.
10. International Organization for Standardization. ISO 15197: 2013(E): In Vitro Diagnostic Test Systems-Requirements for Blood-Glucose Monitoring Systems for Self-Testing in Managing Diabetes Mellitus. Geneva: International Organization for Standardization, 2013.
11. Caswell M, Frank J, Viggiani MT, Pardo S, Dunne N, Warchal-Windham ME, Morin R. Accuracy and User Performance Evaluation of a Blood Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther*, 2015, 3: 1-7.

ОСОБЕННОСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ КАРТИНЫ, ВЫЯВЛЕННОЙ У ДЕТЕЙ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ НАКАНУНЕ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА

С целью выявления характерной лабораторной картины, информативной для прогнозирования неблагоприятного исхода у детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями, поступивших в критическом состоянии в отделение реанимации и интенсивной терапии, изучены результаты лабораторных исследований, проведенных за последние 7 дней пребывания в ОРИТ у 83 детей с неблагоприятным (45 человек) и благоприятным (38 человек) исходами.

У детей с неблагоприятным исходом выявлены нарушения кислотно-щелочного состояния, гематологическая, печеночная и почечная дисфункции. Определены комплексы лабораторных показателей, информативные для прогнозирования исхода у детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями. Чувствительность совокупности лабораторных показателей, измеренных за последние 7 суток пребывания в ОРИТ, составила 89% (81–94%), специфичность 97% (92–99%).

Ключевые слова: дети, злокачественные новообразования, болезни крови, лабораторные показатели, прогноз.

W.M. DELYAGIN, MD, professor, S. OLIMPIEVA, PhD, W. KILIKOVSKI, PhD, A. AKOSTELOVA, I. HAMIN, PhD,
Federal Scientific and Clinical Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev
OUTCOME PREDICTION IN CHILDREN WITH CANCER AND HEMATOLOGICAL DISEASES THAT ARE IN THE INTENSIVE CARE UNIT, BASED ON LABORATORY INDICATORS

In order to predict the outcomes of care of children with cancer and hematological diseases in the intensive care unit (ICU) were studied in dynamics for 7 days before the end of stay in the ICU performance of laboratory tests in 45 children with poor and 38 children with a favorable outcome. Children with poor outcome revealed violations of the acid-base balance, haematological, hepatic and renal dysfunction. Identify a set of informative laboratory indices to predict the outcome in children with cancer and hematological diseases. The sensitivity of the combined laboratory parameters measured during the last 7 days of stay in the ICU, was 89% (81–94%), specificity of 97% (92–99%).

Keywords: children, cancer, blood diseases, laboratory values, prediction.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Злокачественные новообразования у детей составляют около 2% всех случаев онкологических заболеваний. Тем не менее в развитых странах они являются второй наиболее распространенной причиной смерти у детей старше 1 года, уступая только травмам [1].

Развитие опухолевого процесса, современная интенсивная химио- и радиотерапия приводят к нарушениям гомеостаза и работы всех систем организма. В итоге развиваются многочисленные осложнения, которые нередко и являются причиной трагического исхода. Проблема оценки тяжести органных нарушений пациентов, поступающих в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), является актуальной. Исследований по изучению прогностической значимости динамики лабораторных показателей при лечении детей с онкологическими заболеваниями в условиях ОРИТ недостаточно, что ограничивает врача в выборе тактики лечения.

ЦЕЛЬ

Для прогнозирования исхода онкологических и гематологических заболеваний у детей, находящихся в ОРИТ, оценить информативность лабораторных показателей, измеренных на протяжении 7 дней до завершения пребывания в отделении.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Ретроспективно проанализированы результаты наблюдения 83 детей с онкологическими заболеваниями и тяжелыми заболеваниями крови. Пациенты лечились по поводу острого лимфобластного и острого миелоидного лейкозов, лимфом Ходжкина и неходжкинской, сарком костей и мягких тканей, нейробластом, нефробластомы, гепатобластомы, апластической анемии.

Группу исследования по исходу пребывания в ОРИТ составили: 45 детей, умерших на разных сроках после

поступления в ОРИТ (неблагоприятный – летальный исход, 1 гр.), и 38 детей, которые после нахождения в ОРИТ были переведены в другие отделения (благоприятный исход, 2 гр.). Возраст детей 1-й и 2-й групп существенно не различался ($6,5 \pm 0,9$ лет в 1 гр., $5,7 \pm 0,9$ лет в гр. 2). Медиана возраста общей группы – 3,2 года с межквартильным интервалом 1,3–10,6 лет.

Группу исследования по исходу пребывания в ОРИТ составили: 45 детей, умерших на разных сроках после поступления в ОРИТ (неблагоприятный – летальный исход, 1 гр.), и 38 детей, которые после нахождения в ОРИТ были переведены в другие отделения (благоприятный исход, 2 гр.). Возраст детей 1-й и 2-й групп существенно не различался ($6,5 \pm 0,9$ лет в 1 гр., $5,7 \pm 0,9$ лет в гр. 2)

Группы сравнивались между собой для выявления из общего числа лабораторных показателей, анализируемых в работе и измеренных в течение последних 7 дней нахождения детей в ОРИТ, тех показателей, по которым эти группы различаются статистически значимо и, следовательно, несут определенную информацию об исходе. В данной статье проанализированы следующие лабораторные показатели: динамика числа тромбоцитов, показатель тромбокрит, концентрация лактата, креатинина, общего билирубина, метгемоглобина, антитромбина III, активированное частичное тромбопластиновое время, активность лактатдегидрогеназы, показатели кислотно-щелочного состояния. Для исследования брали данные утренних проб, взятых в 6:00. В целом сравнение проводилось по 441 измерению этих показателей в течение 7 суток.

Чтобы иметь возможность сравнивать лабораторные данные детей разного возраста, мы провели дискретизацию лабораторных показателей с учетом возрастных норм, используемых в клинической диагностической лаборатории ФНКЦ ДГОИ. Результаты лабораторных тестов были закодированы в трехзначной шкале: 1 – меньше возрастной нормы; 2 – значения параметра в пределах возрастной нормы; 3 – выше возрастной нормы.

Качественные и количественные признаки вносились в электронную таблицу Microsoft Excel. Статистический анализ и построение графиков проводили с помощью пакета программ MS Excel 2007 и Statistica 7.0. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для проверки нормальности распределения количественных признаков применяли непараметрический критерий Колмогорова – Смирнова.

Для всех исследуемых параметров в каждой группе детей, в зависимости от распределения, рассчитывались: при нормальном распределении – среднее значение и стандартная ошибка среднего; при распределении, отличающемся от нормального, – медиана и границы межквартильного интервала (25–75%).

Вычислялись также такие характеристики, как чувствительность, специфичность для комплекса показателей [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнении групп детей с неблагоприятным и благоприятным исходом из полного списка признаков, измеренных за 6 дней до исхода (последние 7–2 дня пребывания в ОРИТ), удалось выявить признаки, у которых отклонения от нормы достоверно чаще встречаются при неблагоприятном исходе:

■ при анализе показателей **кислотно-щелочного состояния** стабильно на протяжении последней недели пребывания в ОРИТ в группе детей с неблагоприятным исходом (гр. 1) достоверно чаще выявлялись случаи повышенного содержания лактата (Lac) по сравнению с детьми с благоприятным исходом (2 гр.). В последней достоверно чаще значения находятся в пределах возрастной нормы ($p < 0,05$). В последние 4 и 2 дня пребывания достоверно чаще в группе детей с неблагоприятным исходом наблюдается преобладание пациентов со сниженным показателем pH ($p < 0,01$). Обращает на себя внимание и преобладание в этой группе пациентов с увеличенной концентрацией метгемоглобина (MetHb) на 7–4-й день ($p < 0,01$).

■ выраженные **нарушения функции печени** у детей 1-й группы проявлялись гипербилирубинемией, достоверно чаще встречавшейся на 4-й и 2-й день пребывания в ОРИТ ($p < 0,001$), а также повышенной активностью лактатдегидрогеназы (ЛДГ), обнаруженной на 6, 4 и 3-й день ($p < 0,01$). Во 2 гр. концентрация общего билирубина и ЛДГ достоверно чаще находятся в пределах нормы.

■ **нарушения гематологической системы** в группе детей с неблагоприятным исходом (группа 1) проявляются достоверно более частой тромбоцитопенией в последние 4–2 дня ($p < 0,01$), достоверно более частым снижением тромбокрит (РСТ) на 4–2-й день ($p < 0,01$). Достоверно чаще у детей с неблагоприятным исходом отмечается снижение антитромбина III в последние 4 и 2 дня пребывания ($p < 0,01$) и удлинение АЧТВ на 3-й и 2-й день ($p < 0,001$).

■ о **почечной дисфункции** свидетельствует достоверно более частое превышение нормального уровня креати-

Содержание лактата в крови увеличивается с каждым днем у детей с неблагоприятным исходом. Гиперлактатемия является показателем неадекватного снабжения кислородом тканей. Концентрация лактата крови более 4 ммоль/л, даже при нормальных жизненных показателях, часто коррелирует с неблагоприятным исходом

нина в последние 6, 5, 4 и 2 дня пребывания ($p < 0,001$).

В таблице 1 представлены медианы значений выявленных признаков.

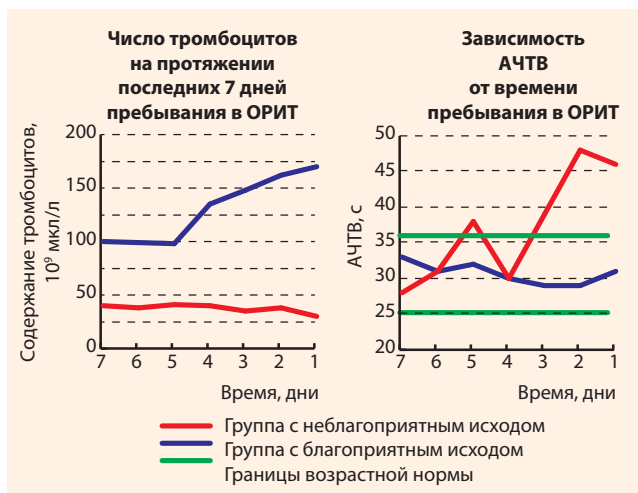
Как видно из представленных результатов, в последние дни нахождения в ОРИТ достоверно чаще встречаются изменения параметров, характеризующих нарушения в жизненно важных системах организма.

