



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2017 | № 1

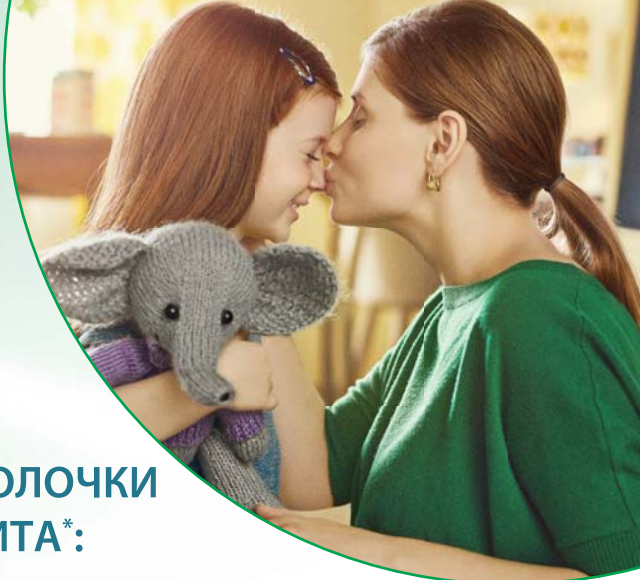
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



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

ВИБРОЦИЛ®

Бережная забота о дыхании



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

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

2 АКТИВНЫХ КОМПОНЕНТА*



Капли назальные

Дети от 1 года до 6 лет

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

Дети от 6 лет / взрослые

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

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

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

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

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

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

CHRU/CHVIBR/0003/15c



медицинский
совет

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ

нормобакт L¹

- Повышает устойчивость организма к респираторным инфекциям
- Уменьшает риск повторного заболевания
- Снижает риск развития антибиотико-ассоциированной диареи
- Ускоряет выздоровление



РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ²

Грудные дети от 1 месяца и дети до 3 лет	1 саше в день	 во время еды
Дети старше 3 лет и взрослые	1-2 саше в день	
Продолжительность применения - 10-14 дней		
На фоне приема атибиотиков - до 2-3 недель		

СОДЕРЖИМОЕ САШЕ
МОЖНО РАСТВОРЯТЬ:



1. За счет действия бактерий *Lactobacillus rhamnosus* GG. Андреева И.В. Современные доказательные данные эффективности применения *Lactobacillus rhamnosus* GG и *Bifidobacterium lactis* Bb-12 в педиатрической практике. Вопросы современной педиатрии. 2011; 10(1): 51-56
2. Информация из листка-вкладыша к Нормобакту L

Фенистил® капли

Единственные* капли при различных симптомах аллергии

уже с 1-го месяца жизни**

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



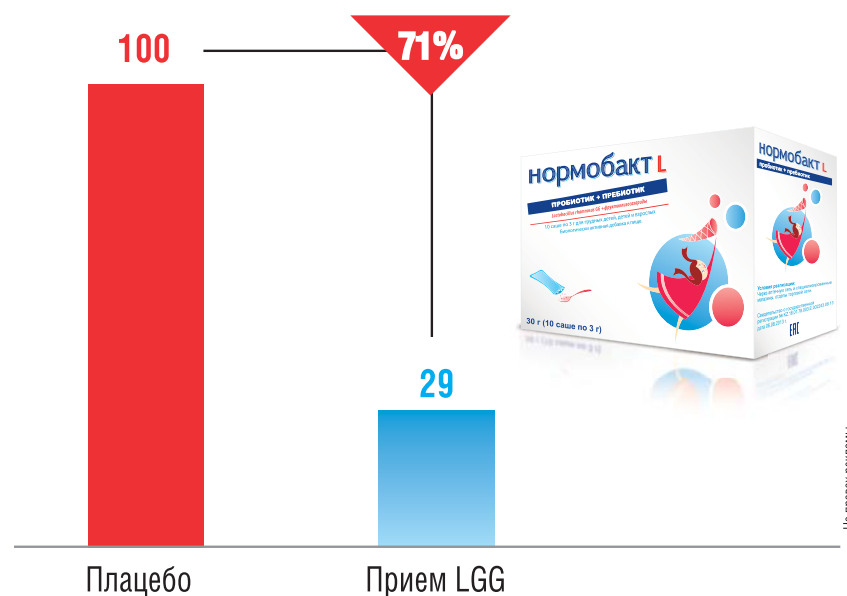
*На основе данных ДСМ групп и согласно инструкциям по применению в категории препаратов против аллергии и раздражения в форме капель для приема внутрь за декабрь 2016.
**Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Фенистил® Капли П N011663/01 от 01.04.2011.
***Englisch W, Bauer CP. Arzneimittelforschung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

Нормобакт L снижает риск развития антибиотикоассоциированной диареи (ААД)¹

ААД представляет собой наличие 3 или более эпизодов неоформленного стула в течение 2 или более последовательных дней, развившихся на фоне или в течение 2 мес после применения антибактериальных препаратов²

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ ³	Частота возникновения ААД, %
Амоксициллин/клавуланат	10-25%
Цефиксим	15-25%
Ампициллин, клиндамицин	5-10%
Цефалоспорины (кроме цефиксима), макролиды (эритромицин, кларитромицин), тетрациклин	2-5%
Фторхинолоны	1-2%

Назначение штамма *Lactobacillus rhamnosus GG*, входящего в состав **Нормобакт L**, на 71% снижает риск развития диареи, ассоциированной с антибактериальной терапией¹



1. За счет действия бактерий *Lactobacillus rhamnosus GG*. Суржик А.В. Влияние пробиотической культуры *Lactobacillus rhamnosus GG* на иммунный ответ организма. Вопросы современной педиатрии 2009; 8:2; 54-58
2. «Антибиотик-ассоциированная диарея — новая проблема цивилизации». Успенский Ю.П., Фоминных Ю.А., ГБОУ ВПО СЗГМУ им.И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, <http://medi.ru/doc/a799304.htm>
3. Антибиотикоассоциированная диарея, Шулпекова Ю.О., Русский Медицинский Журнал. 2007, Т. 15, № 6, с. 1-6

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Против боли и жара *

Мамы доверяют **

с 3-х месяцев

Panadol Baby
ДЕТСКИЙ ПАНАДОЛ
с 3-х месяцев
100 мл

ЖАРОПНИЖАЮЩЕЕ ✓
ОБЕЗБОЛИВАЮЩЕЕ ✓
БЕЗ САХАРА И СПИРТА

Информация для специалистов системы здравоохранения

*Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Детский Панадол, в лекарственной форме суспензия для приема внутрь.
** 96% опрошенных родителей детей в возрасте до 1 года доверяют бренду Детский Панадол. Исследование отношения к бренду Детский Панадол, Румыния. Ipsos, июль 2014 г. АО «ГлаксосмитКляйн Хелскер», РФ, 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10. Тел. +7 (495) 777-98-50. CHRUS/CHPAN/0011/16a.



Превосходя стандарты*



РЕКЛАМА

**Без
кодирования**

multi
pulse)))

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

*Система Контур Плюс превосходит требования действующего стандарта ISO15197:2003, предъявляемые к точности.

Продавец – ООО «Асцензия Диабетическая продукция»

Контур Плюс (Contour Plus)

Точность системы мониторинга гликемии Contour Plus (Контур Плюс) помогает принимать более правильные решения

Инновации облегчают самостоятельное тестирование

- **Мультиимпульсная технология** повышает точность измерения за счет многократной оценки одного образца крови¹
- **Передовая технология «Второй Шанс»** позволяет дополнительно нанести кровь на тест-полоску в случае ее недозаполнения
- **Возможность выбора режима работы (основного или расширенного)** удовлетворяет потребности каждого пациента в области измерения уровня гликемии

Точность, сравнимая с лабораторной^{2,3}

Технология «Без кодирования» предотвращает ошибки, связанные с введением неправильного кода

Программное обеспечение ГлюкоКонтро⁴ предоставляет возможность современного подхода к ведению дневника самоконтроля

¹ Мультиимпульсная технология – разработанная компанией БАЙЕР* технология измерения уровня глюкозы в крови, основанная на многократном анализе образца крови для повышения точности результатов.

² Accuracy and User Performance Evaluation of a Blood Glucose Monitoring System. Caswell M. et al. Diabetes Technol Ther 2015;3:1–7.

³ Does Technology allow for more? Analytical Evaluation of the CONTOUR® PLUS Glucose Meter. K. Slowinska-Solnica et al. Poster Abstracts, IFCC WorldLab, Istanbul, 22-26 June 2014.

⁴ Программное обеспечение ГлюкоКонтро не входит в комплект.

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

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
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ



№1 2017

16+

СОДЕРЖАНИЕ

■ НОВОСТИ. ОТКРЫТИЯ И СОБЫТИЯ 4

■ НЕОНАТОЛОГИЯ

И.И. РЮМИНА, В.В. ЗУБКОВ

Оценка состояния новорожденного при первом патронаже: что должен знать педиатр 20

Е.А. ЖДАНОВИЧ, Е.Г. ФУРМАН, М.Э. БРОННИКОВА, С.А. КАЛЕНОВА

Клинико-анамнестические и иммунологические особенности недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом 29

Хуан М. РОДРИГЕС

Мастит у женщин: новый взгляд на старую проблему. 34

С.В. ЗАЙЦЕВА

Роль эмогенов в патогенетической терапии atopического дерматита у детей 45

Л.М. ГОРДИЕНКО, А.А. ВЯЛКОВА, Р.А. ДАШКИНА, О.А. ПАШКОВА, К.Е. ГОРБАНЕВА, О.А. ШУЙСКОВА, Г.К. САТМУХАНБЕТОВА

Вскармливание и уход за младенцами в Оренбуржье. Обычаи и традиции, связанные с родами и ранним детским возрастом. 52

И.Н. ЗАХАРОВА, Е.Б. МАЧНЕВА

Грудное вскармливание: ответы на некоторые сложные вопросы кормящих женщин 60

О.А. ГРОМОВА, И.Ю. ТОРШИН, Н.И. ТАПИЛЬСКАЯ

Протеомный анализ магний-зависимых белков в системе «мать – плод – ребенок» 66

■ СОВЕТЫ ГОМЕОПАТА

И.Н. ХОЛОДОВА, Т.Н. СЫРЬЕВА

Гомеопатия и конституция 78

И.Н. ХОЛОДОВА, И.Н. ЗАХАРОВА, Ю.И. ИВАХНЕНКО

Лечение осложненного течения ОРВИ средствами природного происхождения. 82

■ ЗДОРОВЫЙ РЕБЕНОК

В.М. КОДЕНЦОВА

Коррекция полигиповитаминозов у детей. 87

■ БРОНХОПУЛЬМОНОЛОГИЯ И ЛОР

И.В. БАБАЧЕНКО, Е.В. ШАРИПОВА, Т.Л. БЕЛИКОВА

Подходы к терапии ОРВИ у детей в стационаре и поликлинике 94

Д.Ю. ОВСЯННИКОВ

Трудности и ошибки диагностики и терапии бронхиальной астмы у детей 100

Т.И. ГАРАЩЕНКО, И.М. КИРИЧЕНКО

Синупрет в лечении острого синусита у детей на фоне вирусной инфекции. 108

И.М. МЕЛЬНИКОВА, Е.В. УДАЛЬЦОВА, Ю.Л. МИЗЕРНИЦКИЙ

Кашель у детей: когда и как лечить? 116

И.Н. ХОЛОДОВА

Современная фитотерапия: возможности и перспективы ее использования в лечебных программах у детей 122

И.Н. ЗАХАРОВА, Е.Б. МАЧНЕВА

Тактика педиатра при острых тонзиллофарингитах у детей 128

Е.П. КАРПОВА, К.Ю. БУРЛАКОВА

Топические антимикробные препараты для лечения воспалительных заболеваний носоглотки в педиатрической практике. 133

А.В. ГОЛУБ, Р.С. КОЗЛОВ

Ингибиторозащищенные пенициллины при бактериальных респираторных инфекциях в амбулаторной педиатрической практике. 136

Н.Г. КОЛОСОВА, М.Д. ШАХНАЗАРОВА, С.И. ШАТАЛИНА

Диагностика и лечение кашля у детей 140

■ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Е.А. КОРНИЕНКО

Современные представления о применении пробиотиков в детской практике 144

Л.Я. КЛИМОВ, Л.М. АБРАМСКАЯ, М.В. СТОЯН, В.А. КУРЬЯНИНОВА, С.В. ДОЛБНЯ, А.Н. КАСЬЯНОВА, Р.А. АТАНЕСЯН, Е.С. ГЕРАСИМЕНКО, А.В. ЯГУПОВА, Д.В. БОБРЫШЕВ

Гормонально-метаболические закономерности нарушения минерализации костной ткани у детей с целиакией. 149

КАРЛОС ЛИФШИЦ, И.Н. ЗАХАРОВА, Ю.А. ДМИТРИЕВА

Влияние кишечного микробиома в норме и патологии на здоровье человека. 155

■ КЛУБ ЭКСПЕРТОВ ESPGHAN

Функциональные нарушения у здоровых детей раннего возраста 161

Иван ВАНДЕНПЛАС, Йохан МАРЧАНД, Лиен МЕЙНС

Симптомы, диагностика и лечение аллергии на коровье молоко 166

■ НЕФРОЛОГИЯ/УРОЛОГИЯ

И.Н. ЗАХАРОВА, Э.Б. МУМЛАДЗЕ, И.И. ПШЕНИЧНИКОВА

Энурез в практике педиатра 172

И.Н. ЗАХАРОВА, Е.Б. МАЧНЕВА, Э.Б. МУМЛАДЗЕ, Ю.И. ИВАХНЕНКО

Диагностика и лечение инфекций мочевых путей у детей: что нового? 180

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ/ПРАКТИКА

М.И. ПЫКОВ, Д.С. ШАПЛОВ, Р.И. ДЖАВАТХАНОВА, А.М. ДЕМИНА

Лучевая диагностика при хронических запорах у детей 186

Е.В. МЕЛЕХИНА, Е.Н. ВЕЛИКАНОВА, В.И. БАРЫКИН, И.С. КОРОЛЕВА, А.В. ГОРЕЛОВ

Случай пневмококкового менингита у ребенка раннего возраста с исходом в некупирующийся отек головного мозга с дислокацией ствола головного мозга 193

■ ШКОЛА ПЕДИАТРА

Н.И. УРСОВА

Синдром избыточного бактериального роста: от понимания проблемы к лечению 198

И.Н. ЗАХАРОВА, С.И. МАЛЯВСКАЯ, Т.М. ТВОРОГОВА, С.В. ВАСИЛЬЕВА, Ю.Д. ДМИТРИЕВА, И.И. ПШЕНИЧНИКОВА

Метаболический синдром у детей и подростков. Принципы лечения 204

И.Н. ЗАХАРОВА, А.Л. ЗАПЛАТНИКОВ, Т.М. ТВОРОГОВА, И.Н. ХОЛОДОВА

Лихорадка у детей: от симптома к диагнозу 212

В.А. ПЕТЕРКОВА, Т.Е. ТАРАНУШЕНКО, Н.Г. КИСЕЛЁВА

Нарушения углеводного обмена у детей: гипергликемии и сахарный диабет в практике педиатра. 220

Е.В. КАННЕР, А.В. ГОРЕЛОВ, С.Б. КРУТИХИНА

Антибиотикоассоциированная диарея у детей: современный взгляд на проблему 226

Н.Э. БОЙКОВА, Т.И. ГАРАЩЕНКО

Рациональный выбор антибактериальной терапии при остром среднем отите у детей 232

■ ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ

И.Л. НИКИТИНА, Т.Л. ВЕРШИННИНА

Миокардит у детей: проблемы и решения 238

■ ТЕСТЫ/КЛИНИЧЕСКИЕ ЗАДАЧИ

..... 246



УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Анциферов М.Б., академик РАЕН, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии
Аполихина И.А., д.м.н., профессор, 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
Гончаров 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., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГУП «Предприятие по производству бактерийных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», ФАНО
Коровина Н.А., академик РАМТН, д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия 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
Прилепская В.Н., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» МЗ РФ
Рачин А.П., д.м.н., профессор, заведующий отделом эволюционной неврологии и нейрофизиологии ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» МЗ РФ
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, член-корр. РАН, д.м.н., профессор
Редакция: ООО «РЕМЕДИУМ»
Генеральный директор: Татьяна Косарева
Шеф-редактор: Александр Хитров
Ответственный за выпуск: Юлия Чередниченко
Редакционная коллегия: Людмила Головина, 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 10 февраля 2017 г. Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита ABC 

© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2017

Автор обложки: Владимир Цеслер©

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

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

вещества – со строчной («маленькой») буквы. Прилагаемый список литературы должен содержать не более 25 наименований. Рисунки, таблицы и схемы, иллюстрирующие материал статьи, должны быть пронумерованы, к каждому рисунку дается подпись и при необходимости объясняются все цифровые и буквенные обозначения. Малоупотребительные и узкоспециальные термины, встречающиеся в статье, должны иметь пояснения. Дозировки и названия должны быть тщательно выверены. Материал можно выслать по электронной почте на адрес 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 этом году нашей кафедре педиатрии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО) исполняется 85 лет. В феврале 1931 г. был утвержден устав института и определено название – «Центральный институт усовершенствования и специализации врачей и организаторов здравоохранения», а в 1932 г. уже функционировало порядка 25 кафедр и были открыты новые, в т. ч. кафедра педиатрии. Сегодня наша кафедра располагается на базе Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой – одной из крупнейших многопрофильных детских больниц Москвы, где базируются многие кафедры педиатрического факультета РМАНПО.

Г.Н. Сперанский считал, что для достижения высокой квалификации врача необходимо непрерывное совершенствование теоретических знаний и практических навыков. Научно-практические конференции и семинары, организованные РМАНПО, всегда проходят с большим успехом, при высокой посещаемости и заслужили доверие научного сообщества. Активное сотрудничество с докторами зарубежных клиник и институтов способствует стремительному развитию отечественной медицины и получению актуальной информации, что необходимо для подготовки профессионалов, соответствующих международному уровню.

Ежегодно на кафедре педиатрии РМАНПО проводится обучение более 450 курсантов. Кроме этого, наш профессорско-преподавательский состав постоянно проводит семинары с международным участием по проблемам детской гастроэнтерологии, аллергологии, нутрициологии, инфекционной патологии в педиатрии не только в Москве, но и в регионах.

В расширении возможностей нашей образовательной деятельности нам помогает научно-практический журнал «Медицинский совет. Педиатрия», в котором собраны актуальные обзорные отечественные и зарубежные статьи и результаты собственных клинических исследований. В рубрике «Неонатология» мы начинаем цикл статей по уходу и ведению новорожденных, а также продолжаем цикл статей по грудному вскармливанию, освещая исторические аспекты. Предлагаем интересный клинический случай пневмококкового менингита у ребенка раннего возраста, а в рубрике «Школа педиатра» очень познавательна статья с подробными данными о нарушении углеводного обмена у детей и возникновении сахарного диабета, распространенность которого насчитывает порядка 500 000 детей по данным Международного общества детского и подросткового диабета (ISPAD).

Мы надеемся, что наш журнал «Медицинский совет. Педиатрия» вносит свой вклад в непрерывное профессиональное образование педиатров. Мы поздравляем наших дорогих педиатров с наступившим 2017 г. и желаем творческих успехов в трудовой деятельности, крепкого здоровья им и их близким!

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



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



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



Раанан Шамир (Raanan Shamir), д.м.н., профессор педиатрии Медицинского факультета имени Саклера Университета в городе Тель-Авив, руководитель Института гастроэнтерологии, гепатологии и питания Детского медицинского центра Шнайдера, Израиль. Президент Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов – ESPGHAN (2016–2019). Сфера научных интересов: детская гастроэнтерология (целиакия, воспалительные заболевания кишечника), нутрициология, нарушения обмена веществ у детей.



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



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



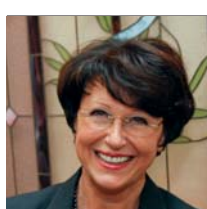
Хорхе Диас (Jorge Amil Dias), д.м.н., профессор педиатрии, руководитель Отделения детской гастроэнтерологии и педиатрии Госпиталя S. Joao города Порто, Португалия. Сфера научных интересов: детская гастроэнтерология (воспалительные заболевания кишечника, эозинофильные эзофагиты, моторные нарушения ЖКТ).



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



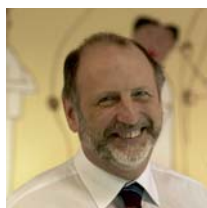
Альфредо Гуарино (Alfredo Guarino), д.м.н., профессор, руководитель Отделения педиатрии и детских инфекционных болезней Университета города Неаполь, Италия. Сфера научных интересов: гастроэнтерология и нутрициология детского возраста, детские инфекционные болезни, организация здравоохранения.



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



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



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



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



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



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



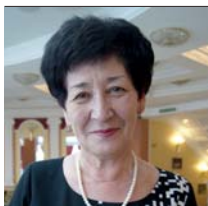
Меркулова Елена Павловна, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии Белорусской медицинской академии последипломного образования, врач высшей категории. Член Европейского общества оториноларингологов, хирургии головы и шеи; член немецкого общества оториноларингологов; член общества аудиологов РФ;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



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



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



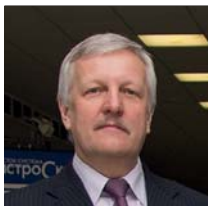
Вялкова Альбина Александровна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой факультетской педиатрии, эндокринологии ГБОУ ВПО ОрГМУ МЗ РФ. Президент Оренбургского регионального отделения Союза педиатров России. Лауреат российского конкурса «Лучший врач России» в номинации «Врач, ученый,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



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



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



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



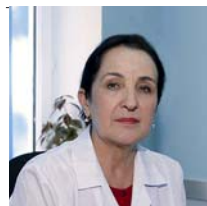
Дегтярева Анна Владимировна, д.м.н., высшая квалификационная категория по педиатрии, профессор кафедры неонатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, руководитель научно-консультативного педиатрического отделения ФГБУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ. В 2008 г. – защита докторской диссертации по теме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



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



Заплатников Андрей Леонидович, д.м.н., профессор, декан педиатрического факультета кафедры педиатрии ГБОУ ДПО РМАПО. 1993 г. – защита кандидатской диссертации, 2003 г. – докторская диссертация «Клинико-патогенетическое обоснование иммунотерапии и иммунопрофилактики вирусных и бактериальных заболеваний у детей». Областью практической и научной деятельности являются неонатология, иммунология и патология детей раннего возраста. Автор более 300 научных публикаций.



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



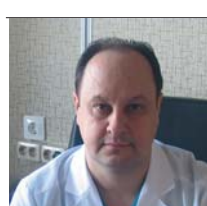
Климов Леонид Яковлевич, к.м.н., заведующий кафедрой факультетской педиатрии Ставропольского ГМУ, врач высшей квалификационной категории. Входит в состав исследовательской группы Всероссийского мультицентрового исследования РОДНИЧОК («Оценка обеспеченности детского населения младшей возрастной группы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



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



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



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



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



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



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



Никитина Ирина Леоровна, д.м.н., врач высшей категории, заведующая кафедрой детских болезней ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, заведующая НИЛ детской эндокринологии, заслуженный работник здравоохранения Читинской области, отличник здравоохранения РФ; главный педиатр Минздрава России по Северо-Западному федеральному округу. Имеет более 100 научных публикаций. Член европейских профессиональных сообществ (ESPE, ENEA), Ассоциации детских кардиологов России.



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



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



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



Сорвачева Татьяна Николаевна, д.м.н., заведующая кафедрой «Диетология и нутрициология» ГОУ ДПО РМАПО, врач-педиатр высшей категории. Сфера практической деятельности – нутритивная поддержка соматических, хирургических, онкологических пациентов и др. Является членом диссертационного совета, заместителем председателя проблемной комиссии «Питание здоровых и больных детей». Автор более 200 научных публикаций.



Спичак Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «МГМУ им. И.М. Сеченова», пульмонолог. Член Российского респираторного общества, Европейского респираторного общества (ERS), Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), эксперт Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов». Автор более 170 научных публикаций.



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



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



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



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



Холодова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования МЗ РФ», врач высшей категории. 1990 г. – защита кандидатской диссертации; 2005 г. – докторская диссертация, посвященная созданию реабилитационных программ для детей раннего возраста. В 2008 г. – лауреат премии года правительства Москвы в области медицины, награждена грамотой Министерства образования РФ «Отличник здравоохранения».



Эрдес Светлана Ильинична, д.м.н., заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Имеет высшую квалификационную категорию по специальности «Педиатрия». Постоянный лектор Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов Российской гастроэнтерологической Ассоциации. Является научным редактором журнала «Доктор Ру», членом редколлегий журналов «Вопросы современной педиатрии», «Вопросы детской диетологии», «Вопросы практической педиатрии», «Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология», «Медицинский совет». Награждена грамотой МЗ РФ, нагрудным знаком «Отличник здравоохранения».



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

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



НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ
РЫНКЕ РОССИИ
С 1995 ГОДА



РЕМЕДИУМ

ИЗДАТЕЛЬСТВО



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

С НАМИ ВЫ
УСПЕШНЕЕ!

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

www.remedium.ru

УСТАНОВЛЕНА ПРИЧИНА СОНЛИВОСТИ ВО ВРЕМЯ БОЛЕЗНЕЙ

В этот период клетки находятся в состоянии стресса, и организм с помощью сонливости пытается оправиться от клеточного стресса. И люди, и животные часто во время болезни испытывают сонливость и слабость. Почему это происходит – на этот вопрос помогли ответить нематоды *Caenorhabditis elegans*. В своем исследовании ученые из медицинской школы Университета Пенсильвании (School of Medicine at the University of Pennsylvania) раскрывают механизмы сонливости. При изучении нервной системы круглых червей стало понятно, что одна нервная клетка ALA координирует реакции всего организма на болезнь. Эта клетка вырабатывает нейрон FLP-13 и другие нейропептиды – группу химических веществ, которые посылают сигналы между нейронами мозга. FLP-13 блокирует активность в клетках нервной системы, которые отвечают за бодрствование и, таким образом, вызывают сонливость. Ученые исследовали генетические мутации, чтобы определить, какие именно гены вызывают сонливость у червей, когда FLP-13 высвобожден. Оказалось, что им не хватает белка DMSR-1, который помогает оставаться бодрым и противостоит FLP-13. «Сон жизненно важен как для людей, так и для животных, чтобы помочь им восстановиться после болезни, – говорит руководитель исследования Дэвид Райзен (David M. Raizen). – Такая же передача сигналов может работать и в организме человека, чтобы регулировать сон во время болезни. Результаты нашей работы – своеобразная стартовая площадка для будущих исследований механизмов болезни, которая вызывает сонливость и слабость». В своих дальнейших исследованиях ученые предполагают выяснить, действуют ли такие же механизмы у человека. Если их предположения подтвердятся, это поможет в разработке новых лекарств для лечения усталости и сонливости, вызванных болезнью.