Опишем кратко выявленный лабораторный паттерн

Таблица 1. Значения некоторых лабораторных показателей, измеренных за последние 7 дней пребывания детей в ОРИТ

Признак	День до выписки из ОРИТ	Группа с неблагоприятным исходом (n = 45) Медиана (25–75 квартиль)	Группа с благоприятным исходом (n = 38) Медиана (25–75 квартиль)
Lac, ммоль/л	7	2,1 (1,8–2,9)	1,3 (1,1–1,8)
	6	2,3 (2,1–2,9)	1,4 (1,2–1,8)
	5	2,5 (1,9–3,7)	1,3 (1,2–1,8)
	4	2,9 (2,0–3,8)	1,4 (1,1–1,8)
	3	2,8 (2,1–5,2)	1,5 (1,1–2,0)
	2	3 (2,2–6,2)	1,3 (1,2–1,6)
pH	4	7,36 (7,30–7,40)	7,37 (7,35–7,41)
	2	7,34 (7,27–7,40)	7,37 (7,34–7,40)
MetHb	7	1,1 (1,0–1,5)	1,1 (1,0–1,2)
	6	1,1 (0,9–1,4)	1,0 (0,9–1,2)
	5	1,2 (1,1–1,6)	1,0 (0,9–1,2)
	4	1,3 (1,1–1,5)	1,0 (0,9–1,2)
Общий билирубин, мкмоль/л	4	28,4 (11,7–120,5)	12,3 (8,4–20,3)
	2	53,0 (14,9–116,9)	13,6 (6,8–17,0)
ЛДГ, Мед /л	6	542 (466–741)	313 (218–500)
	4	613 (478–943)	289 (208–405)
	3	585 (462–1 602)	320 (228–423)
PLT, *10 ⁹ кл/л	4	40,0 (23,5–57,0)	133,0 (54,5–298,0)
	3	34,0 (19,0–69,5)	148,5 (47,3–265,3)
	2	36,5 (23,0–59,5)	162 (67–289)
PCT, %	4	0,05 (0,03–0,06)	0,16 (0,07–0,34)
	3	0,04 (0,02–0,09)	0,18 (0,09–0,32)
	2	0,05 (0,03–0,07)	0,19 (0,12–0,32)
Антитромбин III, %	4	58,9 (33,4–90,2)	98,8 (80,4–110,8)
	2	65,0 (30,9–98,7)	101,2 (92,0–118,9)
АЧТВ, с	3	39,2 (30,7–53,0)	29,5 (27,1–35,9)
	2	48,3 (34,2–62,5)	29,5 (27,8–35,7)
Креатинин, мкмоль/л	6	47,3 (36,9–62,9)	36,0 (30,2–48,3)
	5	48,1 (31,1–65,8)	40,1 (30,9–55,3)
	4	52,2 (38,5–71,5)	35,8 (30,7–45,9)
	2	48,1 (38,7–63,3)	35,6 (31,7–43,4)

Рисунок 1. Изменения лабораторных показателей гемостаза (PLT и АЧТВ) в 1-й и 2-й группах за последние 7 дней пребывания в ОРИТ



неблагоприятного исхода у детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями в ОРИТ. Для большей наглядности рассмотрим динамику отдельных лабораторных показателей в течение последних 7 дней пребывания в ОРИТ (до смерти ребенка или перевода в другое отделение).

Оценивая систему гемостаза, мы видим явные нарушения тромбоцитарного компонента. Содержание тромбоцитов (PLT) в крови на протяжении всех 7 дней в 1 гр. ниже, что увеличивает риск кровотечений (рис. 1).

Начиная с 4-го дня количество тромбоцитов в группе детей с благоприятным исходом начинает возрастать, в то время как в группе детей с неблагоприятным исходом значения показателя продолжают оставаться на низком уровне.

В плазменном звене гемостаза также наблюдаются изменения. Одним из параметров, характеризующих I фазу плазменного гемостаза, является АЧТВ. На протяжении 3 последних дней наблюдается удлинение АЧТВ в 1 гр., что указывает на преобладание гипокоагуляции.

Чтобы оценить нарушение работы печени в динамике последних 7 дней пребывания, рассмотрим график изменения концентрации общего билирубина в двух группах детей с разным исходом пребывания в ОРИТ (рис. 2).

На протяжении последней недели концентрация общего билирубина выше в исследуемой группе и с 3-го дня наблюдается его увеличение. Увеличение произошло за счет нарастания фракций прямого и непрямого билирубина, свидетельствующих о повреждении гепатоцитов.

Яркая картина нарушения тканевого дыхания предстает у детей 1 гр. при изучении динамики концентрации лактата в течение последних 7 дней нахождения в ОРИТ (рис. 3).

Содержание лактата в крови увеличивается с каждым днем у детей с неблагоприятным исходом. Гиперлактатемия является показателем неадекватного

снабжения кислородом тканей. Концентрация лактата крови более 4 ммоль/л, даже при нормальных жизненных показателях, часто коррелирует с неблагоприятным исходом [3].

Совокупность лабораторных показателей, измеренных на протяжении последних 7 дней пребывания в ОРИТ и достоверно различающих две группы детей с неблагоприятным и благоприятным исходами, оказалась высоко информативной: чувствительность составила 89% (81–94%), специфичность 97% (92–99%).

Для оценки этапности нарушений в различных системах организма мы определили информативность совокупности параметров, отклоняющихся от возрастной нормы, за отдаленный период от исхода (за 6–4 дня до исхода) и за ближайшие к исходу дни – (за 3–1 день до исхода). Чувствительность комплекса лабораторных показателей, измеренных за ближайшие к исходу дни (за 3–1 день до исхода), составила 86% (77–92%), а специфичность 90% (82–95%), в то время как чувствительность и специфичность комплекса лабораторных показателей, измеренных за 6–4 дня до исхода, составили 78% (67–86%) и 79% (68–88%) соответственно. Это свидетельствует о том, что нарушения в жизненно важных системах организма ребенка, отраженные в изменениях лабораторной картины (лабораторного паттерна), особенно интенсивно развиваются именно в последние дни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный нами анализ показал, что у детей с неблагоприятным исходом наблюдается яркая картина изменения лабораторных показателей на последней неделе пребывания в ОРИТ по сравнению с группой с благоприятным исходом. Выявлен комплекс лаборатор-

Рисунок 2. Изменение концентрации общего билирубина и концентрации лактата в группах детей с благоприятным и неблагоприятным исходом за последние 7 дней пребывания в ОРИТ

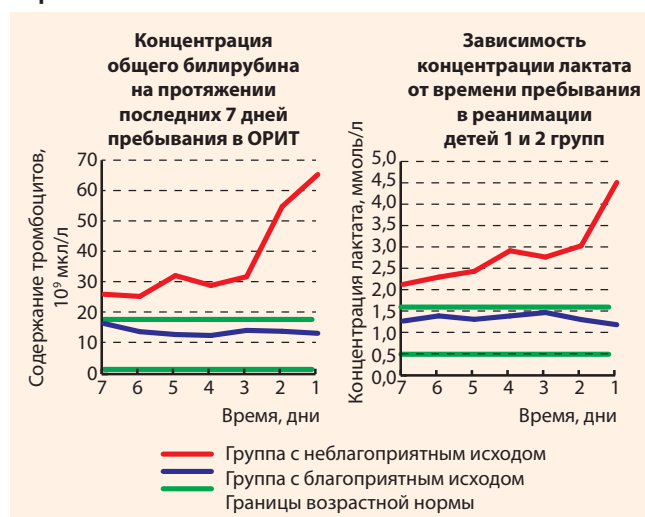
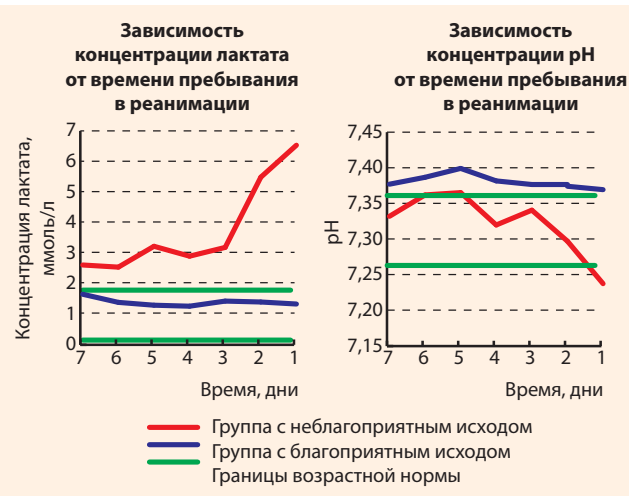


Рисунок 3. Изменения концентрации лактата и pH в группах детей с благоприятным и неблагоприятным исходом за последние 7 дней пребывания в ОРИТ



ных показателей, измеренных на протяжении последних 7 дней перед выпиской из ОРИТ (летальный исход или перевод в другое отделение), который позволяет дифференцировать сравниваемые группы между собой с чувствительностью 89% (81–94%) и специфичностью 97% (92–99%).

В исследуемой группе детей с неблагоприятным исходом на основании проведенного комплекса лабораторных исследований были выявлены нарушения кислотно-щелочного равновесия, гематологическая, печеночная и почечная дисфункции. Прогнозирование вариантов исхода по результатам проведенных лабораторных исследований за последние 3–1 дня до исхода в ОРИТ как показатель информативности и значимости нарушений систем организма оказалось более точным, чем по результатам лабораторных исследований, проведенных в более отдаленные сроки от исхода (за 6–4 дня до исхода).

ЛИТЕРАТУРА

- Davidoff A.M. Pediatric oncology. *Seminars in pediatric surgery*. 2010, 19 (3): 225–233.
- Glanz St. *Primers of biostatistics*. Fourth Edition. McGraw-Hill, 1994, 462 p.
- Забродина Л.А., Альфонсова Е.В. Нарушения кислотно-щелочного равновесия и системы гемостаза у больных с острой тяжелой черепно-мозговой травмой. *Современные проблемы науки и образования: электронный научный журнал*. 2013. 2 (46). URL: <http://www.science-education.ru/pdf/2013/2/423.pdf> (дата обращения: 27.04.2015) // Zabrodina L.A., Al'fonsova E.W. Disturbances of acid-base balance and the system of hemostasis in patients with acute severe traumatic brain injury. *Modern problems of science and education: electronic scientific journal*. 2013. 2 (46). URL: <http://www.science-education.ru/pdf/2013/2/423.pdf> (date of the application: 27.04.2015).

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ

ФОРМИРОВАНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Одним из факторов высокого риска развития бронхиальной астмы (БА) у детей является атопический дерматит (АД). В связи с этим актуальными являются исследования, направленные на выявление дополнительных предикторов формирования БА в популяции пациентов с АД. Цель: разработать математическую модель прогнозирования риска развития БА у детей, страдающих АД. Материалы и методы: обследовано 315 детей в возрасте от 0 до 18 лет, из них 138 – с АД без БА и 177 с АД и БА. Для разработки математической модели использовали метод логистической регрессии. Результаты: на основании полученных данных выбрано уравнение логистической регрессии, включающее 7 предикторов (возраст; внутриутробное инфицирование; пневмония, острый обструктивный бронхит, а также хронический аденоидит в возрасте старше двух лет; аллергические заболевания у отца и родственников матери), статистическая значимость которых находилась в пределах 5% для статистики Вальда.

Ключевые слова: атопический дерматит, бронхиальная астма, дети, логистическая регрессия.

S.V. LEVASHEVA, E.I. ETKINA, MD, Prof., L.L. GURYEVA, PhD in medicine, A.R. BIKTASHEVA, PhD in medicine, S.E. Yakuta, L.Y. Danilova

Bashkir State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa

PREDICTIVE MODEL OF ASTHMA FORMATION IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS

One of the highest risk factors for bronchial asthma (BA) in children is atopic dermatitis (AD). In this regard, current research is aimed at identifying additional predictors of asthma in the population of patients with AD. Aim: to develop a mathematical model for predicting the risk of BA in children with AD. Material and methods: 315 children aged 0 to 18 years were examined, of which 138 with AD and no BA and 177 with AD and BA. Logistic regression method was used for the development of the mathematical model. Results: based on the obtained data, logistic regression equation with 7 predictors was chosen (age; intrauterine infection; pneumonia, acute obstructive bronchitis and chronic adenoids over the age of two; allergic diseases of the father and mother's relatives) the statistical significance of which was within 5% Wald test.

Keywords: atopic dermatitis, bronchial asthma, children, logistic regression.

В последние годы аллергические заболевания все чаще стали называть «глобальной проблемой человечества» из-за высокой распространенности у детей и взрослых [1]. Среди них особое место занимает бронхиальная астма (БА) [2], одним из факторов высокого риска развития которой у детей считается атопический дерматит (АД) [3]. Согласно литературным данным, примерно у 50% детей, страдающих АД, в дальнейшем развиваются аллергические респираторные заболевания. БА развивается у 40% детей преимущественно к 3–4 годам жизни, а при наличии отягощенного аллергологического семейного анамнеза – у 50,2% [4]. В связи с вышеизложенным актуальным является выявление дополнительных факторов риска формирования БА у детей с АД. В литературе встречаются исследования, касающиеся описания способов прогнозирования БА у детей с АД [5, 6], однако в данных моделях есть факторы риска, выявление которых требует проведение лабораторных исследований, в связи с чем необходимы дополнительные материальные затраты и временной ресурс. Все это стало основанием, а в дальнейшем и целью создания математической модели, включающей только предикторы анамнеза жизни и болезни без применения дорогостоящих методов исследований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленной задачи исследования проведено ретро- (на основании материала из амбулаторных карт и беседы с родителями/опекунами детей) и проспективное одномоментное обследование 315 детей в возрасте от 0 до 18 лет, из них 138 детей страдали АД и не имели респираторных проявлений аллергии (основная группа наблюдения; средний возраст $8,9 \pm 5,6$ лет) и 177 детей с сочетанной аллергической патологией кожи и нижних дыхательных путей (АД и БА) (группа контроля; средний возраст $10,2 \pm 3,6$). Критериями включения детей в группы исследования являлись: уточненный диагноз на основании анамнеза и клинической картины заболевания, информированное согласие родителей/опекунов детей. Диагноз АД устанавливался на основании диагностических критериев, предложенных J. Hanifin и G. Rajka (1980), а также современной классификации болезней [7]. Выраженность кожных проявлений оценивали по шкале SCORAD-TIS (у детей до 7 лет) и SCORAD (старше 7 лет) [8, 9]. В исследование включались дети с АД различной степенью тяжести в фазах обострения, полной и неполной клинической ремиссии. Диагноз *бронхиальная астма* устанавливался на основании критериев GINA [10] и

отечественных программных документов по диагностике, лечению и профилактике БА [11].

Используя бинарный логистический регрессионный анализ, выявлены наиболее значимые факторы, определяющие развитие БА у детей с АД в исследуемой выборке. Анализ взаимосвязи между одним качественным признаком, выступающим в роли зависимого, результирующего показателя, и подмножеством количественных и качественных признаков (независимые предикторы) проводился с пошаговыми алгоритмами включения и исключения предикторов, который ранжирует признаки в соответствии с их вкладом в модель [12, 13].

Согласно литературным данным, примерно у 50% детей, страдающих АД, в дальнейшем развиваются аллергические респираторные заболевания. БА развивается у 40% детей преимущественно к 3–4 годам жизни, а при наличии отягощенного аллергологического семейного анамнеза – у 50,2%

Относительный вклад отдельных предикторов выражали величиной статистики Вальда Хи-квадрат (χ^2), а также показателем стандартизованного коэффициента регрессии, модуль которого определял влияние на зависимую переменную (чем больше модуль, тем сильнее влияние). В качестве критерия согласия реального распределения наблюдений по отдельным градациям признака на основе уравнения логистической регрессии использовался процент правильной переклассификации (показатель согласия или конкордации; чем ближе к 100%, тем выше качество модели), а также величина коэффициента связи Д-Зоммера, отражающая связь между фактической принадлежностью пациента к той или иной группе и теоретической, полученной по уравнению логистической регрессии (0 – полное несоответствие, 1 – полное совпадение). Таким образом, нами получено более десяти уравнений логистической регрессии, из которых производился отбор одного, име-

ющего самые высокие значения приведенных выше показателей. Для включения или исключения предикторов в уравнение регрессии уровень значимости задавался таким образом, чтобы достигнутый уровень статистической значимости для статистики Вальда χ^2 не превышал 5%.

Так как зависимая переменная имела две градации, то использовался принцип бинарной логистической регрессии с включением одного свободного члена (intercept 1), при этом уравнение логистической регрессии приобретало следующий вид:

$$\beta = a + a_1 \times x_1 + a_2 \times x_2 + \dots + a_i \times x_i \quad (1),$$

где a – свободный член, x_i – значения независимых переменных, a_i – коэффициенты логистической регрессии.

Далее вероятность развития события p рассчитывалась по формуле:

$$p = \exp^{\beta} / (1 + \exp^{\beta}) \quad (2),$$

где p – вероятность развития события в интервале от 0 (нулевая вероятность) до 1 (100%-ная вероятность), $\exp$ – константа, равная 2,72, β – зависимая переменная, рассчитанная по формуле (1).

Для определения качества полученной модели прогнозирования использовался ROC (Receiver Operator Characteristic – операционная характеристика приемника) – анализ, а также показатель AUC (Area Under Curve) – численный показатель площади под ROC-кривой. Чем больше показатель AUC, тем лучшей прогностической силой обладала модель [14].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами проанализировано 12 уравнений логистической регрессии, рассчитанные по двум группам исследования, и выбрано одно, имеющее процент согласия 96,6% и коэффициент связи Д-Зоммера, равный 0,939 (табл. 1).

Полученная нами совокупность предикторов, определяющая формирование БА у детей с АД, в доступной нам литературе ранее не описана.

Таблица 1. Регрессионная модель оценки риска развития БА у детей с АД

Предикторы и их обозначения в уравнении логистической регрессии (x_i)	Коэффициент уравнения регрессии (a_i)	χ^2 Вальда	Достигнутый уровень значимости «р»	Стандартизованный коэффициент регрессии
Возраст (x_1)	3,0688	5,52	0,0188	0,9992
Внутриутробное инфицирование (x_2)	-5,3154	11,06	0,0009	-1,1599
Пневмония в возрасте старше двух лет (x_3)	5,4709	10,54	0,0012	0,8262
Острый обструктивный бронхит в возрасте старше двух лет (x_4)	-8,3648	18,41	0,0001	-2,2649
Хронический аденоидит в возрасте старше двух лет (x_5)	2,2978	4,68	0,0305	0,5457
Другие аллергические заболевания* у отца – (x_6)	-6,3522	9,49	0,0021	-0,7708
Другие аллергические заболевания* у родственников матери – (x_7)	6,5176	11,35	0,0008	0,7112

* Ангионевротический отек, крапивница, аллергический конъюнктивит и/или анафилактический шок.

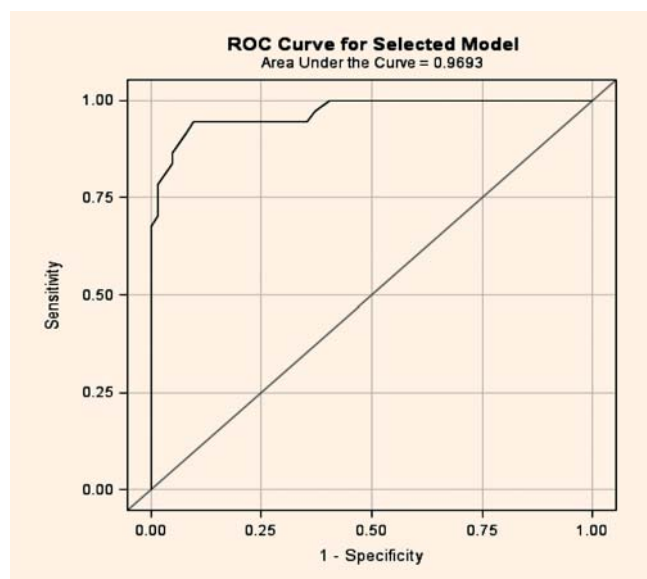
Таким образом, для прогнозирования формирования БА у детей с АД наибольший процент правильной переклассификации получен для следующего уравнения логистической регрессии:

$$\hat{p} = (3,0688 \times x_1) + (-5,3154 \times x_2) + (5,4709 \times x_3) + (-8,3648 \times x_4) + (2,2978 \times x_5) + (-6,3522 \times x_6) + (6,5176 \times x_7) \quad (3),$$

где признак «возраст» (x_1) имел три градации (1 = «от 0 до 2 лет», 2 = «от 2 до 13 лет», 3 = «от 13 до 18 лет»). Для других приведенных предикторов градация «1» предполагала наличие у больного данного признака, «2» – его отсутствие. Если к моменту создания прогностической модели ребенок не достиг возраста изучаемого предиктора (например, x_4 у ребенка 10 мес.), то градация данного фактора отмечается как «2» – нет признака. Далее, по формуле (2) нами рассчитана вероятность развития события. О вероятности принадлежности к первой группе (есть БА) свидетельствовало значение $p > 0,5$, в противном случае больной АД относился ко второй группе (нет БА).

Площадь под ROC-кривой, отражающей представленное уравнение логистической регрессии, была равна 0,9693, что характеризует хорошее качество проведенной классификации предикторов (рис. 1).

Рисунок 1. ROC-кривая уравнения логистической регрессии



Приведем клинические случаи для практического применения полученного уравнения логистической регрессии.