ЛОПНУВШИЙ ВОЗДУШНЫЙ ШАР МОЖЕТ ЛИШИТЬ СЛУХА

Звуковое давление при этом как минимум сравнимо с выстрелом над ухом. Ученые из Университета Альберты (University of Alberta) измерили уровень шума, который производит лопнувший воздушный шар, и обнаружили, что его воздействие на слух сравнимо с выстрелом сверхмощного дробовика рядом с ухом. Идея провести такое исследование пришла в голову Биллу Ходжеттсу (Bill Hodgetts) и Дилану Скотту (Dylan Scott), у которых есть маленькие дети, после просмотра видео со дня рождения, на котором дети увлеченно «лопали» десятки шаров. С помощью микрофона высокого давления и предусилителя ученые измерили, какой уровень шума производит шар, если его проткнуть булавкой, если надуть его, пока он не лопнет, если специально его «лопнуть». Самый громкий звук издавал шарик, который лопался в результате надувания, – уровень шума был равен 168 децибелам. Даже грохот, производимый дробовиком, на 4 единицы меньше. Максимальный же уровень шума, по оценкам Канадского центра по охране здоровья и безопасности (Canadian Centre for Occupational Health and Safety), не должен превышать 140 децибел. И даже однократное превышение может рассматриваться как потенциально опасное для слуха как детей, так и взрослых. По мнению ученых, люди должны задуматься о накопительных рисках шумового воздействия так же, как сейчас все время помнят о вредном воздействии солнечных лучей.



ЭНТЕРОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ МОЖЕТ СПОСОБСТВОВАТЬ РАЗВИТИЮ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Вероятно, энтеровирусы индуцируют аутоиммунный процесс в отношении клеток поджелудочной железы, вырабатывающих инсулин. Финские исследователи установили, что у детей, в крови которых присутствуют антитела к островковым клеткам поджелудочной железы, в образцах стула чаще обнаруживаются энтеровирусы. По словам сотрудников Университета Тампере (University of Tampere), это может указывать на определенную роль энтеровирусной инфекции в запуске аутоиммунного процесса, что в конечном итоге приводит к развитию сахарного диабета 1-го типа. Авторы работы обследовали группу детей, которые при рождении были включены в исследование «Прогноз и профилактика сахарного диабета 1-го типа (Type 1 Diabetes Prediction and Prevention)». У всех них был выявлен генотип HLA II класса, который связывают с повышенным риском развития сахарного диабета. У 129 детей обнаружили антитела к островковым клеткам поджелудочной железы с повторным их выявлением при последующих обследованиях. У них, как и у детей из контрольной группы (с отсутствием антител), были взяты образцы стула. За год до того, как антитела обнаружили впервые, встречаемость энтеровирусов в стуле составляла 0,8 на одного ребенка, а в контрольной группе – 0,6. При этом за 10 лет последующего наблюдения частота случаев энтеровирусной инфекции увеличилась до 6,3 (по сравнению с 2,1 в контрольной группе). «Связь между энтеровирусной инфекцией и сахарным диабетом первого типа уже была изучена в ряде исследований, – говорит доктор Ханна Хонканен (Hanna Honkanen). – Однако немногие проследили эту связь в момент начала патологического процесса, за несколько месяцев или лет до установления диагноза диабета 1-го типа. По-видимому, энтеровирусы способствуют развитию аутоиммунного процесса с вовлечением медленно действующих механизмов». «Вероятно, вирусы могут проникать в инсулин-продуцирующие клетки и повреждать их, вследствие чего развивается хроническое воспаление, – добавляет доктор Хонканен. – Однако необходимы дополнительные исследования для более подробного выяснения основных механизмов. Также стоит изучить возможность разработки вакцин. Теоретически это не исключено, поскольку вакцины против полиовирусов, принадлежащих к семейству энтеровирусов, широко применяются». По словам автора исследования, полученные результаты не означают, что энтеровирусы вызывают сахарный диабет, кроме того, лишь определенные типы вирусов связаны с повышенным риском развития этой хронической патологии.



НАРУШЕНИЕ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА – КАК ПОМОЧЬ?

В настоящее время не угасает интерес практикующих врачей к вопросу микробиоценоза кишечника ребенка. Накоплены знания о влиянии микрофлоры на многие физиологические функции организма [1–4].

У здорового ребенка дисбиоз развивается редко, а состав микрофлоры кишечника может значительно варьировать. Однако в критические периоды жизни (адаптационный стресс, острые кишечные заболевания, стационарное лечение, прием антибиотиков, вакцинация, смена питания, прорезывание зубов и т. д.) возможно изменение качественного и количественного состава микробной популяции кишечника, смещение равновесия в сторону условно-патогенной флоры, снижение естественной защитной системы в цепочке «микрофлора – барьерный эффект – эпителий – слизь – иммунитет».

При состояниях, связанных с угнетением микрофлоры, для снижения риска заболеваний кишечника необходима коррекция с использованием пробиотиков, которые способны влиять на функцию микрофлоры кишечника. В настоящее время особая роль в регуляции водно-солевого обмена, метаболизма углеводов, белков, липидов, нуклеиновых кислот, стероидов отводится представителям лактофлоры. Доказано, что лактобациллы выделяют различные ферменты и витамины, принимающие участие в пищеварительной деятельности желудочно-кишечного тракта и обменных процессах.

Среди лактосодержащих препаратов на фармакологическом рынке представлена линейка пробиотических продуктов **БиоГая**, содержащих культуру живых молочнокислых лактобактерий *Lactobacillus reuteri* *Protectis* (все права на штамм принадлежат компании «БиоГая», Швеция).

Пробиотический штамм *Lactobacillus reuteri* *Protectis* – натурального происхождения (выделен из грудного молока), обладает природной устойчивостью к желудочному соку и солям желчных кислот, способен угнетать рост широкого спектра патогенов (в том числе возбудителей дизентерии, сальмонеллеза, патогенной кишечной палочки, стрептококков, стафилококков, протей и др.) за счет выработки уникальных бактериоцинов (рейтероцилина и реутерина), нормализует обменные процессы, повышает устойчивость к инфекционным, токсическим и другим неблагоприятным факторам.

В проспективном рандомизированном исследовании было доказано, что добавление пробиотика *Lactobacillus reuteri* в виде капель облегчило колики у детей на грудном вскармливании: уже на первой неделе применения демонстрировало значительное уменьшение суточного времени плача. Также было отмечено значительное увеличение фекальных лактобацилл и уменьшение фекальной кишечной палочки в группе *Lactobacillus reuteri* в течение периода исследования. Пробиотик хорошо переносился [5].

Детям старше 3 лет подходит **пробиотик БиоГая** в таблетках. Рекомендуется для поддержки кишечника во время терапии антибиотиками, в т. ч. при воспалительных процессах пищеварительного тракта, лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Купирует кишечные расстройства при адаптационном синдроме (путешествия, переезды, начало посещения детского сада и школы), транзитном снижении иммунитета.

Пациентам с диареей с признаками дегидратации поможет **БиоГая ОРС** (комбинация солей для оральной регидратации, цинка и пробиотика) для восстановления водно-электролитного баланса и обогащения микробного пейзажа раздраженного кишечника живыми молочнокислыми бактериями *Lactobacillus reuteri* *Protectis*. Необходимо отметить, что применение цинка при оральной регидратации рекомендовано ВОЗ и Детским фондом ООН (ЮНИСЕФ).



1. Сахарова Е.С., Кешишян Е.С. Применение пробиотика БиоГая – помощь в становлении правильного баланса микрофлоры кишечника у детей. Подход к решению проблемы младенческих колик. *Практика педиатра*, 2015, ноябрь–декабрь.

2. Бердникова Е.К. Функциональные кишечные колики и их коррекция у детей первых месяцев жизни. Диссертация к. м. н. М., 2013: 20–25.

3. Кушнарева М.В. Дисбактериоз кишечника у новорожденных и детей первого года жизни. Приложение к журналу. Материалы II Российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М., 2005: 181–5.

4. Урсова Н.И. Дифференцированная тактика использования пробиотиков в коррекции дисбактериозов кишечника у детей. *Педиатрия. Consilium Medicum. Приложение № 1*, 2004: 13–16.

5. Savino F, Bailo E, Oggero R et al. Bacterial counts of intestinal *Lactobacillus* species in infants with colic. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2005, 16: 72–75.

BioGaia®

ProTectis™

Для здоровья всей семьи



Пробиотики БиоГая из Швеции с клинически подтвержденным эффектом



БиоГая.
Детские капли

Преодоление колик у младенцев. Сокращение времени плача. Формирование микрофлоры кишечника.^{1,2,5}



БиоГая.
Жевательные таблетки

Восстановление баланса кишечной микрофлоры при приеме антибиотиков.³



БиоГая.
Порошок ОРС с цинком

Регидратация и нормализация микрофлоры при острых кишечных инфекциях.⁴



БиоГая – забота с первых дней жизни

Литература: 1. Savino F et al. (2010) *Pediatrics*, 126: e526–e533. 2. Savino F et al. (2007) *Pediatrics*, 119:124–130. 3. Lionetti E et al. (2006) *Aliment Pharmacol Ther.* 24: 1461–1468. 4. Francavilla R et al. (2012) *Aliment Pharmacol Ther.* 36: 363–369. 5. Spinelli M et al. (2009) *Proc. 28th Nat. Congr. Antibiotic. Pediatrica*, 5–6 Nov. 2009. **Название и адрес производителя:** ТуПэк АБ, Виндлваген Эслев, Швеция и Фармасиерра Мануфактуринг С.Л., Мадрид, Испания для БиоГая АБ, Кунгсброллан 3А, а/я 3242, SE-103 64, Стокгольм, Швеция, тел. +46 (0) 8 555 293 00, info@biogaia.se, www.biogaia.com. **Организация, принимающая претензии потребителей в РФ:** Представительство АО Дельта Медикел Промоушнз АГ (Швейцария) 123001, г. Москва, Трехпрудный пер., д. 4, стр. 1, тел. +7 (495) 981 53 54, www.delta-medical.ru, www.biogaia.pf

CFP №KZ, 16,01,78,003, E, 002535, 11,14, CFP №KZ, 16,01,78,003, E, 003167, 12,14, CFP №KZ, 16,01,79,003, E, 003436, 01,15

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.

МИНЗДРАВ ВНЕСЕТ ИЗМЕНЕНИЯ В НАЦКАЛЕНДАРЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК

Министерство здравоохранения планирует внести изменения в приказ об утверждении национального календаря профилактических прививок, расширив критерии отнесения детей к группам риска. Соответствующий проект размещен на портале проектов нормативных правовых актов, информирует РИА «Новости». «Проектом приказа предусмотрено увеличение числа детей, относящихся к группе риска, за счет отнесения к ней детей, имеющих аномалии развития кишечника, онкологические заболевания, а также относящихся к недоношенным и маловесным детям. В данном случае дети, относящиеся к группе риска, получат право на вакцинацию и ревакцинацию сразу от пяти инфекций (дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита и гемофильной инфекции)», – говорится в пояснительной записке к проекту. Отмечается, что при этом проектом приказа предоставляется право использовать как моно, так и комбинированные иммунобиологические препараты для иммунопрофилактики инфекционных болезней, что позволит снизить инъекционную нагрузку на детей, относящихся к группе риска. Кроме того, проект вносит изменения в порядок проведения гражданам профилактических прививок в рамках календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям в части определения показаний для проведения вакцинации детей инактивированной вакциной для профилактики полиомиелита по эпидемическим показаниям. Ранее премьер-министр РФ Дмитрий Медведев поручил проработать вопрос о дополнительной закупке полиомиелитной инактивированной вакцины в рамках национального календаря профилактических прививок, а также о лекарственном обеспечении ВИЧ-инфицированных пациентов и пациентов с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. Поручение было дано по итогам совещания о проекте перечня мероприятий по обеспечению стабильного социально-экономического развития РФ в 2017 г.



БРИТАНЦЫ УСПЕШНО ПРИМЕНИЛИ CAR-ТЕРАПИЮ

Двум маленьким детям с лимфобластным лейкозом ввели модифицированные лимфоциты. Врачи из лондонского Great Ormond Street Hospital успешно использовали генетически модифицированные донорские иммунные клетки для того, чтобы победить В-клеточный острый лимфобластный лейкоз (В-ОЛЛ) у двух детей возрастом 11 и 16 мес. Используемая медиками технология является расширением стандартной клеточной терапии, и в ней используются недорогие донорские универсальные клетки, которые могут быть получены и использованы в любой момент времени. Разработанная лондонскими медиками технология значительно опережает технологии клеточной терапии, разработанные и применяемые рядом компаний, включая Juno Therapeutics и Novartis. В технологиях этих компаний используются клетки, взятые из организма пациента. И для их использования требуется много времени на их отбор, генную модификацию и введение их обратно в организм пациента. В своей работе британские медики использовали Т-клетки типа CAR-T, «вечноголодные» клетки-хищники, являющиеся «боевыми единицами» иммунной системы, которые после соответствующих генных модификаций нападают только на клетки, пораженные В-ОЛЛ или другими онкологическими заболеваниями. Донорские клетки были подвержены в общей сложности четырем генетическим модификациям, две из которых проводятся при помощи технологии редактирования генома TALENs. Одна из этих модификаций лишает донорскую клетку способности нападать на нормальные клетки тела другого человека, а вторая направляет их «агрессию» строго на опухолевые клетки.