Клинический случай №1

Больная К., 2 года 10 мес. ($x_1 = 2$), госпитализирована в отделение раннего возраста клиники БГМУ с жалобами на повышение температуры тела, сниженный аппетит, заложенность носа, сухой кашель. В результате сбора анамнеза, осмотра и анализа клинико- лабора-

торных исследований был выставлен диагноз: внебольничная правосторонняя пневмония ($x_3 = 1$) тяжелая, острое течение, осложненная бронхообструктивным синдромом ($x_4 = 1$), дыхательной недостаточностью I степени. Атопический дерматит, детская форма, средней степени тяжести, стадия обострения. Хронический аденоидит ($x_5 = 1$).

Из анамнеза известно, что ребенок от II беременности I срочных родов. Беременность протекала на фоне анемии, угрозы прерывания, хронической фетоплацентарной недостаточности. Девочка родилась массой 3 760 г, длиной тела 55 см. Отмечено «раннее» первое прикладывание к груди матери. Естественное вскармливание продолжительностью около двух лет. Введение блюд прикорма с четырех месяцев жизни. В периоде новорожденности наблюдалась у невролога по поводу перинатальной энцефалопатии, кисты сосудистого сплетения, ангиопатии сетчатки. Признаков внутриутробного инфицирования не выявлено ($x_2 = 2$). В грудном возрасте девочка страдала нарушением микробиотоза кишечника, острыми респираторными вирусными инфекциями, острым простым бронхитом. На втором году жизни аллергологом был выставлен диагноз «атопический дерматит, младенческая форма, средней степени тяжести». Семейный анамнез по атопии отягощен – мать ребенка на первом году жизни страдала атопическим дерматитом. Со стороны отца ($x_6 = 2$) и его родственников, а также родственников матери ($x_7 = 2$) аллергопатологии не обнаружено.

Необходимо выяснить, следует ли ожидать у данного ребенка с АД развития БА. Для этого проведем расчеты для больной К. с помощью математической модели, созданной на основе логистической регрессии. Сначала определим значение показателя $\hat{p}$ по представленной выше формуле (1). Показатели, учитываемые при расчете, представлены в таблице 1. Подставив значения градаций предикторов для данного больного в формулу (3), получим:

$$\hat{p} = (3,0688 \times 2) + (-5,3154 \times 2) + (5,4709 \times 1) + (-8,3648 \times 1) + (2,2978 \times 1) + (-6,3522 \times 2) + (6,5176 \times 2) = -4,7585,$$

где признак «возраст» (x_1) имел градацию «2», а для других приведенных предикторов градация «1» предполагала наличие у больного данного признака, «2» – его отсутствие.

Далее рассчитаем вероятность формирования БА у больной К. по формуле (2):

$$p = \exp^{-4,7585} / (1 + \exp^{-4,7585}),$$

где $\exp$ – константа, равная 2,72.

По результатам модели значение $p = 0,008$, что значительно меньше 0,5. Таким образом, можно с вероятностью 96,6% утверждать, что у данного ребенка с АД не будет сформирована БА. Через год больная К. поступила в клинику БГМУ с диагнозом «острая респираторная вирусная инфекция средней степени тяжести». За прошедшее время эпизодов бронхиальной обструкции у ребенка не наблюдалось.

Клинический случай №2

Больной У., 2 года 6 мес. ($x_1 = 2$), госпитализирован в отделение раннего возраста клиника БГМУ с жалобами на повышение температуры тела, сниженный аппетит, заложенность носа. В результате сбора анамнеза, осмотра и анализа клинико-лабораторных данных был выставлен диагноз: острая респираторная вирусная инфекция средней степени тяжести. Атопический дерматит, детская форма, средней степени тяжести, стадия обострения, клинически осложненное течение. Хронический аденоидит ($x_5 = 1$).

Используя бинарный логистический регрессионный анализ, выявлены наиболее значимые факторы, определяющие развитие БА у детей с АД в исследуемой выборке

Из анамнеза: ребенок от II беременности I срочных родов. Беременность протекала на фоне анемии. Мальчик родился массой 3 800 г, длиной тела – 52 см. Отмечено «позднее» первое прикладывание к груди матери. Естественное вскармливание продолжительностью около года. Введение блюд прикорма с полугода. В периоде новорожденности признаков внутриутробного инфицирования не выявлено ($x_2 = 2$). В грудном возрасте мальчик страдал нарушением микробиоценоза кишечника, острыми респираторными вирусными инфекциями. В том же году аллергологом был выставлен диагноз «атопический дерматит, младенческая форма, средней степени тяжести». На втором и третьем годах жизни отмечена частая патология респираторной системы, в т. ч. и эпизоды бронхообструктивного синдрома ($x_4 = 1$), при этом случаев пневмонии не выявлено ($x_3 = 2$). Семейный анамнез по атопии отягощен – мать ребенка и ее родственники страдают аллергическим ринитом ($x_7 = 2$). Со стороны отца и его родственников аллергопатологии не обнаружено ($x_6 = 2$).

Проведем расчеты для больного У. с помощью математической модели, созданной на основе логистической регрессии. Сначала определим значение показателя β по формуле (1). Подставив значения градаций предикторов для данного больного в формулу (3), получаем:

$$\beta = (3,0688 \times 2) + (-5,3154 \times 2) + (5,4709 \times 2) + (-8,3648 \times 1) + (2,2978 \times 1) + (-6,3522 \times 2) + (6,5176 \times 2) = 0,7124,$$

где признак «возраст» (x_1) имел градацию «2», а для других приведенных предикторов градация «1» предполагала наличие у больного данного признака, «2» – его отсутствие.

Далее рассчитаем вероятность формирования БА у больного У. по формуле (2):

$$p = \exp^{0,7124} / (1 + \exp^{0,7124}),$$

где $\exp$ – константа, равная 2,72.

По результатам модели значение $p = 0,67$, что больше 0,5. Таким образом, можно с вероятностью 96,6% утверждать, что у данного ребенка с АД будет сформирована БА.

При дальнейшем наблюдении за больным отмечались рецидивирующие эпизоды бронхообструктивного синдрома, на основании чего через год ребенку был выставлен диагноз БА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученная нами математическая модель позволяет у детей с АД выявить совокупность факторов риска, способствующих формированию БА. В предложенную модель вошли предикторы, выявление которых не требует дополнительных материальных затрат, а только сбора анамнеза. В связи с чем уже на первичном приеме пациента с АД врач способен спрогнозировать риск развития БА у конкретного больного (персонифицированный подход) и дать конкретные рекомендации по лечению и профилактике. Для облегчения работы с данной моделью планируется создание компьютерной программы, что значительно сократит время расчета математических данных.

Авторы выражают признательность редактору сайта «Биометрика» (www.biometrika.tomsk.ru), к.т.н. В.П. Леонову, оказавшему неоценимую помощь в статистической обработке материала.



ЛИТЕРАТУРА

- Williams H, Robertson C, Stewart A et al. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *J. Allergy. Clin. Immunol.*, 1999, 103: 125-138.
- Ревякина В.А., Филатова Т.А. От атопического дерматита до бронхиальной астмы у детей. *Лечащий врач*, 2006, 1; 12-17.
- Мачарадзе Д.Ш. Атопический дерматит у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2007; 384 с.
- Warner JO. The ETAC study's results. The UCB Institute of Allergy. 2001.
- Белан Э.Б., Веровский В.Е. Прогнозирование бронхиальной астмы у детей с атопическим дерматитом. *Вестник ВолГМУ*, 2006, 18: 38-41.
- Смирнова И.Ю. Роль полиморфизма генов NO-синтаз в формировании атопического дерматита и бронхиальной астмы у детей: автореф. дис. ... канд. мед. Наук. Томск; 2009; 20 с.
- Современная стратегия терапии атопического дерматита: программа действия педиатра: согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. М., 2004, 96 с.
- Аллергология и иммунология. Под ред. Баранова А.А., Хаитова Р.М. М.: Союз педиатров России; 2011; 256 с.
- Коростовцев Д.С., Макарова И.В., Ревякина В.А., Горланов И.А. Индекс SCORAD – объективный и стандартизованный метод оценки поражения кожи при атопическом дерматите. *Аллергология*, 2000, 3; 39-43.
- Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.). Под ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество; 2012; 108 с.
- Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика: национальная программа. 4-е изд. М., 2012, 107 с.
- Леонов В.П. Логистическая регрессия в медицине и биологии URL: http://www.biometrika.tomsk.ru/logit_1.htm.
- Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера, 2002, 312 с.
- Бурков С.М., Гостюшкин В.В., Косых Н.Э. и др. Проблемы использования CAD-систем при анализе медицинских изображений. Информационные технологии и высокопроизводительные вычисления: матер. междунар. науч. практ. конф. Хабаровск: изд-во Тихоокеан. гос. ун-та, 2011, с. 30-38.

А.Л. ЗАПЛАТНИКОВ^{1,2}, д.м.н., профессор, Н.В. САДОВА¹, О.Ю. ШИПУЛИНА³, к.м.н., Л.Н. КАРАСЕВА², В.Н. ПОДКОПАЕВ^{1,2}, к.м.н., Э.А. ДОМОНОВА³, к.м.н., Т.С. СКАЧКОВА³, В.С. СМЕРНОВА³

¹ Российская медицинская академия последилового образования, Москва

² Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы

³ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ

ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ: СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ И ПОВСЕДНЕВНАЯ ПРАКТИКА

Основным звеном эффективного лечения инфекционных болезней является своевременная этиотропная терапия [1, 2]. Однако для лечения внутриутробных инфекций (ВУИ) арсенал этиотропных лекарственных средств, в силу различных причин, существенно ограничен [3–6]. При этом для терапии бактериальных ВУИ (врожденный сифилис, врожденный листериоз, врожденная стрептококк-агалактия инфекция, врожденный хламидиоз, врожденный уреаплазмоз, врожденный микоплазмоз и др.) выбор эффективных антибиотиков ограничен лишь для некоторых препаратов, безопасность которых является недостаточной для новорожденных детей. Вместе с тем для лечения ВУИ вирусной этиологии этиотропных химиопрепаратов, за исключением ацикловира, до недавних пор вообще практически не было [2–6]. Учитывая, что среди всех вирусных ВУИ самой распространенной является цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) (в США выявляется у 1% детей среди всех живорожденных), ситуация с отсутствием этиотропных препаратов наиболее критично складывалась именно для врожденной ЦМВИ [2].

Ключевые слова: внутриутробные инфекции, цитомегаловирусная инфекция, клиника, противовирусная терапия.