НЕДОЕДАНИЕ И СТРЕСС МАТЕРИ ВЛИЯЮТ НА МЫШЦЫ ПЛОДА

Обнаружен еще один аргумент в необходимости правильного питания во время беременности. Новое исследование показало, как взаимосвязаны плохое питание во время беременности, низкая масса тела при рождении и низкая мышечная масса на протяжении всей жизни. Если развитие мышц как-либо нарушается в процессе развития плода, то и их функции у новорожденного также могут быть скомпрометированы и в будущем повлиять на его развитие. «Плохое питание и стресс во время беременности повышают уровень кортизола в крови, – говорит Марта Фиоротто (Marta Fiorotto), профессор Техасской детской больницы (Texas Children's Hospital). – У взрослых глюкокортикоиды оказывают негативное воздействие на мышцы, например вызывают атрофию и резистентность к инсулину. Почему у новорожденных должно быть иначе?» Ученые на мышах изучили, как глюкокортикоиды влияют на рост мышц у плода. В предыдущем исследовании они уже выяснили, что эти гормоны снижают рост мышц, и отчасти это связано с сокращением производства белка. В новой работе ученые исследовали влияние глюкокортикоидов на другой механизм мышечного роста, а именно добавление ядер к волокнам с помощью сателлитных клеток на ранних стадиях развития. Результаты показали, что влияние глюкокортикоидов на эмбриональный мышечный рост довольно сложный процесс, который зависит от того, как долго были нарушения гормонального уровня и в какой период беременности. Лечение мышей дозой глюкокортикоидов, имитирующее более строгое ограничение пищи, влияет на запас сателлитных клеток, накопление ядер в волокнах и, следовательно, рост мышц. «Таким образом, материнский стресс в результате неправильного питания или по иным причинам увеличивает воздействие глюкокортикоидов на плод, что может повлиять на мышечный рост, – говорит Ганга Гокулакришна (Ganga Gokulakrishnan), неонатолог из той же больницы. – Но стресс или недостаточное питание – это те факторы, которые могут быть выявлены еще на этапе беременности». «Материнский стресс негативно влияет на развитие плода на клеточном уровне. Этот вывод актуален для всех органов, в том числе головного мозга, – говорит Марта Фиоротто. – Поскольку стресс влияет на мышечные стволовые клетки, возможно, негативное воздействие на плод может иметь пожизненные последствия. Это еще одно подтверждение того, что здоровье будущих поколений начинается со здоровья мам».



Инновационный подход в лечении дисбиоза у детей

В настоящее время в медицине огромное внимание уделяется использованию пробиотиков при комплексном лечении различных заболеваний внутренних органов, сопряженных с нарушениями микробиома, в практике врачей различных специализаций: гастроэнтерологии, педиатрии, гинекологии, эндокринологии, иммунологии, аллергологии, дерматологии, урологии, в практике лор-врачей и офтальмологов. Популярность пробиотической терапии заключается в клинически доказанной эффективности и безопасности, подтвержденной различными исследованиями [1], что играет ключевую роль в лечении детей. Известно, что микробиота (сообщества микроорганизмов) оказывает огромное влияние на состояние здоровья человека и является необходимым компонентом жизнедеятельности организма, поэтому роль профилактики и лечения дисбиоза переоценить невозможно.

Известно, что больше всего бактерий обитает в ротовой полости и в толстом кишечнике, где значения pH близки к нейтральным, кислая среда желудка сдерживает рост бактерий, поэтому их там меньше всего. В толстом кишечнике перистальтика замедляется, pH повышается, что создает комфортные условия для размножения бактерий, участвующих в расщеплении углеводов и белков, синтезе витаминов и короткоцепочечных жирных кислот, необходимых для нормального пищеварения и полноценной жизнедеятельности человека. Здоровая микрофлора желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) позволяет вырабатывать достаточное количество указанных соединений, которые, в свою очередь, обладают противовоспалительным, противоопухолевым воздействием, защищают организм от патогенов и токсинов, стимулируя развитие нормальной микрофлоры, т.е. поддерживают

микробное равновесие и целостность слизистой кишечника. Однако существует ряд факторов, негативно влияющих на формирование микрофлоры кишечника и вызывающих дисбиоз:

- рождение ребенка путем кесарева сечения, т.к. исключается первичная бактериальная колонизация кишечника ребенка;
- искусственное вскармливание;
- прием антибактериальных и гормональных препаратов, НПВС;
- воспалительные заболевания тонкой и толстой кишки как инфекционной, так и неинфекционной этиологии [2, 3].

Необходимо отметить, что наиболее эффективным практическим подходом к лечению дисбиоза является назначение пробиотиков. Пробиотики, попадая в ЖКТ в достаточном количестве, сохраняют свою активность, жизнеспособность и оказывают положительное влияние на здоровье, поддерживая колонизационную резистентность, подавляя рост патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, а также регуляцию иммунной системы ЖКТ [4–8].

Возросший интерес врачей и ученых к пробиотикам свидетельствует о высокой эффективности и безопасности данного класса препаратов и БАД. Доказательством этому является и новая редакция Римских критериев IV, где добавлен новый раздел «Кишечное микроокружение и ФГИР», рассматривающий роль кишечного микробиома, пищи и питания и улучшающий понимание внутрипросветных аспектов ФГИР, и включены рекомендации экспертов по назначению различных пробиотических штаммов:

- при комплексном лечении пациентов с диспепсией, ассоциированной с инфекцией *Helicobacter pylori*, для повышения эффективности стандартной тройной терапии [9];

- лечении синдрома раздраженного кишечника с диареей [10].

Однако для лечения дисбиоза у детей, особенно в ситуациях, связанных с использованием лекарственных средств (антибиотиков), целесообразно комплексное назначение пробиотиков с пребиотиками – синбиотиков, т.к. их сочетание улучшает выживаемость и приживаемость в кишечнике.

На отечественном рынке представлен инновационный синбиотик последнего поколения Максилак® Бэби, содержащий 9 специально подобранных штаммов полезных бактерий, в том числе *L. rhamnosus* GG в концентрации 1 млрд КОЕ, в сочетании с пребиотическим компонентом (фруктоолигосахариды). Преимуществом Максилак® Бэби является запатентованная технология двойной защиты гранул Micro MURE®, которая предотвращает разрушительные действия внутренних (кислая среда желудка, соли желчных кислот, пищеварительные ферменты) и внешних факторов (воздействие влаги и высокие температуры), что позволяет хранить его при комнатной температуре, а не в холодильнике. Также необходимо отметить, что Максилак® Бэби разрешен к применению с 4 месяцев и не содержит лактозу и казеин – это позволяет назначать его детям с лактазной недостаточностью.

Благодаря особенностям производства, удобной форме выпуска (порошок-саше) и низкой частоте приема: детям до 2 лет – 1 саше в сутки, старше 2 лет – 1–2 саше в сутки – Максилак® Бэби значительно повышает комплаентность родителей. Курс приема составляет 10 дней, при необходимости прием можно продлить до 1 месяца [11]. Детям с 3 лет можно применять взрослый Максилак® в капсулах – всего 1 капсула в сутки [11].



Источники:

1. Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Orel R, Shamir R, Vandenplas Y, van Goudoever JB, Weizman Z. ESPGHAN Working Group for Probiotics/Prebiotics. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2016 Mar; 62(3): 495–506. doi: 10.1097/MPG.0000000000001081.
2. Урсова Н.И. Актуальные и нерешенные проблемы пробиотикотерапии. *Лечащий врач.* 2013; 8: 60–65.
3. Penders J, Stobbering EE, van den Brandt PA, Thijs C. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. *Allergy* 2007; 62: 1223–1236.
4. Fuller R. Probiotics in man and animals. *J. Appl. Bacteriol.*, 1989; 66: 365–78.
5. Шендеров Б.А. Медико-физиологическое обоснование создания композиций синбиотиков для различных возрастных групп населения. Материалы научно-практической конференции «Новые пробиотические препараты в комплексной терапии больных с дисбактериозом кишечника». М., 2003: 6–8.
6. Mercenier A, Pavan S, Pot B. Probiotics as biotherapeutic agent: present knowledge and future prospects. *Curr. Pharm. Des.*, 2003; 9: 175–91.
7. Fuller R. Probiotic foods. Current use and future developments. *Int. Food Inq.*, 1993; 3: 23–6.
8. Lee Y-K, Salminen S. The coming of age of probiotics. *Trends Food Sci. Technol.*, 1995; 6: 241–5.
9. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015; 64: 133–167.
10. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шентулин А.А. и др. Резолюция экспертного совета «Как улучшить результаты лечения больных с функциональной диспепсией и синдромом раздраженного кишечника?». *РЖГТК.* 2016; 2: 101–4.
11. <http://maxilac.ru/maxilac/baby/>.



СМЕСИ ДЛЯ МЛАДЕНЦЕВ НЕ УВЕЛИЧИВАЮТ РИСК СД1

Это справедливо для тех случаев, когда у детей нет истинной пищевой аллергии, то есть фактически для подавляющего большинства ситуаций.

Хотя грудное молоко по-прежнему считается лучшим питанием для младенцев, новое исследование показывает, что молочные смеси не увеличивают риск развития сахарного диабета 1-го типа (СД1). Тем не менее авторы исследования обнаружили, что высокогидролизированные формулы, которые иногда рекомендуются детям с пищевой аллергией, в первые недели жизни все же могут повышать вероятность этого заболевания.

В новой работе специалистов по диабету были использованы долгосрочные исследования детей, у которых имелся высокий риск развития СД1. Около 9 000 детей из

США, Финляндии, Швеции и Германии наблюдали от рождения до восьми лет. Выяснилось, что кормление в первые три месяца жизни детскими смесями, гидролизированными в разной степени, не было связано с риском развития СД1. Но при кормлении высокогидролизированными смесями в течение первой недели жизни на 57% вырос уровень антител к островковым клеткам – специфичный показатель для диагностики дебюта СД1 еще задолго до его проявлений.

Есть целый ряд причин, почему этот вид смесей ассоциирован с СД1. «Возможно, это связано с ранними иммунными реакциями или с особенностями кишечной микрофлоры», – предполагает руководитель исследования Джессика Данн (Jessica Dunne). Она отмечает, что 80% исследуе-

мых смесей было произведено в Финляндии, и ученые приняли этот факт во внимание.

Тем не менее эта работа не ставила перед собой цель изучить причинно-следственные связи между молочными смесями и сахарным диабетом. К тому же за развитие этого аутоиммунного заболевания отвечает не единственный фактор.

«Это лишь часть головоломки, – резюмирует Джессика Данн. – Наши выводы достаточно мягкие. И мы не будем утверждать, что причиной диабета является лишь один-единственный фактор – молочная смесь». Эксперт предлагает парам, у которых в семейном анамнезе имеется это заболевание, обсудить вопросы кормления с педиатром, чтобы сделать правильный выбор молочной смеси.



СИНДРОМ ВСТЯХНУТОГО РЕБЕНКА И ТРАВМА ГОЛОВЫ ВСЛЕДСТВИЕ ЖЕСТОКОГО ОБРАЩЕНИЯ ПРИЗНАНЫ АКТУАЛЬНЫМИ ДИАГНОЗАМИ

Подавляющее большинство врачей признали правомерность диагнозов, указывающих на тяжелые последствия для здоровья и жизни детей.

Результаты исследования, опубликованного в The Journal of Pediatrics, демонстрируют единодушие врачей по поводу правомерности установления диагнозов, которые указывают на жестокое обращение с ребенком. Эта работа была проведена для получения так называемого общего согласия в отношении понятий. На его основании при рассмотрении судебных дел, касающихся синдрома встряхнутого ребенка и травмы головы вследствие жестокого обращения, будут привлекаться представители судебно-медицинской экспертизы.

Недавние сообщения в СМИ и судебные решения поставили под сомнение адекватность постановки таких диагнозов, как синдром встряхнутого ребенка и травма головы вследствие жестокого обращения. Эти патологии возникают при встряхивании ребенка или ударе головой о твердую поверхность. При этом может наблюдаться субдуральная гематома, тяжелое кровоизлияние в сетчатку глаза, кома или смерть.

Исследователи анализировали данные опроса 628 врачей, которые являются сотрудниками десяти ведущих детских больниц в США и часто привлекаются к осмотру получивших травмы детей. Среди них присутствовали специалисты неотложной медицинской помощи, интенсивной терапии, детские офтальмологи, педиатры, которые занимаются случаями жестокого обращения с детьми, детские рентгенологи и нейрохирурги, а также специалисты судебно-медицинской экспертизы.

Подчеркнем, что 88% респондентов признали правомочным диагнозом синдром встряхнутого ребенка, а 93% – травму головы вследствие жестокого обращения. Говоря о предположительном диагнозе у ребенка, у которого имеются признаки субдуральной

гематомы, тяжелого кровоизлияния в сетчатку глаза, а также в случае комы или смерти, более 80% врачей связали встряхивание с субдуральной гематомой, 90% – тяжелое кровоизлияние в сетчатку глаза и 78% – кому или смерть. Большинство специалистов не указали других причин (кроме столкновения автотранспортных средств на большой скорости), которые могли бы привести к схожим патологическим изменениям. Некоторые врачи предположили, что подобные травмы могут наблюдаться после падения.