A.L. ZAPLATNIKOV^{1,2}, MD, Prof., N.V. SADOVA¹, O.Y. SHIPULINA³, PhD in Medicine, L.N. KARASEVA², V.N. PODKOPAEV^{1,2}, PhD in medicine, E.A. DOMONOVA³, PhD in medicine, T.S. SKACHKOVA³, V.S. SMIRNOVA³

¹ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

² Children's City Clinical Hospital named after Z.A. Bashlyeva, Moscow Healthcare Department

³ Central Research Institute of Epidemiology under Rospotrebnadzor, Moscow

CAUSAL TREATMENT OF CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION: CURRENT ACHIEVEMENTS AND ROUTINE PRACTICE

The key factor for the effective treatment of infectious diseases is timely causal treatment [1, 2]. However, due to various reasons, the arsenal of etiotropic drugs for the treatment of congenital infections (CIs) has been significantly small [3–6]. At the same time, in the treatment of bacterial CIs (congenital syphilis, congenital listeriosis, congenital Streptococcus agalactiae infection, congenital chlamydiosis, congenital ureaplasmosis, congenital mycoplasmosis and other), only some of the effective antibiotics are not safe enough for use in newborns. What is more, until recently, there were practically no etiotropic therapies except Aciclovir for the treatment of viral CIs [2–6]. In view of the fact that cytomegalovirus infection (CMV) is the most common viral CI (in the US, it is diagnosed in 1% of all live births), the absence of etiotropic therapies has been particularly critical for the management of congenital CMV infection [2].

Keywords: congenital infection, cytomegalovirus infection, clinical pattern, antiviral therapy.

Появление в 80-е гг. XX столетия в арсенале неонатологов и педиатров инновационного противогерпетического препарата ацикловир вселило уверенность в скором решении проблемы эффективного лечения врожденных герпетических инфекций [7]. Однако первоначальные надежды на то, что ацикловир может быть использован в качестве этиотропного средства для лечения всех герпес-вирусных инфекций, в дальнейшем не оправдались. Более того, появились доказательства, что назначение ацикловира не приводит к значимому улучшению при инфекциях, вызванных вирусами герпеса человека 4-го типа (вирус Эпштейна – Барр) и 5-го типа (цитомегаловирус). Оказалось, что препарат оказывает максимальное ингибирующее действие только против вирусов герпеса человека 1-го типа (вирус простого герпеса), 2-го типа (вирус генитального герпеса) и в меньшей степени – 3-го типа (вирус ветряной оспы). Дальнейшие исследования позволили установить, что выявленная избирательная противогерпетическая активность ацикловира связана не только с особенностями его механизма действия и обусловлена специфическими

метаболическими процессами, происходящими в клетках, инфицированными различными герпес-вирусами. Так, оказалось, что для проявления вирус-ингибирующего действия препарата он должен быть вначале фосфорилирован в инфицированных клетках хозяина. В свою очередь, для фосфорилирования ацикловира необходима вирусная тимидинкиназа, которая активно синтезируется лишь в тех клетках, которые инфицированы вирусами герпеса 1, 2, 3-го типов. Именно фосфорилированный ацикловир в дальнейшем взаимодействует с вирусной ДНК-полимеразой и включается в цепочку вирусной ДНК, вызывая обрыв цепи и блокируя репликацию вирусной ДНК без повреждения клеток хозяина. В связи с тем, что в клетках, инфицированных ЦМВ, в отличие от вирусов герпеса 1, 2, 3-го типов, нет нарастания концентрации тимидинкиназы, фосфорилирование ацикловира не происходит. Как следствие, ацикловир при этом не встраивается в ДНК ЦМВ и не нарушает вирусную репликацию. Несмотря на то что данная информация была актуализирована в нашей стране более 30 лет назад [8], в повседневной педиатрической практике до сих пор можно

встретить ошибочное назначение ацикловира при лечении ЦМВИ, в т. ч. и врожденной.

Появление в последние десятилетия новых противовирусных препаратов (ганцикловир, фоскарнет, цидофовир), действительно подавляющих репликацию ЦМВ, позволило повысить эффективность лечения ЦМВИ у взрослых пациентов с иммунодефицитами (первичный иммунодефицит, СПИД, состояние после трансплантации внутренних органов и костного мозга), однако на первых этапах не расширило возможности этиотропной терапии врожденной ЦМВИ. Основная причина этого – отсутствие данных о безопасности и эффективности указанных лекарственных средств у детей [9]. Учитывая большое количество побочных эффектов, выявленных при использовании данных препаратов у взрослых, внедрение их в педиатрическую практику остается ограниченным. Принимая во внимание, что ганцикловир характеризуется меньшей токсичностью по сравнению с фоскарнетом и цидофовиром, в основном обсуждается возможность его применения у детей с врожденной ЦМВИ. При этом подчеркивается, что решение об использовании ганцикловира вне официальных показаний (of label) в каждом конкретном случае должно приниматься индивидуально, детально анализируя ожидаемую пользу и потенциальные риски [9–11]. В связи с этим считаем целесообразным обратить внимание на ключевые моменты проблемы врожденной ЦМВИ.

Источником внутриутробного инфицирования практически всегда является мать, переносящая во время беременности ЦМВИ. Исключения составляют те редкие случаи, когда имеет место трансфузионная передача ЦМВ при внутриутробном введении плоду препаратов крови, инфицированных ЦМВ.

Врожденная ЦМВИ развивается в результате пре- или интранатального инфицирования плода. При пренатальном инфицировании имеет место трансплацентарный путь передачи ЦМВ. При интранатальном – вирус поступает в организм ребенка при аспирации или заглатывании инфицированных околоплодных вод и/или инфицированных секретов родовых путей матери.

Наибольший риск внутриутробного ЦМВ-инфицирования плода и развития тяжелых форм заболевания отмечается в тех случаях, когда беременная женщина переносит первичную ЦМВИ. Так, при первичной ЦМВИ во время беременности уровень внутриутробной трансмиссии ЦМВ достигает 30–50%. При этом у 5–18% рожденных живыми ЦМВ-инфицированных детей это приводит к развитию тяжелых форм врожденной ЦМВИ с высоким риском развития серьезных соматических и психоневрологических осложнений (до 80%). При вторичной инфекции у матери в период беременности ЦМВ-инфицирование плода существенно ниже и не превышает 10%, а манифестные формы врожденной ЦМВИ встречаются в единичных случаях [3–6, 10–12].

Особо следует обратить внимание на то, что тяжелые формы ЦМВИ могут развиваться у новорожденных и у детей первых месяцев даже при постнатальном инфици-

ровании ЦМВИ, если неонатальный период осложнен (последствия тяжелой пренатальной гипоксии, родовой травмы, асфиксии в родах и др.), а также у недоношенных и маловесных детей. При этом риск развития манифестных форм наиболее высок, если имеет место трансфузионная трансмиссия ЦМВ [10, 11].

Клинические проявления манифестной врожденной ЦМВИ в основном характеризуются: тромбоцитопенической пурпурой с геморрагическим синдромом (76%), желтухой (67%), гепатоспленомегалией (60%), микроцефалией (53%), задержкой внутриутробного развития (50%), недоношенностью (34%), гепатитом (20%), энцефалитом (истинная частота не установлена), хориоретинитом (истинная частота не установлена) [3–6, 10–12]. В целом манифестные формы врожденной ЦМВИ встречаются редко, преобладает бессимптомное течение инфекции. При этом, независимо от формы заболевания, у 20–25% детей с врожденной ЦМВИ постепенно развиваются различные нарушения здоровья, среди которых на первое место выходят нейросенсорная глухота, задержка психомоторного развития, малая мозговая дисфункция и другие неврологические изменения [3–6, 10–12]. Учитывая, что в первые месяцы жизни у большинства детей с бессимптомным течением заболевания отсутствуют какие-либо проявления инфекции, выявление в дальнейшем последствий перенесенной врожденной ЦМВИ становится неприятной неожиданностью. В связи с этим обследование новорожденных и детей первых месяцев жизни на врожденную ЦМВИ необходимо проводить не только при наличии симптомов заболевания, но и в тех случаях, когда имеются анамнестические указания на факторы риска внутриутробного ЦМВ-инфицирования (табл. 1).

Таблица 1. Клинико-анамнестические показания для обследования новорожденных и детей первых месяцев жизни на врожденную ЦМВИ

Клинические:

- Поражение ЦНС (очаговая неврологическая симптоматика, судороги, синдром угнетения, микроцефалия, гидроцефалия, а также нейросонографические находки – кальцификаты и др.)
- Затяжная желтуха за счет непрямой и прямой гипербилирубинемии, гепато- или гепатоспленомегалия, повышение активности аминотрансфераз
- Геморрагический синдром, тромбоцитопения, анемия
- Недоношенность, синдром задержки внутриутробного развития

Анамнестические:

- Мононуклеозоподобные заболевания, перенесенные матерью в период беременности;
- Выявление у матери во время беременности положительной сероконверсии к ЦМВ (обнаружение anti-CMV-IgM или 4-кратное нарастание титра низкоавидных anti-CMV-G);
- Выявление у матери во время беременности маркеров активной репликации ЦМВ (ДНК-емия; вирусемия);
- Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез матери (выкидыши и мертворождения – в анамнезе; угроза выкидыша, фетоплацентарная недостаточность, плацентит, хориоамнионит и т. д. – во время настоящей беременности)

Таблица 2. Необходимые условия для получения корректных результатов обследования

- Обследование должно проводиться до введения препаратов крови (эритроцитарная масса, плазма, иммуноглобулины и др.);
- Серологическое обследование новорожденных и детей первых месяцев жизни должно проводиться с одновременным серологическим обследованием матерей (для уточнения генеза иммуноглобулинов – «материнские» или «собственные»);
- Серологическое обследование методом «парных сывороток» (с интервалом в 2–3 недели) должно выполняться с использованием одной и той же методики и тест-систем, в одной и той же лаборатории. Следует особо отметить, что в тех случаях, когда после первоначального серологического обследования ребенка ему вводились препараты крови (иммуноглобулин, плазма и др.), исследование «парных сывороток» не проводят

«Золотым стандартом» лабораторной диагностики ВУИ считается комбинация «прямых» и «непрямых» методов диагностики, что позволяет существенно повысить диагностические возможности лабораторной верификации этиологии ВУИ. При этом наиболее часто из «прямых» методов используют полимеразную цепную реакцию ПЦР (специфичность и чувствительность – более 90%), а из «непрямых» – ИФА (специфичность и чувствительность – более 75%) [3, 5, 6, 13]. При этом лабораторная диагностика врожденной ЦМВИ должна основываться на применении комплекса методов, включающих не только верификацию возбудителя и обнаружение серологических маркеров иммунного ответа (специфические АТ), но и определение фазы инфекционного процесса. При этом критериями активного периода ЦМВИ являются вирусемия, ДНК-емия или антигенемия (АГ-емия), а также анти-ЦМВ-IgM. Косвенным лабораторным признаком является обнаружение в сыворотке крови низкоавидных анти-ЦМВ-IgG. Для получения достоверных результатов обследования и правильной их трактовки должны соблюдаться определенные правила (табл. 2).