«Полученные нами результаты показывают, что встряхивание маленького ребенка расценивается большинством врачей как опасная для здоровья и жизни форма жестокого обращения с ребенком, – говорит ведущий автор исследования доктор Сандип Наранг (Sandeep Narang) из детской больницы имени Энн и Роберта Лурье в Чикаго (Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago) и доцент Медицинской школы имени Фейнберга при Северо-Западном университете (Northwestern University Feinberg School of Medicine). – Это первое исследование, которое подтверждает правомерность этих диагнозов, вопреки недавнему утверждению, что врачи не поддерживают такую формулировку». Имеются данные о том, что сильное встряхивание вредит мозговым тканям и кровеносным сосудам маленьких детей сильнее, чем удар головы при падении с небольшой высоты. Вследствие мягкости мозга и недоразвитости мышц шеи особенно опасно встряхивать новорожденного до года, однако риск сохраняется примерно до пятилетнего возраста. Исследования, проводимые в США с конца 1970-х, показывают, что 13–30% новорожденных умирают от последствий травмы головы вследствие жестокого обращения, а у многих выживших детей наблюдаются нарушения различной степени тяжести, в т. ч. проблемы в обучении и поведении, слепота, паралич и судороги.



Эффективный уход за кожей новорожденного

Что выбрать?

С первого дня после рождения уход за новорожденным ребенком – главная задача родителей и педиатров. Особое внимание, наряду с кормлением, режимом дня и другими заботами, уделяется уходу за нежной кожей малыша. Агрессивная среда, частая смена белья и подгузников, купание приводят к риску повредить или вызвать раздражение на коже. Необходимо учитывать, что кожа новорожденного ребенка имеет особенности строения – клетки верхнего слоя кожи содержат много влаги и плохо связаны между собой, зернистый слой менее выражен, большое количество функционально-лабильных лимфатических канальцев приводит к частому возникновению отеков. Любое незначительное трение, пребывание в мокрых подгузниках вызывает раздражение и нарушение целостности кожного покрова с генерализацией воспалительных процессов.

Часто на приеме у педиатра молодые родители обращают внимание на проблемы с кожей малыша: сухость, шелушение, покраснение и т. д., спрашивая рекомендаций, какие средства наиболее эффективны и безопасны для решения таких проблем. Сегодня в практике врачей-педиатров достаточно много средств по уходу за чувствительной кожей ребенка, однако стоит обратить внимание на продукцию бренда **Bebble** с многолетней историей компании **LAVENA**, основанную на растительных экстрактах и натуральных маслах. Кремы, пенки, масло для тела, шампуни и другие продукты из этой линии разработаны по европейским стандартам и рекомендованы детям с рождения благодаря натуральному, щадящему составу и гипоаллергенным ароматам.

Одной из самых распространенных проблем с кожей у детей первого года жизни является пеленочный дерматит, по типу простого контактного дерматита (от 30 до 50%) развивающийся в тех местах, которые непосредственно контактируют с подгузником.

Незаменимый помощник в профилактике и лечении пеленочного дерматита – **крем под подгузник Bebble**. Он уникален тем, что в его состав входит экстракт и масло растения скумпия кожевенная (*Cotinus coggygria Scop.*). Путем лабораторных исследований доказано антимикробное, противовоспалительное и подсушивающее действие этого компонента. Также скумпия кожевенная способствует укреплению эпидермиса и мягких тканей благо-

даря содержанию в растении полифенольных соединений. Крем, содержащий скумпию кожевенную, **Nappy cream** оказывает защитное действие при каждой смене подгузника; **крем Nappy rash cream** – быстрая помощь при первых симптомах пеленочного дерматита, благодаря содержанию оксида цинка и экстракта парикового дерева оказывает дополнительное антимикробное и антибактериальное действие.

Для бережного очищения кожи младенца необходимо использовать средства для купания **Bebble**, в состав которых входят натуральные ингредиенты, оказывающие успокаивающее, антисептическое и увлажняющее действие: календула, лаванда, ромашка, олива; не содержат раздражающих ингредиентов (парабенов, красителей и SLES). Шампуни подходят для волос и тела и, что очень важно для детей, не вызывают слез. **Гель для душа Wash Gel Bebble**, кроме растительных компонентов, содержит

D-пантенол (провитамин B5), превращающийся в коже в пантотеновую кислоту, входящую в состав коэнзима А, выполняющий важную роль в процессах ацетилирования и окисления; улучшает обменные процессы, способствует регенерации поврежденных тканей, оказывает увлажняющий эффект. После купания для поддержания увлажняющего эффекта рекомендуется использовать: **молочко для тела Bebble** с содержанием натуральных компонентов – масла оливы, ромашки и D-пантенола; **крем для тела Bebble** с комбиниро-

ванным содержанием масла зародыша пшеницы, витамина Е, подсолнечного масла и масла ромашки, а также **масло для тела Bebble** на основе масла ромашки. Оно подходит для ежедневного массажа тела малыша и способствует очищению кожи головы от себорейных корочек. Масло необходимо нанести на кожу головы перед купанием на 10–15 минут, во время купания массирующими движениями или щадящим вычесыванием удалить корочки.

Ключевым фактором выбора детской косметики по уходу за новорожденными и детьми раннего возраста является доказанная эффективность и безопасность средств. Педиатры, учитывая все преимущества и предупреждая возможные риски, должны грамотно сориентировать молодых родителей и предложить подходящие и действенные средства по уходу за малышом.



НЕЗАРАЩЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА УСТРАНЯЕТСЯ БЕЗ ОПЕРАЦИИ

Доказана эффективность и безопасность лечения врожденного порока сердца у новорожденных с помощью минимально инвазивного чрескатетерного вмешательства.

В научной работе израильских ученых, опубликованной в Journal of the American College of Cardiology, описана малоинвазивная методика лечения незаращения артериального (боталлова) протока. Она может успешно выполняться всего через несколько дней после рождения ребенка, даже если его масса не превышает 755 г.

Современное медикаментозное лечение незаращения артериального протока эффективно менее чем у 60% новорожденных и способно вызывать побочные эффекты, такие как кровотечения и почечная недостаточность. Хирургическое вмешательство имеет свои риски, к тому же выяснилось, что отдаленные послеоперационные результаты у недоношенных детей могут быть хуже, чем считалось ранее.

Доктор Эван Зан (Evan M. Zahn), специалист в области чрескатетерных операций на сердце из Института кардиологии Седарс-Синай (Cedars-Sinai Heart Institute), вместе с детским кардиохирургом, доктором Алистером Филлипсом (Alistair Phillips), разработали чрескатетерное вмешательство для лечения незаращения артериального протока у недоношенных детей. Катетер вводится в вену на ноге и под контролем ультразвука продвигается к сердцу, после чего производится закрытие дефекта. Такая процедура может выполняться не только в операционной, но и в отделении интенсивной терапии новорожденных, и занимает всего несколько минут.

Чтобы оценить безопасность и эффективность этого метода, он был применен для лечения 24 детей, родившихся на сроке от 24 до 32 недель. У 21 новорожденного процедура была проведена успешно. Троице детям, у которых из-за анатомических особенностей было невозможно закрыть дефект с помощью чрескатетерного вмешательства, впоследствии была выполнена успешная хирургическая операция.

«Возможность чрескатетерного вмешательства у грудных детей означает глобальные перемены в области лечения врожденных пороков сердца, – говорит доктор Эдуардо Марбан (Eduardo Marbán, PhD), руководитель Института кардиологии Седарс-Синай. – Родителям более не придется выбирать между риском хирургического вмешательства и рисками, связанными с лекарственным лечением».

«Несмотря на то что незаращение артериального протока обычно выявляется при рождении, в некоторых случаях диагноз устанавливается гораздо позже, – говорит доктор Зан. – С помощью нашего метода возможно лечить детей старшего возраста и взрослых, избегая рисков хирургического вмешательства». Незаращение артериального протока является одним из самых распространенных врожденных пороков сердца. До рождения кровь плода не нуждается в обогащении кислородом с помощью легких, поэтому в аорто-легочной перегородке имеется отверстие. После рождения ребенок начинает дышать легкими, и оно закрывается. Однако иногда дефект сохраняется, что может приводить к сердечной недостаточности, кровоизлияниям в головной мозг и гибели, особенно недоношенных детей.



ДЛЯ ОЦЕНКИ ПИТАНИЯ ДЕТЕЙ ПРИМЕНИЛИ «ПОРОСЯЧЬЮ МОДЕЛЬ»

Новое исследование поможет усовершенствовать педиатрическое питание.

Какую роль играет питание в первые недели жизни для развития памяти и мелкой моторики у ребенка в дальнейшем? Этим вопросом задались ученые из Университета Иллинойса (University of Illinois), которые в течение десяти лет изучали влияние питания на раннее развитие мозга, используя для этого модель поросенка из-за ее сходства с моделью младенческого мозга.

Ученые составили большой обзор, в который включили несколько исследований по питанию и развитию головного мозга у младенцев, а также описания технологий для оценки развития мозга. По словам ученых, этот обзор позволит стандартизировать результаты и понять, какие из них чувствительны к тем или иным диетическим рекомендациям.

С помощью МРТ ученые смогли проследить за изменениями в областях мозга поросенка в возрасте от 2 до 24 недель, проведя аналогии с показателями роста у младенца.

«Первые исследования свиньи и взаимосвязи питания и развития мозга были направлены на изучение лишь его веса и определение уровня жирных кислот в мозге, – говорит один из исследователей нейробиолог Остин Мадд (Austin Mudd). – Но известно, что различные области мозга созревают с разной скоростью. Таким

образом, чтобы увидеть влияние питания на развитие мозга, необходимо смотреть на его конкретные области в разные моменты времени, а не оценивать его как единое целое. Наши исследования позволяют определить оптимальные окна, в которые развивающиеся области мозга по-разному чувствительны к питанию». Предыдущие исследования были сосредоточены на влиянии жирных кислот в молоке (или молочной смеси) на мозг. В нынешнем обзоре ученые оценивали состав молока по таким параметрам, как холин, железо, холестерин, аминокислоты, мембрана жировых глобул молока и другие молочные биоактивные вещества, в т. ч. сиаловая кислота, ганглиозиды и альфа-липоевая кислота.

Другим важным аспектом данного обзора является перечень методов, которые были использованы для оценки развития нервной системы поросенка, в т. ч. весьма передовые, позволяющие сравнить серые и белые объемы мозга, измерить микроскопическое движение воды в нем и вывести структурные изменения. Другие методы, описанные в обзоре, включают поведенческие характеристики, такие как пространственные лабиринты для оценки способности к обучению и памяти.

Также ученые создали атлас мозга свиньи, который поможет в дальнейших исследованиях.



Отривин Бэби

Позвольте носу дышать

Удобный и современный способ ухода за носиком малыша:

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

0+

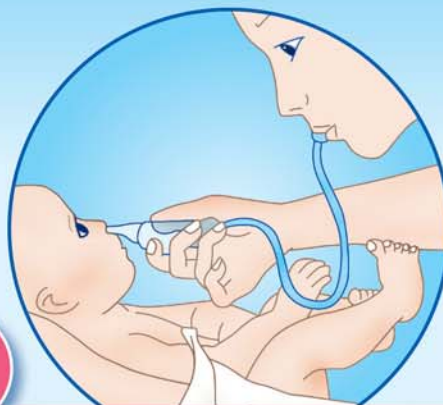
Применение комплекса Отривин Бэби

Шаг 1



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

Шаг 2



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

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



*Спрей с 3 месяцев.

АО «ГлаксосмитКляйн Хелскер»

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

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



ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ РАБОТНИКОВ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

УЧЕНЫЕ ПРОГНОЗИРУЮТ РОСТ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ФЕТАЛЬНЫМ АЛКОГОЛЬНЫМ СИНДРОМОМ

Это связано с увеличением числа женщин, употребляющих то или иное количество алкоголя во время беременности.

Ежегодно во всем мире рождается 119 тыс. детей с фетальным алкогольным синдромом, подсчитали авторы систематического обзора и метаанализа, опубликованного в журнале The Lancet Global Health. Хотя данное заболевание считается редким, в некоторых странах фетальный алкогольный синдром встречается довольно часто, указывают ученые. Данные об употреблении женщинами спиртных напитков брались из публикаций с 1 января 1984 г. по 30 июня 2014 г., а эпидемиологические данные – из публикаций с 1 ноября 1973 г. по 30 июня 2015 г.

Используя информацию, собранную в различных базах данных, канадские, австралийские и немецкие исследователи подсчитали, что в среднем фетальный алкогольный синдром (ФАС) развивается у 1 человека из 2 тыс. (или 5 из 10 тыс.). Тем не менее в странах, где распространено употребление алкоголя беременными женщинами, данный показатель возрастает в несколько десятков раз. Так, в России и Италии частота ФАС составляет 54,2 и 82,1 на 10 тыс. человек. Для сравнения: в США и Канаде частота развития нарушений составляет 22,5 и 10,2 на 10 тыс.

Доверительные интервалы определялись при помощи метода Монте-Карло.

Авторы работы обращают внимание, что около четверти европейских женщин употребляют алкоголь во время беременности. При этом ученые прогнозируют, что в будущем частота развития фетального алкогольного синдрома будет только расти. В частности, это будет происходить из-за неумеренного потребления спиртосодержащих напитков молодежью и роста процента незапланированных случаев беременности.



ПРИ ОТИТЕ НЕЛЬЗЯ СОКРАЩАТЬ КУРС АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

Результаты исследования опубликованы в New England Journal of Medicine. Исследователи из медицинской школы при Питсбургском университете продемонстрировали преимущества полного 10-дневного курса антибиотикотерапии перед сокращенным 5-дневным лечением. По словам ученых, сокращение терапии приводит к получению плохих клинических результатов, не снижая при этом риск побочных эффектов или развития лекарственной устойчивости бактерий.

Для участия в исследовании было отобрано 520 детей в возрасте 9–23 месяцев, которые были распределены случайным образом для получения амоксициллина + клавулановой кислоты на протяжении 10 или 5 дней (и 5 дней плацебо). Никто из участников, их родителей или врачей не знал, по какому режиму проводится лечение.

Собранные данные свидетельствуют, что сокращение времени приема антибиотиков до 5 дней в два раза чаще приводило к клинической неудаче: провал лечения был отмечен у 34% детей из 5-дневной группы и у 16% – из 10-дневной. При этом авторы не отметили статистической значимой разницы между группами по показателям частоты развития побочных эффектов, рецидивов и развития резистентности бактерий.

Острый средний отит является бактериальным заболеванием, сопровождающимся болезненным воспалением. Согласно статистике, три из четырех детей до года переносят острый отит. Чаще всего для лечения данного заболевания назначают курс антибиотиков.



КУЛЬТ СУПЕРГЕРОЕВ ДЕЛАЕТ ДЕТЕЙ АГРЕССИВНЫМИ

И хотя в этих героях есть и положительные черты, дети акцентируют внимание на негативном поведении.

Дети – фанаты супергероев – часто бывают агрессивны и несклонны защищать в конфликтных ситуациях других детей. Таковы результаты исследования, которое провела Сара Койн (Sarah M. Coyne), профессор Университета Бригама Янга (Brigham Young University).

«Многим родителям кажется, что такая увлеченность супергероями поможет стать их детям лучше своих сверстников. Но наше исследование показывает, что это не так», – говорит Койн. Проблема в том, что большинство передач с супергероями вовсе не рассчитаны на детей, хотя данные говорят, что школьники активно смотрят эти фильмы и программы. В них сложные сюжетные линии, в которых насилие и просоциальное поведение так тесно переплетены, что ребенку просто не хватит опыта разобраться, что к чему, и сделать правильные выводы. Кроме того, увлеченность этими программами снижает когнитивные и эмоциональные реакции, что в итоге, возможно, и приводит к тому, что дети не испытывают сочувствия и в реальной жизни.

В исследовании участвовали 240 детей. Их родители подробно рассказали, какую роль супергерои играют в жизни их детей, не отождествляют ли они себя с этим персонажем. Детям же было предложено назвать десять самых популярных супергероев и своего самого любимого, а также объяснить, что в них нравится.

Большинство детей (26%) привлекала вся эта супергеройская атрибутика, 20% были очарованы обликом персонажа и 21% – его характером. Говоря о характере, только 10% детей отмечали его положительные стороны: он стреляет и спасает людей. 20% детей привлекали действия, связанные с насилием: он может разбить и уничтожить все. А остальные 70% упирали на то, что он большой, крутой и сильный.

Эти результаты еще раз подтверждают: родители не должны абстрагироваться от того, что смотрят их дети, и должны объяснять и давать оценку поступкам героев. При этом не забывая отмечать как отрицательные, так и положительные их стороны.

«Сегодня в Америке избежать культа супергероев практически невозможно, – говорит Койн. – Мой трехлетний сын, хотя никогда не видел кино про Человека-паука, любит иногда одеться под него и якобы стрелять паутиной. Суть моего исследования не в том, чтобы запретить этих персонажей. Ведь это – неотъемлемая и веселая составляющая детства. Главное, сохранить баланс. Пусть дети интересуются разными играми и супергерои будут лишь одним из разнообразных увлечений».

Friso

Friso, которому
вы доверяете,
теперь в новой
упаковке!



Забота о здоровье ребёнка на всех этапах развития



Горячая линия Friso: 8-800-333-25-08

(бесплатные звонки по России)



www.friso.com.ru

Важное замечание:

Лучшим питанием для ребенка является грудное молоко! Всемирная Организация Здравоохранения* рекомендует кормить малыша исключительно грудным молоком в первые 6 месяцев жизни и поддерживать грудное вскармливание в дальнейшем. Компания ФРИСЛАНДКАМПИНА РУ полностью поддерживает эти рекомендации. Необходимо информировать беременных женщин и рожениц о преимуществах грудного вскармливания, способах повышения и поддержания лактации, обратить их внимание на то, что при подготовке к грудному вскармливанию, а также в период кормления грудью, маме нужно употреблять здоровую и сбалансированную пищу. Следует предупредить мам о том, что необоснованный переход на частичное питание смесью из бутылочки может негативно повлиять на грудное вскармливание, так как обратный переход к кормлению малыша грудью будет затруднен. При полном переходе на искусственное вскармливание необходимо информировать маму о финансовых последствиях такого решения: если ребенок полностью находится на искусственном вскармливании, то в неделю для его кормления потребуется более 1 упаковки (400 г) смеси. Если принято решение об искусственном вскармливании, необходимо проконсультировать женщину о методах правильного приготовления смеси (с использованием инструкции, указанной на упаковке продукта).

*См «Международный свод правил по сбыту заменителей грудного молока», Всемирная организация Здравоохранения, Женева, 1981 г.

ОЖИРЕНИЕ РОДИТЕЛЕЙ ПРИВОДИТ К ЗАДЕРЖКЕ РАЗВИТИЯ РЕБЕНКА

Дети, рожденные от матерей с ожирением, хуже справляются с тестами на моторику. Национальные институты здоровья США (NIH) опубликовали результаты исследования, согласно которым дети, рожденные от матерей с ожирением, хуже контролируют движения мелких мышц кистей рук, а при ожирении отцов чаще наблюдаются нарушения в сфере социальных навыков. Авторы работы использовали данные исследования Upstate KIDS, в котором изучалось влияние лечения бесплодия на развитие детей от рождения до трех лет. В нем участвовали более 5 тыс. женщин, которые заполняли опросники после выполнения их детьми ряда тестов. Эти тесты были предназначены не для определения конкретных нарушений, а для выявления возможных проблем, при наличии которых дети подвергались дальнейшему обследованию. Тестирование детей проводилось в возрасте 4 месяцев, после чего повторялось 6 раз до достижения ребенком трехлетнего возраста. При включении в исследование матери указывали информацию о своем здоровье и массе тела до и после беременности, а также о массе тела своих партнеров.

У детей, рожденных от матерей с ожирением, вероятность проблем с выполнением мелких движений пальцами к трехлетнему возрасту была выше на 70% по сравнению с детьми, матери которых имели нормальную массу тела. У детей, отцы которых страдали ожирением, на 75% был выше риск нарушения в сфере социальных навыков. Если ожирением страдали оба родителя, вероятность неудачи во время теста на решение задач у детей была втрое выше по сравнению с контрольной группой.



ОБЪЯВЛЕНИЕ СРОКОВ ВАКЦИНАЦИИ ЭФФЕКТИВНЕЕ ДОЛГИХ БЕСЕД С РОДИТЕЛЯМИ

Родители чаще соглашались на прививку против ВПЧ, когда им сообщали о конкретной дате введения вакцины. Американские исследователи рекомендуют врачам объявлять родителям детей в возрасте 11–12 лет о том, что пришло время вакцинировать ребенка против вируса папилломы человека (ВПЧ), вместо того чтобы убеждать и обсуждать. В рандомизированном контролируемом исследовании участвовал персонал 30 амбулаторных учреждений. В десяти из них сотрудников обучали кратко объявлять родителям дату вакцинации, в десяти других учили вести беседы, а в десяти учреждениях специалистам не давали никаких рекомендаций. В каждое учреждение обратились как минимум 100 пациентов в возрасте от 11 до 12 лет. Для выяснения в дальнейшем частоты вакцинации авторы работы использовали данные Регистра иммунизации штата Северная Каролина. Специалисты, призванные «объявлять», сообщали родителям, что ребенку пора получить три вакцины: КДС (против столбняка, дифтерии и коклюша), а также вакцины против ВПЧ и менингококковой инфекции. Прививку рекомендовалось сделать в тот же день. Если родители высказывали опасения, врач давал краткие пояснения и вновь советовал вакцинировать ребенка прямо сейчас. Напротив, сотрудники амбулаторий, которых учили беседовать с родителями, сначала рассказывали о преимуществах вакцинации для здоровья, отвечали на вопросы и лишь затем предлагали обсудить возможность прививки. К шестому месяцу исследования частота вакцинации среди мальчиков и девочек, родителям которых объявляли дату прививки, повысилась на 5,4%. В учреждениях, где специалистам не давали никаких рекомендаций, различий в частоте вакцинации не наблюдалось.



АЛЛЕРГЕННЫЕ ПРОДУКТЫ НУЖНО РАНЬШЕ ВВОДИТЬ В ПРИКОРМ РЕБЕНКА

Ученые призывают давать детям на первом году жизни арахис, яйца и коровье молоко, чтобы снизить риск развития аллергии на эти продукты.

Результаты исследований показывают, что аллергенные продукты, в том числе молоко, арахис и яйца, следует давать ребенку уже на первом году жизни, однако эти рекомендации до сих пор не включены в руководства. Сотрудники Американского колледжа аллергии, астмы и иммунологии (American College of Allergy, Asthma & Immunology – ACAAI) призывают пересмотреть рекомендации не только в отношении арахиса, как это планируется сделать в 2017 г.

В недавно проведенном исследовании изучалась распространенность пищевой аллергии. Она оказалась ниже в группе тех детей, которым давали аллергенные продукты в раннем возрасте по сравнению с группой, в которой соблюдались традиционные сроки введения прикорма. Среди детей, которым раньше давали вареные яйца в небольших количествах, впоследствии значительно реже возникла аллергия на этот продукт.

К обратному выводу пришли немецкие ученые. Однако в их работе изучалось употребление большого количества яиц детьми 4–6-месячного возраста, что повышало риск развития в дальнейшем опасных для жизни аллергических реакций. И все же, по мнению автора доклада, употребление яиц в раннем возрасте полезно, за исключением детей из группы высокого риска, особенно с экземой, у которых чаще наблюдается аллергия на яичный белок.

Что касается употребления арахиса, рекомендуется давать его детям, которые не страдают экземой или аллергией на яичный белок, примерно в 4–6-месячном возрасте в зависимости от предпочтений семьи. Однако содержащие арахис продукты не должны быть первым твердым прикормом для ребенка. Кроме того, не следует давать их, если у ребенка насморк, рвота, диарея или другие признаки болезни.

«Имеется довольно много научных данных о том, что позднее введение в прикорм аллергенных продуктов повышает риск развития пищевых аллергий, – утверждает доктор Катрина Аллен (Katrina Allen, PhD), бакалавр медицины и хирургии из Научно-исследовательского института детских болезней им. Мердока (Murdoch Childrens Research Institute). – Необходимо изменение руководящих принципов, чтобы медицинские специалисты могли просвещать родителей. Даже в случае высокого риска развития пищевой аллергии есть смысл вводить в прикорм 6-месячного ребенка коровье молоко, арахис и яйца. Однако понятно, что не стоит давать ребенку с высоким риском развития экземы яйца в 2-месячном возрасте, и об этом тоже нужно говорить с родителями».

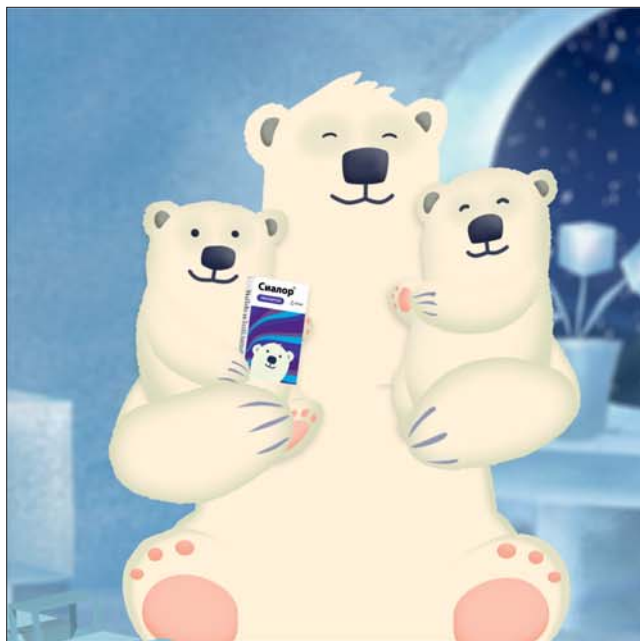


ПОСЛЕ ЧМТ В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ ПОЛЕЗНЫ РАННИЕ ФИЗИЧЕСКИЕ НАГРУЗКИ

Возобновление физической активности в течение семи дней после сотрясения мозга у детей и подростков реже связано со стойкими посттравматическими нарушениями. Ученые пришли к выводу, что детям и подросткам после сотрясения мозга полезен не покой, а физическая нагрузка. Результаты работы Канадской исследовательской группы неотложной помощи детям после ЧМТ (Pediatric Emergency Research Canada Concussion Team) показали, что при возобновлении умеренной физической активности в течение семи дней реже наблюдаются стойкие посттравматические нарушения по сравнению с пациентами, которым был предписан покой. Щадящий режим после сотрясения мозга давно является предметом обсуждения в медицинских кругах. В руководствах по педиатрии рекомендуется возобновлять физическую активность после исчезновения всех симптомов сотрясения. Однако, как отмечают авторы работы, нет четких доказательств связи между отсутствием физической активности и более быстрым выздоровлением.