Таким образом, при наличии клинико-анамнестических данных, указывающих на вероятность ЦМВИ у новорожденного ребенка, верификацию заболевания необходимо проводить с использованием комплекса прямых и непрямых методов исследования. При этом идентифика-

Таблица 3. Лабораторные маркеры активности врожденной ЦМВИ**Основные:**

- Вирусемия
- Антигенемия (pp 65 (UL83) и др.)
- ДНК-емия
- anti-CMV-IgM

Дополнительные:

- Низкоавидные анти-ЦМВ-IgG и 4-кратное нарастание титра в «парных сыворотках»

ция возбудителя может быть проведена любым из доступных методов (вирусологический метод, ПЦР и др.). В последние годы для детекции возбудителя все чаще используются методы ПЦР, основанные на амплификации с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов анализа в режиме «реального времени», а также с параллельным тестированием нескольких биологических сред (кровь, спинномозговая жидкость, моча, назофарингеальные мазки, эндотрахеальные аспираты и др.). Подобный подход достоверно увеличивает клиническую информативность проводимых исследований, позволяет оценить динамику развития инфекционного процесса и эффективность этиотропной терапии [5, 6].

При анализе результатов серологического обследования необходимо обратить внимание на то, что выявление анти-ЦМВ-IgM в пуповинной крови, а также в крови ребенка первых недель жизни является одним из важных критериев диагностики внутриутробной ЦМВ-инфекции (табл. 3). Выявление низкоавидных анти-ЦМВ-IgG является косвенным признаком активности инфекции [3–6, 12].

Особо следует отметить, что изолированное выявление анти-ЦМВ-IgG в сыворотке крови новорожденного без уточнения индекса авидности и без сопоставления с материнскими титрами не позволяет однозначно трактовать полученные данные, т. к. антитела могут иметь материнское происхождение (поступление в организм плода за счет трансплацентарного их переноса). Только при динамическом (с интервалом в 14–21 сутки) сравнении уровня анти-ЦМВ-IgG новорожденного ребенка с уровнем анти-ЦМВ-IgG в крови матери можно судить об их природе. Если при рождении титры анти-ЦМВ-IgG равны материнским, а при повторном обследовании снижаются, то антитела, определяемые у ребенка, вероятнее всего, являются материнскими [3, 5, 6, 12].

Учитывая высокую частоту развития различных нарушений здоровья у детей, перенесших врожденную ЦМВИ, в настоящее время активно изучается возможность применения ганцикловира у детей группы риска [10, 11, 14]. При этом установлено, что парентеральное использование ганцикловира (12 мг/кг/сут – в 2 приема, курс – 6 недель) у детей с манифестной врожденной ЦМВИ позволяет существенно снизить частоту развития нейросенсорной тугоухости. Однако при этом имеется высокий риск развития побочных эффектов, одним из ведущих среди них является нейтропения. В связи с этим была проведена серия исследований по изучению эффективности и безопасности перорального применения валганцикловира у детей с манифестной врожденной ЦМВИ (32 мг/кг/сут – в 2 приема, курс – 6 месяцев) [14]. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности валганцикловира, сопоставимой с парентеральным введением ганцикловира, при лучшей его переносимости [15]. В связи с этим согласованная позиция экспертов Американской академии педиатрии по данному вопросу заключается в том, что признается возможность применения ганцикловира и валганцикловира при манифестных формах врожденной ЦМВИ у новорожденных и детей первых месяцев жизни, но при этом подчеркивается, что

решение должно приниматься индивидуально в каждом конкретном случае. При этом предпочтение должно отдаваться пероральному использованию валганцикловира, но даже при этом обязателен контроль за клиническим и биохимическим анализами крови [10, 11].

Появление в арсенале неонатологов и педиатров валганцикловира позволяет проводить эффективную этиотропную терапию врожденной ЦМВИ. Однако следует отметить, что в России детские формы валганцикловира (сuspензия, сироп) не зарегистрированы, а имеющиеся на отечественном фармацевтическом рынке таблетированные препараты не могут быть использованы из-за невозможности корректного их дозирования. В связи с этим единственной возможностью проведения этиотропной терапии при манифестных формах врожденной ЦМВИ в нашей стране остается парентеральное введение ганцикловира. При этом особо следует подчеркнуть, что назначение ганцикловира при этом остается *of label*, а значит, в каждом случае решение необходимо принимать коллегиально и только после получения добровольного информированного согласия законного представителя ребенка.



Литература

1. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. Инфекционные болезни и эпидемиология. М.: ГЭОТАР-медиа, 2007. 816 с.
2. Red Book: 2015. Report of the Committee on Infection Diseases. 30th ed. Kimberlin DW, Brady M.T., Jackson MA, Long SS. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2015, 1022 p.
3. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (методические рекомендации). М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001.
4. Шабалов Н.П. Внутриутробные инфекции. В кн. Неонатология в 2 т. Под ред. Н.П. Шабалова. М.: МЕДпресс-информ, 2004, Т.2. С. 61-108.
5. Дегтярев Д.Н., Заплатников А.Л. Внутриутробные инфекции. В кн: Неонатология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. акад. РАМН Н.Н. Володина. М.: ГЭОТАР-медиа, 2013. С. 725-729.
6. Садова Н.В., Заплатников А.Л., Шипулина О.Ю. и др. «TORCH-синдром»: клиническая диагностика и этиологическая верификация. РМЖ, 2014, 3: 194-196.
7. Gertrude B. Elion – Biographical. Nobelprize.org. Nobel Media. [Электронный ресурс] Режим доступа: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1988/elion-bio.html (Дата обращения: 26.06.2016).
8. Маркова И.В., Шабалов Н.П. Клиническая фармакология новорожденных. Л.: Медицина, 1984. 288 с.
9. Государственный реестр лекарственных средств РФ [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (Дата обращения: 26.06.2016).
10. Cytomegalovirus infection. Red Book: 2012. Report of the Committee on Infection Diseases. 29th ed. Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2012: 300-305.
11. Cytomegalovirus infection. Red Book: 2015. Report of the Committee on Infection Diseases. 30th ed. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2015: 317-322.
12. Коровина Н.А., Заплатников А.Л. Врожденная цитомегаловирусная инфекция. В кн. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний. Под ред. А.А. Баранова, Н.Н. Володина, Г.А. Самсыгиной. М.: Литтерра, 2007. в 2 кн. Книга 1. С. 187-197.
13. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Ed. J.D. Cherry, Seventh Edition, New York-London: Feigin and Cherry's, 2009, 265.
14. Nassetta L, Kimberlin D, Whitley R. Treatment of congenital cytomegalovirus infection: implications for future therapeutic strategies. J Antimicrob Chemother., 2009 May, 63(5): 862-867.
15. Swanson E., Schleiss M. Congenital Cytomegalovirus Infection: New Prospects for Prevention and Therapy. Pediatr Clin North Am., 2013 Apr, 60(2): 10.1016.

ОП РФ НАСТАИВАЕТ НА УВЕЛИЧЕНИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГОМЕОПАТИИ В ОТЕЧЕСТВЕННОЙ МЕДИЦИНЕ

В Общественной палате РФ сторонники гомеопатических методов лечения и производители препаратов рассказали о целесообразности расширения сферы применения гомеопатии в практическом здравоохранении. «Гомеопатия стала популярна не из-за рекламной продукции производителей, а благодаря тем, кто лечился», -- выступил председатель правления Национального совета по гомеопатии Алексей Карпеев.

Академик РАН, профессор Первого Московского медицинского университета им. И.М. Сеченова Вадим Зилов рассказал о принципах действия гомеопатических препаратов. По его словам, они направлены на активизацию собственных защитных механизмов организма, тогда как этиологическая терапия направлена на устранение причин заболевания. Поэтому он видит целесообразным совместное использование методик. Практикующие врачи заявили на круглом столе, что на собственном опыте убедились в эффективности комплексного подхода к лечению. Первый заместитель председателя Комиссии ОП РФ по охране здоровья, физической культуре и популяризации здорового образа жизни Эдуард Гаврилов пообещал рассмотреть предложения, доработать их и направить в государственные органы, в чьих компетенциях находится здоровье граждан.



ЭОЗИНОФИЛЫ ЗАЩИЩАЮТ ОРГАНИЗМ ОТ CLOSTRIDIUM DIFFICILE

Ученые из медицинской школы Университета Вирджинии установили, что эозинофилы играют важную роль в защите желудочно-кишечного тракта от поражения одной из опаснейших бактерий, относящихся к т. н. госпитальным инфекциям, – *Clostridium difficile*. Исследователи полагают, что обнаруженный ими защитный механизм может работать и против других возбудителей.

В норме бактерии из кишечной микрофлоры стимулируют выработку эозинофилами защитного белка интерлейкина-25, который предотвращает проникновение *Clostridium difficile* в эпителий кишки. Длительный прием антибиотиков приводит к сокращению популяций симбиотической флоры и тем самым приводит к ослаблению местного иммунитета. Чем и пользуется возбудитель госпитальной инфекции. Кроме того, выяснилось, что *Clostridium difficile* прицельно уничтожает эозинофилы.

Авторы считают, что для борьбы с этой госпитальной инфекцией теперь существует как минимум один дополнительный способ, существование которого базируется на находках их исследования: прием пре- и пробиотиков во время длительных курсов антибактериальной терапии для того, чтобы не допустить уменьшения популяции симбиотической микрофлоры, стимулирующей выработку интерлейкина-25.

Также ученые полагают, что аналогичные механизмы защиты могут существовать не только против *Clostridium difficile*, но и против возбудителей других кишечных инфекций. Поиск новых связей и станет целью их дальнейших исследований.



А.Л. ЗАПЛАТНИКОВ, д.м.н., профессор, Ю.А. ДМИТРИЕВА, к.м.н., О.А. КУЗНЕЦОВА, А.С. ВОРОБЬЕВА
Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, Москва

ЗАДЕРЖКА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ У РЕБЕНКА НА ФОНЕ ЭЛЕКТРОЛИТНЫХ НАРУШЕНИЙ

Девочка А. госпитализирована в педиатрическое отделение в возрасте 1 года 11 мес. с жалобами на задержку физического развития, снижение аппетита.

Антропометрические данные на момент поступления соответствовали патологическому дефициту роста и массы тела ребенка по возрасту (рост 78 см (-2,21 SD), масса тела 8000 г (-2,95SD)).

Из анамнеза стало известно, что девочка от молодых здоровых родителей, азербайджанцев по национальности. Беременность первая, протекавшая с легким токсикозом в 1-м триместре; роды срочные, оперативные (анатомически узкий таз). Вес при рождении 2750 г, рост 48 см. С рождения до 6 мес. на грудном вскармливании, прикорм введен по возрасту. Развитие ребенка в первом полугодии, со слов родителей, без особенностей. Аллергологический и генеалогический анамнез не отягощены.