В исследовании участвовали пациенты в возрасте от 5 до 17 лет, находившиеся в остром периоде сотрясения мозга. Наличие стойких посттравматических нарушений (PPCS) определялось по возникновению трех или более новых симптомов сотрясения или усилению выраженности имевшихся через 28 дней после травмы. PPCS были выявлены у 733 (30,4%) из 2 413 участников. На седьмой день после травмы 1 677 пациентов (69,5%) указали на наличие физической активности. В основном это были легкие аэробные упражнения (32,9%), но также бесконтактные и контактные тренировки, соревновательные игры. Треть пациентов (736) не сообщала о физических нагрузках. В группе ранней активности риск PPCS был почти вдвое ниже по сравнению со второй группой (24,6 и 43,5% соответственно). «Полагаю, эти данные указывают на необходимость изменить нынешний подход к лечению сотрясения мозга, – отмечает ведущий автор работы доктор Роджер Земек (Roger Zemek) из Университета Оттавы (University of Ottawa), член Королевской коллегии терапевтов Канады. – Как мы видим, нет смысла запрещать детям и подросткам физическую активность в течение нескольких недель и даже месяцев. Уже известны физиологические, психологические и функциональные преимущества ранней физической нагрузки при инсульте, который представляет собой тяжелую травму мозга. Физическая активность ускоряет кровообращение головного мозга, кроме того, происходит высвобождение медиаторов, которые способствуют заживлению повреждений. «Само осознание того, что не придется быть под «домашним арестом», способствует выздоровлению, – добавляет доктор Земек. – Однако понятно, что следует проявлять осторожность. До разрешения врача нельзя заниматься контактными видами спорта, где возможны столкновения, или катанием на лыжах и коньках с риском падения».

По мнению авторов работы, в последующих исследованиях необходимо определить оптимальное время начала, тип и интенсивность физической нагрузки. Доктор Земек полагает, что большинству детей будет полезно начать с короткой прогулки через несколько дней после травмы.



Сиалор®

ПРОТАРГОЛ

Сиалор®(протаргол) включает в себя: таблетку для приготовления раствора, растворитель, флакон с крышкой-пипеткой или насадкой-распылителем.

- Антибактериальные свойства
- Удобная форма выпуска
- Срок хранения 2 года*



Способ применения**



*в неразведенном виде
**инструкция по применению

www.sialor.ru

RENEWAL

ЗАО «ПФК Обновление»
Россия, г. Новосибирск
Тел./факс: 8 (800) 200-0995

Реклама. Гигиеническое средство. Не является лекарством

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ НОВОРОЖДЕННОГО ПРИ ПЕРВОМ ПАТРОНАЖЕ:

ЧТО ДОЛЖЕН ЗНАТЬ ПЕДИАТР

В статье приведен подробный алгоритм медицинского патронажа – патронаж новорожденного. Обозначено, в какое время с момента рождения и кем должен проводиться патронаж, какова его цель, что включает в себя осмотр ребенка после выписки из роддома, какие рекомендации необходимо дать молодым родителям.

Ключевые слова: патронаж новорожденного, осмотр, врожденный стридор, оценка дыхания и кровообращения, антропометрия.

I.I. RYUMINA, MD, V.V. ZUBKOV, MD

Scientific center for obstetrics, gynecology and perinatology named after V.I. Kulakov, MoH RF

ASSESSMENT OF THE NEWBORN STATUS DURING THE FIRST HOME NURSING VISIT: WHAT SHOULD THE PEDIATRICIAN KNOW?

The article details the pattern of a home nursing visit of a newborn. The authors advise when after birth the visit should take place and by whom, its purpose, the components of the newborn examination after discharge from maternity hospital, and recommendations for young parents.

Keywords: home nursing visit, examination, congenital stridor, respiratory and circulatory assessment, anthropometry.

Медицинский патронаж – комплекс мероприятий, осуществляемых врачом или медсестрой на дому у пациента, задачами которых являются лечение больного, профилактика у него различных заболеваний, а также консультирование.

Первичный патронаж новорожденного осуществляется согласно Приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. №366н «Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи» (Приложение №1 «Правила организации деятельности кабинета врача-педиатра участкового» и Приложение №4 «Правила организации деятельности детской поликлиники (отделения)»).

Информация о содержании первого патронажа к новорожденному регистрируется в истории развития ребенка (ф. №112) под заголовком «Первый патронаж к новорожденному».

Участковая медсестра детской поликлиники посещает беременную женщину сразу же после постановки на учет в женской консультации, чтобы оценить условия, при которых протекает беременность, как семья готовится к рождению ребенка, основной задачей патронажа в этот момент является консультирование. В середине третьего триместра медсестра должна прийти еще раз, чтобы проверить, выполнены ли ее рекомендации, и консультирует будущую маму по вопросам ухода за новорожденным и грудного вскармливания. В 1–2-й день после выписки матери и ребенка первый педиатрический патронаж к новорожденному осуществляет участковый педиатр и патронажная сестра. О том, что на территории, обслуживаемой определенной детской поликлиникой, появился новорожденный пациент, лечебное учреждение информирует родильный дом. Старшая медицинская сестра детской поликлиники, получив сведения о выписке младенца из роддома, в тот же день заносит данные в журнал

регистрации новорожденных; заполняет историю развития новорожденного, вклеивает в нее вкладыши дородового патронажа, передает историю развития в регистратуру или непосредственно участковой медицинской сестре. Первичный патронаж осуществляется по адресу, где фактически живет ребенок, независимо от адреса регистрации. Система бесплатного патронажного наблюдения распространяется на всех новорожденных независимо от наличия у родителей постоянной регистрации и полиса обязательного медицинского страхования.

Цель первичного патронажа новорожденного:

- оценка состояния здоровья и развития ребенка,
- консультирование родителей по уходу за новорожденным,
- консультирование и практическая помощь в организации вскармливания новорожденного, содействие в грудном вскармливании,
- профилактика распространенных детских заболеваний (рахит, анемия и пр.),
- рекомендации в отношении профилактических осмотров ребенка до года педиатром и врачами-специалистами и профилактической вакцинации [1–3].

Первый патронаж к новорожденному должен быть выполнен не позже 1–2 дней после выписки из роддома; выписанных недоношенных детей с симптомами перинатальной и врожденной патологии медсестра и участковый доктор должны посетить уже в день выписки. Если этот день приходится на выходные или праздники, ребенка посещает дежурный врач-педиатр. Для посещения новорожденного врач и медсестра должны получить чистые одноразовые халаты или многоразовые халаты, которые остаются на дому у новорожденного, за их чистотой следит мать. Халат возвращается матерью при первом посещении детской поликлиники по достижении ребенком возраста 1 месяца.

СБОР АНАМНЕЗА

Анамнез включает сбор социальных, биологических и генеалогических сведений. Оценивается полнота семьи и психологический климат в ней, жилищно-бытовые условия и их санитарно-гигиенический уровень, а также состояние здоровья матери, особенности антенатального периода, генеалогический анамнез – состояние здоровья родителей и родственников (не менее 3 поколений), вредные привычки. Мать передает врачу часть обменной карты (информация о ребенке), полученную при выписке из родильного дома, в которой содержатся сведения о беременности и родах, состоянии ребенка при рождении (оценка по шкале Апгар), основные параметры физического развития (масса тела, длина тела, окружность головы и грудной клетки), сведения о проведении профилактических прививках или об их отсутствии и причины противопоказаний к проведению профилактических прививок, если они не проведены.

Первичный патронаж осуществляется по адресу, где фактически живет ребенок, независимо от адреса регистрации. Система бесплатного патронажного наблюдения распространяется на всех новорожденных независимо от наличия у родителей постоянной регистрации и полиса обязательного медицинского страхования

Необходимо выяснить, принимает ли мать какие-либо препараты, давала ли она самостоятельно какие-либо лекарственные препараты ребенку. Необходимо выяснить, чем кормится ребенок и, если ребенок на грудном вскармливании, как он берет грудь, активность сосания, кормление по требованию, длительность перерывов между кормлениями, наличие и характер срыгиваний. Врач должен спросить у матери, как часто мочится ребенок, выяснить частоту и характер стула. Необходимо активно спросить у матери, замечала ли она слизь и прожилки крови в стуле.

Важно отметить, есть ли в обменной карте сведения о проведении аудиологического скрининга методом вызванной отоакустической эмиссии.

ОСМОТР НОВОРОЖДЕННОГО

В раннем неонатальном периоде у здоровых новорожденных нередко отмечаются признаки, так называемые пограничные состояния, которые необходимо дифференцировать с патологическими симптомами, но которые не требуют лечения. Внимательный осмотр при первичном патронаже и последующее наблюдение помогут вовремя определить необходимость дополнительных диагностических обследований и избежать ненужных и порой вредных вмешательств [4–6].

Осмотр ребенка начинается с наблюдения за положением головы, туловища, конечностей, спонтанных движений рук, ног, позы ребенка.

Здоровый ребенок имеет хороший *мышечный тонус*, поэтому руки и ноги умеренно согнуты и приподняты над горизонтальной поверхностью, на которой лежит ребенок (рис. 1). В вертикальном положении новорожденный способен в течение короткого времени удерживать голову, в положении на животе на короткий промежуток времени может приподнять голову и таз от поверхности. *Спонтанные движения*, как правило, стереотипны, симметричны, с участием всех четырех конечностей. Периодически движения могут становиться беспорядочными, принимать характер тремора и клонусов. Симметричные клонусы являются нормальным явлением, которое необходимо дифференцировать с судорогами. В отличие от судорог тремор и клонусы прекращаются при удерживании конечности ребенка в неподвижном состоянии. Тремор и клонус необходимо дифференцировать с *неонатальными судорогами*, которые, в отличие от тремора клонусов, не прекращаются при удерживании конечности ребенка рукой.

Поведение новорожденного может варьировать от глубокого сна до высокого уровня спонтанной двигательной активности, сопровождающейся криком. Циклические изменения сна и бодрствования являются нормальным явлением. Периоды бодрствования короче, переход от сна к бодрствованию часто сопровождается вздрагиваниями.

Физиологические рефлексы новорожденного. Рефлекс Моро возникает в ответ на резкий звук или на отклонение головы новорожденного кзади: ребенок широко раскидывает руки, разводит пальцы, а затем делает инстинктивное обхватывающее движение, сопровождаемое сжатием кистей и пальцев. У здорового ребенка рефлекс живой и симметричный. У новорожденных с синдромом Дауна вызывается только первая фаза рефлекса. Асимметрия рефлекса, при которой одна рука не вовлекается аналогично второй, отражает мышечную слабость с одной стороны, что встречается при акушерском парезе плечевого сплетения, переломе руки вследствие родовой

Рисунок 1. Поза «полуфлексии», нормальный мышечный тонус новорожденного, руки и ноги полусогнуты и приподняты



травмы. Хватательный рефлекс вызывается при надавливании пальцами на ладонь или стопу новорожденного. Обычно сила хватательного рефлекса такова, что новорожденного можно слегка приподнять от поверхности, вложив свои пальцы в кулачки ребенка. Движение головы ребенка при этом запаздывает. Во время проверки хватательного рефлекса не следует одновременно касаться тыльных поверхностей кисти, так это раздражение вызывает обратный рефлекс выпрямления пальцев. Поисковый и сосательный рефлексы оцениваются при раздражении кожи вокруг рта ребенка, которое вызывает движение головы в направлении раздражения. Если вложить кулачок ребенка или сосок в рот ребенку, возникает сосательный рефлекс значительной силы. Сосание и глотание – это скоординированный акт, требующий последовательного сокращения около 30 мышц. У недоношенных гестационного возраста менее 32 недель координация сосания и глотания нарушена. При помещении стопы ребенка на твердую поверхность он начинает выполнять медленные примитивные движения, напоминающие ходьбу (рефлекс ходьбы). Безусловные физиологические рефлексы новорожденного постепенно редуцируются в течение нескольких месяцев, что необходимо для правильного развития, так как, например, развитие моторных навыков кисти было бы невозможным при сохраняющемся хватательном рефлексе.

Осмотр черепа. Во время родов череп новорожденного подвергается воздействию давления при прохождении через родовые пути. Это приводит к нахождению костей друг на друга. Физиологическое нахождение костей легко отличить от патологического синостоза, приложив небольшое давление в области шва и почувствовав подвижность костей. Диастаз между костями сагиттального шва в норме составляет около 5 мм. Большой диастаз может свидетельствовать о повышенном внутричерепном давлении или о нарушенном остеогенезе у ребенка с задержкой внутриутробного развития. Для подтверждения диагноза необходимо ультразвуковое обследование. У новорожденных с задержкой внутриутробного развития обычно отмечается нарушенное формирование костей черепа, проявляющееся их размягчением, особенно выраженным в затылочной области. Эти дефекты оксификации быстро самопроизвольно излечиваются и не имеют клинического значения. Размер *большого родничка* варьирует в норме от одного до нескольких сантиметров. Когда новорожденный спокоен в положении на спине, большой родничок мягкий, немного запавший. В вертикальном положении втяжение родничка выражено несколько больше. Малые размеры большого родничка сами по себе не являются патологией, однако указывают на необходимость динамического наблюдения за увеличением окружности головы с возрастом. Малые размеры большого родничка не являются показанием к ограничению кальция и витамина Д в питании ребенка. *Размеры малого родничка* обычно составляют 1–2 мм. Между большим и малым родничками может пальпироваться *третий родничок*, происходящий из теменных костей, наличие которого также является вариантом нормы.

Родовая опухоль – тестовато-мягкая припухлость, образующаяся на подлежащей части в результате отека ее кожи и рыхлой клетчатки. Родовая опухоль образуется на той части головки, которая расположена ниже пояса прилегания, и на нее действует меньшее давление, чем на остальную часть головки. В связи с этим на мягких покровах этого участка головки сосуды усиленно наполняются кровью, возникает венозная гиперемия и серозное пропотевание в клетчатку, окружающую сосуды. При затылочном предлежании родовая опухоль образуется в области малого родничка, преимущественно на одной из теменных костей.