С 6 мес. родители обращают внимание на эпизоды выраженной вялости и резкого снижения аппетита у ребенка, возникающие преимущественно в период жаркой погоды. Длительность эпизодов от нескольких дней до 1,5–2 нед., на этом фоне у девочки отмечалась потеря в весе, что негативно сказывалось на общей динамике физического развития. Данные эпизоды, со слов родителей, проходили самостоятельно при выпайивании ребенка и улучшении погодных условий.

В возрасте 11 мес. девочка перенесла эпизод острого пиелонефрита, в связи с чем была госпитализирована. В ходе обследования, наряду с характерными воспалительными маркерами, соответствующими течению инфекции мочевой системы, обращали на себя внимание гипокалиемия (K^+ 2,8–3,1 ммоль/л), гипонатриемия (115–128 ммоль/л) и метаболический алкалоз (pH 7,53–7,61, BE 6,6–8,3). На фоне проведенной антибактериальной и инфузионной терапии инфекционный процесс был купирован, электролитные нарушения и изменения КЩС устранены. После выписки из стационара в течение года родители ребенка к врачам не обращались, рецидивов инфекции мочевой системы не отмечалось. Эпизоды вялости и снижения аппетита продолжали наблю-

даться, приводя к прогрессированию нарушений физического развития ребенка.

При осмотре в возрасте 1 года 11 мес. состояние ребенка расценено как удовлетворительное. Девочка достаточно активна, контактна. Кожные покровы и видимые слизистые чистые. При физикальном осмотре патологии со стороны сердечно-сосудистой и пищеварительной системы не выявлено. Физиологические отправления в норме (рис.).

Клинический анализ крови и мочи, копрограмма – без патологических изменений. В биохимическом анализе крови показатели общего белка, альбумина, трансаминаз, билирубина, мочевины, креатинина и липидный профиль – в пределах нормы. Исследование уровня электролитов и КЩС продемонстрировало наличие у ребенка гипокалиемического гипохлоремического алкалоза (pH 7,41–7,55, BE 6,5–10,2, K^+ 2,65–3,1 ммоль/л, Cl^- 80–89 ммоль/л, Na^+ 127–132 ммоль/л). Ультразвуковое исследование органов брюшной полости без патологии; при исследовании почек выявлено повышение эхогенности паренхимы в корковом слое при сохранной дифференцировке и нормальном кровотоке.

Симметричная задержка физического развития потребовала исключения в ходе обследования синдромальной патологии и эндокринопатий. Девочка консультирована генетиком, данных за наличие генетических заболеваний, являющихся причиной отставания в физическом развитии, не получено. На основании исследования гормонального профиля исключена патология эндокринной системы.

В ходе обследования в спектр дифференциальной диагностики были включены заболевания, проявляющиеся синдромами мальабсорбции и мальдигестии. Проведена серологическая диагностика целиакии – уровень антител к тканевой трансглутаминазе IgA в пределах нормы. С целью исключения экзокринной недостаточности поджелудочной железы определен уровень панкреатической эластазы – 330 мкг/л (при норме > 200).

Для исключения патологии со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта проведена эндоско-



пическая диагностика – патологических изменений со стороны слизистой пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки не выявлено; морфологическое исследование биоптатов слизистой тонкой кишки продемонстрировало ее нормальную структуру.

На основании нормального уровня фекального кальпротектина исключены воспалительные заболевания кишечника; ввиду отсутствия у ребенка болевого абдоминального синдрома и патологического стула, от проведения колоноскопии решено было воздержаться.



С учетом анамнестических данных, динамики физического развития, результатов проведенных исследований и выявленных электролитных нарушений о каком заболевании необходимо думать в данном случае? Какие дополнительные исследования необходимо провести для установления окончательного диагноза?



Гипоэлектролитемия, выявленная у ребенка (K^+ 2,65–3,1 ммоль/л, Cl^- 80–89 ммоль/л, Na^+ 127–132 ммоль/л), является следствием потери электролитов, которая может осуществляться через кишечник, почки или потовые железы. Потеря электролитов через кишечник с развитием гипо K^+ -гипо Cl^- алкалоза наблюдается у пациентов с врожденной хлоридной диареей. Эти пациенты имеют характерные особенности перинатального анамнеза (течение беременности на фоне многоводия, преждевременные роды) и стойкую водянистую диарею с рождения, которая, в отсутствие адекватной заместительной терапии, быстро приводит к тяжелой дегидратации и гибели ребенка в первые дни жизни. Ранний анамнез девочки в сочетании с нормальным характером стула позволили не включать данное заболевание в спектр дифференциальной диагностики.

Снижение реабсорбции хлоридов и натрия в восходящем отделе петли Генле, сопровождающееся повышением секреции калия в дистальных извитых канальцах, также является возможной причиной гипоэлектролитемии в составе синдрома Барттера. Наряду с гипокалиемическим алкалозом, для пациентов характерно раннее развитие полиурии, часто приводящей к дегидратации пациентов, мышечной гипотонии, артериальной гипотензии. Полиурия часто стартует внутриутробно, приводя к многоводию и преждевременным родам. Несмотря на отсутствие соответствующих данных перинатального анамнеза и клинических проявлений, в ходе обследования девочки было проведено исследование содержания электролитов в моче (табл.).

Таблица. Уровень электролитов в моче

K^+	Na^+	Cl^-
4,68 ммоль/л ↓↓	3,34 ммоль/л ↓↓	9 ммоль/л ↓↓↓

Резкое снижение экскреции электролитов с мочой позволили исключить синдром Барттера как причину гипоэлектролитемии и рассмотреть третий возможный вариант развития подобных электролитных нарушений.

Потеря электролитов с потом с развитием стойкого гипокалиемического гипохлоремического алкалоза является одним из проявлений **муковисцидоза** у детей раннего возраста. В основе патогенеза муковисцидоза лежит мутация гена белка трансмембранного регулятора проводимости (МВТР), который локализуется в апикальной части мембраны эпителиальных клеток, выстилающих выводные протоки желез внешней секреции, включая потовые. Нерегулируемая потеря ионов хлора и натрия с потом приводит к нарушению водно-электролитного баланса в организме, клиническими проявлениями которого являются слабость, вялость, снижение аппетита, вплоть до полного отказа от еды, дегидратация. Ухудшение состояния пациентов часто наблюдается в условиях жаркого климата или при сопутствующих заболеваниях, сопровождающихся повышением температуры, при этом особенно подвержены развитию метаболических нарушений дети раннего возраста в связи с несовершенством регуляции водно-солевого обмена. Стойкая гипоэлектролитемия и метаболический алкалоз являются одним из факторов, определяющих задержку физического развития детей с муковисцидозом даже в отсутствие поражения легких и желудочно-кишечного тракта.

С учетом подозрения на муковисцидоз девочке была проведена потовая проба, выявившая существенное повышение хлоридов пода (93 ммоль/л), что позволило верифицировать диагноз и направить ребенка для дальнейшего наблюдения к специалистам. Тактика ведения таких пациентов включает коррекцию рациона питания с увеличением белкового компонента (в частности, за счет включения в рацион специализированных смесей), обязательное подсаливание пищи и продуктов прикорма, особенно в жаркое время года, достаточный питьевой режим. С учетом нормального уровня панкреатической эластазы заместительная терапия панкреатическими ферментами в данном случае не показана. Динамическое наблюдение включает контроль уровня электролитов крови и мочи (резкое снижение экскреции электролитов может свидетельствовать о субкомпенсации даже при отсутствии гипоэлектролитемии), а также регулярное обследование с целью раннего выявления поражения легких и желудочно-кишечного тракта.



1. Основной патогенетический механизм внепеченочного холестаза у детей:
 - а) нарушение образования желчных кислот
 - б) задержка выделения желчных кислот
 - в) обструкция протоков, аномалия развития
 - г) образование желчных тромбов
 - д) сгущение желчи
2. Основная причина внепеченочного холестаза у детей до года – это:
 - а) фетальный гепатит
 - б) дискинезия желчных протоков
 - в) длительное парентеральное питание
 - г) синдром сгущения желчи
 - д) обменные заболевания
3. Для внутрипеченочного холестаза характерно:
 - а) атрезия внепеченочных желчных протоков
 - б) киста общего желчного протока
 - в) желчекаменная болезнь
 - г) обменные нарушения
 - д) врожденный стеноз общего желчного протока
4. Для синдрома холестаза характерно:
 - а) повышение гаммаглутамилтрансферазы
 - б) повышение уровня глюкозы в крови
 - в) повышение уровня непрямого билирубина
 - г) повышение холестерина
 - д) увеличение панкреатической липазы
5. Для синдрома Жильбера характерны изменения в биохимическом анализе крови:
 - а) повышение непрямой фракции билирубина
 - б) повышение АЛТ
 - в) повышение прямой фракции билирубина
 - г) повышение холестерина
 - д) снижение уровня общего белка
6. Для синдрома Жильбера характерно:
 - а) гепатомегалия
 - б) положительные пузырные симптомы
 - в) иктеричность склер
 - г) спленомегалия
 - д) кожный зуд
7. Ранним манифестирующим признаком первичного билиарного цирроза является:
 - а) асцит
 - б) кожный зуд
 - в) варикозное расширение вен пищевода
 - г) желтуха
 - д) спленомегалия
8. Наличие митохондриальных антител характерно для:
 - а) острого гепатита А
 - б) первичного билиарного цирроза
 - в) жирового гепатоза
 - г) болезни Вильсона – Коновалова
 - д) острого гепатита В
9. Наиболее чувствительный метод исследования для определения панкреатической недостаточности:
 - а) копрология
 - б) фекальная эластаза-1
 - в) УЗИ брюшной полости
 - г) биохимическое исследование крови
 - д) рН-метрия
10. Противопоказанием к назначению ферментных препаратов является:
 - а) диарея
 - б) аллергия к продуктам из свинины, говядины
 - в) непереносимость глютена
 - г) запор
 - д) хронический панкреатит
11. У ребенка 10 лет с периодическими кровянистыми испражнениями в течение длительного времени, изменениями в копрограмме в виде большого количества слизи, лейкоцитов при колоноскопии выявлено диффузное поверхностное симметричное воспаление толстой кишки и крипт-абсцессы при морфологическом исследовании биоптата. Представленные данные свидетельствуют в пользу диагноза:
 - а) болезнь Крона
 - б) неспецифический язвенный колит
 - в) проктосигмоидит
 - г) синдром раздраженного кишечника
 - д) эозинофильный колит
12. Характерным морфологическим признаком болезни Крона является:
 - а) крипт-абсцессы
 - б) гранулемы
 - в) инфильтрация слизистой эозинофилами и тучными клетками
 - г) поверхностные язвы
 - д) лимфоидная инфильтрация слизистой
13. Синбиотики – это препараты, в состав которых входят:
 - а) бифидобактерии и лактобактерии
 - б) несколько штаммов бифидобактерий
 - в) пребиотики
 - г) пробиотики
 - д) пребиотик и пробиотик
14. Подростку при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке целесообразно назначить антибактериальный препарат:
 - а) левомицетин
 - б) рифаксимин
 - в) азитромицин
 - г) амоксициллин
 - д) цефазолин
15. Антибиотики, применение которых часто сопровождается развитием псевдомембранозного энтероколита, это:
 - а) метронидазол
 - б) рифампицин
 - в) хинолоны
 - г) цефалоспорины
 - д) аминогликозиды
16. Диарея при приеме макролидов обусловлена:
 - а) усилением моторной функции кишечника
 - б) токсическим воздействием на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта
 - в) угнетением облигатной микрофлоры
 - г) неконтролируемым ростом условно-патогенной микрофлоры
 - д) нарушением трофической функции слизистой оболочки ЖКТ
17. Возбудителем псевдомембранозного колита является:
 - а) клостридии
 - б) золотистый стафилококк
 - в) кишечная палочка
 - г) протей
 - д) дрожжеподобные грибы
18. К базисной терапии язвенного колита относятся:
 - а) антибактериальные препараты
 - б) сорбенты
 - в) препараты месалазина
 - г) панкреатические ферменты
 - д) препараты интерферона

Тестовые задания по теме.

1. ПРИРОСТ ЗА ПЕРВЫЙ ГОД ЖИЗНИ У ЗДОРОВОГО РЕБЕНКА:

- а) 10–15 см
- б) 16–19 см
- в) 20–23 см
- г) 24–26 см

2. ПРИРОСТ ЗА ВТОРОЙ ГОД ЖИЗНИ У ЗДОРОВОГО РЕБЕНКА:

- а) 4–5 см
- б) 6–8 см
- в) 10–11 см
- г) 12–13 см

3. ПРИРОСТ ЗА ТРЕТИЙ ГОД ЖИЗНИ У ЗДОРОВОГО РЕБЕНКА:

- а) 4–5 см
- б) 6–8 см
- в) 10–11 см
- г) 12–13 см

4. НИЗКОРОСЛОСТЬ У РЕБЕНКА ДИАГНОСТИРУЕТСЯ ЕСЛИ РОСТ:

- а) ниже 3 перцентили
- б) в интервале 3–10 перцентиль
- в) соответствует 10 перцентили
- г) в интервале 10–25 перцентиль

5. СОЦИАЛЬНО ПРИЕМЛЕМЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ РОСТА ДЛЯ МУЖЧИН:

- а) 150–154 см
- б) 155–160 см
- в) 161–164 см
- г) 165–170 см

6. СОЦИАЛЬНО ПРИЕМЛЕМЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ РОСТА ДЛЯ ЖЕНЩИН:

- а) 150–154 см
- б) 155–160 см
- в) 161–164 см
- г) 165–170 см

Клиническая задача 1.

На приеме у участкового педиатра мальчик Паша С., 10 лет. Жалобы на низкие темпы роста с раннего детского возраста (ежегодный прирост не более 3–4 см/год).

Из анамнеза: рост отца – 182 см, рост матери – 162 см. В семье низкорослых родственников нет.

При осмотре: рост 105 см, вес 19 кг. Телосложение пропорциональное. Мальчик активный, подвижный, память сохранена, обучается в общеобразовательной школе (средний балл 4,5). Кожа обычной окраски и влажности. Подкожно-жировой слой развит умеренно, распределен равномерно. Лимфатические узлы не увеличены. Щитовидная железа 0 степени (по классификации ВОЗ). Костная система – без деформаций. Акромикрия (мелкие кисти и стопы). Рост волос и ногтей не нарушен. Мышечный тонус достаточный. Тургор тканей сохранен, отеков нет. Дыхание проводится по всем полям, без хрипов. Тоны сердца отчетливые, ритмичные. ЧСС 78 в минуту, АД 110/75 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Половое развитие допубертатное.

1. ОЦЕНИТЕ ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ РЕБЕНКА И СФОРМУЛИРУЙТЕ ДИАГНОЗ.
2. ПЕРЕЧИСЛИТЕ ОСОБЕННОСТИ РОСТА РЕБЕНКА В РАЗНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ.
3. НАЗОВИТЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РОСТ РЕБЕНКА.
4. АЛГОРИТМ ВРАЧА-ПЕДИАТРА ПРИ УКАЗАННОЙ ПАТОЛОГИИ.
5. НАЗОВИТЕ ПРИЧИНЫ УКАЗАННОЙ ПАТОЛОГИИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ.

Клиническая задача 2.

На консультативном приеме мальчик Гоша Т., 12 лет. Жалобы на низкие темпы роста с раннего детского возраста (ежегодный прирост не более 2–3 см/год). Рост отца – 182 см, матери – 162 см. В семье низкорослых родственников нет. Объективно: рост стоя 120 см, рост сидя 82 см, телосложение диспропорциональное, укороченные конечности (проксимальные отделы); брахицефалия, лоб нависает, уплощенное переносье; укорочены пальцы рук; варусная деформация голеней; гиперлордоз в поясничном отделе позвоночника. Интеллект сохранен.

1. КАКОЙ ДИАГНОЗ ПРЕДПОЛАГАЕТЕ У ПАЦИЕНТА?
2. РАССЧИТАЙТЕ КОЭФФИЦИЕНТ ПРОПОРЦИОНАЛЬНОСТИ («ВЕРХНИЙ СЕГМЕНТ/НИЖНИЙ СЕГМЕНТ»).
3. КАКОЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НЕОБХОДИМО ПРОВЕСТИ ЭТОМУ ПАЦИЕНТУ?
4. КАКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ОЖИДАЕТЕ УВИДЕТЬ?
5. ЛЕЧЕНИЕ УКАЗАННОЙ ПАТОЛОГИИ.

Ответы на с. 144



Эталоны ответов к тестам

«ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ»

(с. 142)

1 - в	2 - в	3 - а	4 - а	5 - а	6 - в
7 - б	8 - б	9 - б	10 - б	11 - б	12 - б
13 - д	14 - б	15 - г	16 - а	17 - а	18 - в

Эталоны ответов к тестам

«ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ»

(с. 143)

1 - г	2 - г	3 - б	4 - а	5 - г	6 - б
-------	-------	-------	-------	-------	-------

Эталоны ответов к задачам

(с. 143)

Задача 1.

- Физическое развитие по росту низкое (рост ниже 3 центиля); ИМТ = 17,3 (между 50 и 75 центилями), дефицита и избытка веса нет. Диагноз: низкорослость.
- Особенности роста на разных этапах жизни ребенка:
 - пренатальный период: максимальные темпы роста (во втором триместре беременности увеличение длины плода 7,5 мм в день);
 - период младенчества: за первый год жизни ребенок вырастает на 24–26 см;
 - период детства: прирост за 2-й год жизни составляет 12–13 см, в третий год жизни – 6–8 см; незначительное ускорение роста в 6–8-летнем возрасте («детский ростовой скачок»); до пубертатного периода скорость роста составляет в среднем 5–5,5 см/год;
 - пубертатный период: «пубертатный ростовой скачок», темпы роста 9–12 см/год с последующим замедлением ростовых процессов до 1–2 см/год и последующим закрытием зон роста.
- Факторы, влияющие на рост: наследственные (гены, определяющие скорость роста, и гены, определяющие конечный рост; нормальный хромосомный набор); эндокринные (нормальная функция желез внутренней секреции); соматическое здоровье (отсутствие хронических заболеваний сопровождающихся гипоксией, интоксикацией, нарушениями всасывания, метаболическими расстройствами); факторы внешней среды (спокойная психологическая атмосфера в доме; питание, богатое белками, кальцием, йодом, витаминами; адекватная возрасту физическая активность; инсоляция; достаточный сон).
- Алгоритм педиатра при низкорослости у детей:
 - Выяснение анамнеза:
 - перинатальные факторы риска (гипоксическое и травматическое повреждение ЦНС и гипоталамо-гипофизарной области);
 - особенности неонатального периода (затяжная желтуха, гипогликемии);
 - масса и длина тела при рождении;
 - показатели физического развития и скорость в разные периоды жизни ребенка;
 - сроки прорезывания и смены молочных зубов, за-

крытие родничков (задержка относительно возрастной нормы);

- рост и особенности полового развития у родственников первой линии родства).

■ Антропометрические измерения: рост стоя (расчет SDS роста), рост сидя (определение коэффициента пропорциональности телосложения), объем размаха рук и окружность головы (оценка пропорциональности телосложения), вес (оценка гармоничности телосложения).

■ Определение целевого (прогнозируемого) роста.

■ Физикальный осмотр: клинические симптомы соматических заболеваний и патологии костной системы; признаки нарушения работы эндокринных желез (ожирение, стрии, гирсутизм, сухость, пигментация, нарушения полового развития, выраженная низкорослость и др.); стигмы дисэмбриогенеза; неврологическая симптоматика; оценка полового созревания.

■ Рентгенологические исследования: боковая краниография (визуализация турецкого седла, выявление признаков внутричерепной гипертензии и патологических изменений); рентгенография кисти с лучезапястным суставом (определение костного возраста).

■ Лабораторные и инструментальные методы исследования, подтверждающие или исключающие соматическую патологию (клинический анализ крови, общий анализ мочи, антитела к глиадину и т. д.).

■ Консультация генетика (исключение или подтверждение наследственных заболеваний и генетических синдромов, сопровождающихся низкорослостью).

■ Консультация ортопеда (при диспропорциональном телосложении и подозрении на скелетную дисплазию).

■ Консультация эндокринолога (все дети с ростом ниже 3 центиля и/или скоростью роста менее 4–5 см/год).

5. Причины низкорослости у детей: эндокринные заболевания (соматотропная недостаточность, гипотиреоз, гиперкортицизм, гипогонадизм); генетические синдромы и хромосомные болезни (синдром Шерешевского – Тернера, синдром Секкеля, синдром Сильвера – Рассела и др.); патология костной системы (скелетные дисплазии); соматические заболевания (ВПС, хронические болезни легких, синдром нарушенного всасывания, заболевания почек с ХПН и др.); недостаточное поступление питательных веществ (белок, кальций, йод и др.); конституциональные (семейные) особенности роста; психосоциальная низкорослость; ятрогенная задержка роста (при приеме ГКС).

Задача 2.

- Скелетная дисплазия – ахондроплазия.
- Коэффициент пропорциональности = $\frac{\text{рост сидя}}{\text{рост стоя} - \text{рост сидя}} = 2,1 (\uparrow)$.
- Рентгенография пояснично-крестцового отдела позвоночника.
- Сужение расстояния между корнями дужек позвонков в каудальном направлении.
- Оперативное удлинение конечностей.