Кефалогематома – кровоизлияние под надкостницу. Причиной кефалогематомы является травматично проведенные роды. При кефалогематоме кровоизлияние происходит под надкостницу теменной или затылочной костей, его размер ограничен размерами кости (рис. 2).

Рисунок 2. Кефалогематома



Кровотечение может продолжаться в течение двух дней после рождения. Большинство кефалогематом возникает после вакуум-экстракции, однако их появление возможно и при отсутствии инструментального пособия в родах. Кефалогематома медленно рассасывается в течение 6 недель, после чего приподнятый выступающий край кости может сохраняться несколько лет. В настоящее время не проводится пункция и аспирация гематом, так как это увеличивает риск инфекционных осложнений. Наличие кефалогематомы не влияет на психомоторное развитие, не описаны также и какие-либо неврологические последствия этого состояния.

Скафоцефалия/долихоцефалия – преждевременное закрытие сагиттального шва, в результате чего череп приобретает вытянутую форму лодки. При пальпации сагиттальный шов симметрично приподнят, неподвижен и неоднороден. Диагноз подтверждается рентгенологическим исследованием, рекомендуется хирургическое лечение. Исход в отношении неврологического и психомоторного развития благоприятный.

Рисунок 3. Токсическая эритема

Рисунок 4. Милии

Рисунок 5. Физиологическое нагрубание грудных желез (половой криз)


Окцицефалия/acroцефалия – преждевременное закрытие всех черепных швов. Часто имеются сопутствующие нарушения формирования скелета. Для коррекции требуются сложные хирургические вмешательства.

При *микроцефалии* окружность головы ребенка уменьшена более чем на 3 стандартных отклонения от средней. Причиной является недоразвитие головного мозга, при этом все черепные швы закрываются преждевременно, но это не является истинной причиной микроцефалии, а возникает вторично. Хирургическое лечение неэффективно.

Осмотр кожи. Кожа здорового новорожденного – розовая, чистая и бархатистая – отличается хорошим тургором и эластичностью. Изменение *цвета* кожных покровов (цианоз, желтуха, землисто-серый оттенок и бледность, «мраморный» рисунок) требуют специального обследования. Особое внимание необходимо обратить на акроцианоз (синюшный оттенок кистей и стоп) и периоральный цианоз (синюшный оттенок кожи вокруг рта), которые могут быть признаками скрытой сердечной и легочной недостаточности или начальными проявлениями инфекционного процесса.

Физиологическая желтуха появляется на 3–5-й день жизни у 60–80% здоровых доношенных новорожденных, при этом состояние ребенка остается удовлетворительным, печень и селезенка не увеличены, максимальная концентрация общего билирубина в сыворотке крови не более 255 мкмоль/л, концентрация прямой фракции билирубина – не выше 34 мкмоль/л. Распространение желтушной окраски кожи начинается с лица и в зависимости от концентрации билирубина распространяется сверху вниз, до бедер и голени, постепенное угасание желтухи происходит к 8–10 суткам жизни. Примерно в половине случаев при физиологическом течении желтухи к 3–4 суткам возникает кратковременная непрямая гипербилирубинемия, которая не имеет негативных последствий и не требует никаких медицинских вмешательств. Понятие «физиологическая желтуха» применимо только по отношению к доношенным и «поздним» недоношенным, родившимся на 35–36-й неделе гестации, детям.

Физиологическая эритема отмечается практически у всех новорожденных первой недели жизни. У недоношенных может сохраняться до 2–3 недель. Физиологическое шелушение кожи возникает на 3–5-й день

жизни у детей с особенно яркой эритемой при ее угасании. Весьма обильное шелушение отмечается у переносивших детей. Лечение не требуется.

Токсическая эритема встречается у 20–30% новорожденных и возникает на 2–5-й день жизни. На коже появляются ярко-розовые, слегка плотноватые пятна с серовато-желтыми папулами или пузырьками в центре, располагаются чаще группами на разгибательных поверхностях конечностей, на ягодицах, груди, реже на лице и животе. Высыпания иногда обильные, иногда единичные; никогда не поражаются ладони, стопы, слизистые оболочки. Сыпь не требует лечения и бесследно исчезает в течение нескольких дней. Токсическая эритема не является патологическим признаком и не имеет отношения к аллергическим реакциям, не зависит от питания матери, гормонального статуса и температуры тела ребенка (рис. 3).

Милии отмечаются примерно у 80% новорожденных в области лица в виде точечных папул белого цвета и представляют собой мелкие кисты, заполненные секретом сальных желез, которые бесследно исчезают через 1,5–2 недели и лечения не требуют (рис. 4).

Внимательный осмотр лица в спокойном состоянии ребенка и при крике дает возможность уже при первом осмотре заподозрить наличие некоторых весьма серьезных заболеваний

Примерно у 10% новорожденных независимо от пола отмечается более или менее выраженное *физиологическое нагрубание грудных желез*, которое является результатом влияния материнских гормонов. В некоторых случаях отмечается отделяемое из соска (рис. 5). Состояние регрессирует в течение нескольких месяцев и не требует лечения при отсутствии присоединения инфекции. Для профилактики инфицирования не рекомендуется закрывать соски, использовать компрессы и мази, выдавливать отделяемое из соска.

Макулярная гемангиома («щипок аиста»). Примерно каждый третий новорожденный имеет симметричные плоские пятна – гемангиомы – в области верхних век, на лбу, на переносице, на задней поверхности шеи, которые

Рисунок 6. Макулярная гемангиома («щипок аиста»)



Рисунок 7. Монголоидное пятно



Рисунок 8. Парез лицевого нерва



постепенно исчезают в течение нескольких первых лет жизни (рис. 6).

Монголоидные пятна характерны для народностей Африки и Азии. Это серовато-голубые неправильной формы пятна, локализованных обычно в области спины и ягодиц (рис. 7). Иногда подобное пятно может быть довольно большим, асимметричным, локализованным на руке или ноге новорожденного. Гистологически пятно содержит меланоциты, которые придают ему голубоватый колорит. Монголоидные пятна необходимо дифференцировать с гематомами. При пальпации поверхность пятна не отличается от окружающей кожи. Обычно пятна исчезают через 3–5 лет после рождения и практически всегда – к пубертатному периоду.

«Феномен арлекина» представляет собой эритему одной половины туловища, возникающую в положении на боку преимущественно у недоношенных детей. Эритема имеет четкую, ровную границу по средней линии туловища. Предположительный механизм возникновения – дисбаланс автономной регуляции сосудистого тонуса. Клинического значения данное явление не имеет и легко исчезает при изменении положения тела ребенка.

У доношенных детей при воздействии холода, а также при высоких цифрах гемоглобина может отмечаться «марморный» рисунок кожи, который представляет собой сосудистую венозную сеть и считается нормальным явлением.

На губах новорожденного, а также в области кистей рук и предплечий могут наблюдаться отдельные пузыри с тонкими стенками размером около 0,5 см, исчезающие в первые дни после рождения, которые представляют собой физиологическую мозоль вследствие сосания.

Внутриэпидермальные пузыри – элементы диаметром около 1,5 см, заполненные жидкостью, располагаются обычно в области мошонки, однако могут встречаться и на других участках тела. Их целостность быстро нарушается, формируются поверхностные эрозии. Содержимое пузыря стерильно и не имеет отношения к инфекции. Считается, что это результат десквамации кожи на поздних сроках беременности.

Кожное углубление в области крестца – небольшое углубление (ямка), располагающееся по средней линии над анальным отверстием. Это явление считается абсолютно

нормальным. При обнаружении в сакральной области невуса или липомы требуется углубленное обследование.

При гнойничках на коже, гнойном отделяемом из пупочной ранки или гиперемии вокруг пупка необходимо направить ребенка в стационар для обследования и лечения. Потница и опрелости указывают на дефекты ухода.

Внимательный осмотр лица в спокойном состоянии ребенка и при крике дает возможность уже при первом осмотре заподозрить наличие некоторых весьма серьезных заболеваний.

Вследствие вынужденного внутриутробного положения плода с плотно прижатой к одному плечу головкой может возникать *асимметрия черепа и лица*, заметная при рождении, она является вариантом нормы. В течение нескольких недель она исчезает.

Врожденный парез лицевого нерва становится заметным в момент плача ребенка и является, как правило, следствием наложения акушерских щипцов (рис. 8). Парализованная сторона лица неподвижна, в то время как на интактной стороне угол рта отклоняется вниз. В случаях, когда парез возник без травматического компонента, он является врожденным дефектом развития лицевого нерва и имеет постоянный характер.

Сочетание дисморфии лица с задержкой внутриутробного развития и аномалиями развития. Новорожденных, имеющих дисморфию лица, низкую массу тела при рождении и пороки развития, необходимо обследовать на наличие генетической патологии, включая определение кариотипа.

Осмотр пуповинного остатка/пупочной ямки [7]. Пуповина, соединяющая ребенка и плаценту внутриутробно, состоит из кровеносных сосудов и соединительной ткани, покрытых мембраной, которая и омывается амниотической жидкостью. После рождения пуповина пересекается и ребенок физически отделяется от матери. В течение первой-второй недели жизни пуповинный остаток высыхает (мумифицируется), поверхность в месте прикрепления пуповины эпителизируется и сухой остаток пуповины отпадает (рис. 9). При естественном отпадении пуповины дно пупочной ранки покрыто эпителием.

Умеренная гиперемия пупочного кольца при отсутствии отека, гиперемии кожи вокруг пупочного кольца

является отражением естественного процесса отпадения пуповинного остатка, а не признаком омфалита. К очевидным признакам воспалительного процесса пупочной ранки относятся отек пупочного кольца и окружающей кожи, гиперемия пупочного кольца и периумбиликальной области, неприятный запах (при инфицировании бактериями, относящимся к анаэробам).

При первичном патронаже и в дальнейшем при ежедневном осмотре не рекомендуется использовать повязки и дополнительное подвязывание пуповины для ускорения ее отпадения и обработку пуповинного остатка какими-либо антисептиками (растворы анилиновых красителей, спирт, раствор калия перманганата и т. п.). Пуповинный остаток должен быть сухим и чистым, необходимо предохранять его от загрязнения, а также от травмирования при пеленании или использовании одноразовых подгузников. В случае загрязнения (мочой, калом) пуповинный остаток и кожу вокруг пупочного кольца нужно промыть водой с жидким мылом и осушить чистой ватой или марлей. Неотпавший пуповинный остаток не является противопоказанием для ежедневного купания ребенка.

Рисунок 9. Мумификация пуповинного остатка



В настоящее время не рекомендуется насильственное удаление (отсечение) пуповинного остатка, так как подобная процедура опасна и может осложниться кровотечением, ранением стенки кишки при недиагностированной грыже пупочного канатика, инфицированием. Эффективность этой процедуры не доказана, а потенциальная опасность очевидна.

Осмотр глаз. Если пытаться осмотреть глаза ребенка при ярком свете или открывать глаза пальцами, ребенок сомкнет веки. Если же при осмотре осторожно наклонять голову ребенка вверх и вниз при умеренном освещении, новорожденный рефлекс-

торно открывает глаза, после чего их можно осмотреть. Доношенный ребенок способен фиксировать взгляд на короткий период времени, глазные яблоки могут двигаться несодружественно, особенно во время сна ребенка, что является нормой. Быстрые беспорядочные движения глазных яблок и нистагм тем не менее требуют консультации невролога. Офтальмоскопию проводит окулист, когда ребенку исполнится один месяц при первом посещении детской поликлиники.

Серповидной формы субконъюнктивальные кровоизлияния вокруг радужной оболочки, как правило, являются *травматическими кровоизлияниями* и часто наблюдаются после спонтанных родов и регрессируют спонтанно в течение нескольких недель.

Врожденная катаракта – редкая аномалия, которая может встречаться изолированно или в составе врожденного синдрома. Симптоматика включает нистагмоидные движения глазных яблок, ослабление красного рефлекса при офтальмоскопии, наличие белого пятна. Для предотвращения слепоты необходимо хирургическое вмешательство.

При осмотре нужно обратить внимание на размеры глазных яблок и целостность радужной оболочки. Недоразвитие глаза (микрофтальмия) обычно сочетается с колобомой (расщепление радужки и сетчатки), что нередко является частью синдромальной патологии и функционально приводит к нарушению зрения и слепоте.

Наличие прозрачного или слезного отделяемого при осмотре глазной щели и в уголках глаза может свидетельствовать о непроходимости слезно-носового канала, отводящего слезу от внутреннего угла глаза в носовую ход (дакриостеноз). Это обусловлено наличием эмбриональной мембраны, не успевающей рассосаться к моменту рождения ребенка и закрывающей выход из слезно-носового канала в полость носа.

При присоединении инфекционно-воспалительного процесса в слезно-носовом канале и слезном мешочке может развиваться дакриоцистит, что является показанием для госпитализации ребенка.

Не стоит рекомендовать проведение массажа слезного канала, а необходимо направить на консультацию к врачу-окулисту.

При конъюнктивите (вирусном или бактериальном) – воспалении слизистой оболочки глаза (конъюнктивы) – отмечается отечность век, покраснение глаз, слизистые, гнойные выделения (рис. 10). При выраженном воспалении велика вероятность вовлечения в патологический процесс, помимо конъюнктивы, других тканей глаза и возникновения серьезных осложнений, и в этом случае необходима консультация офтальмолога и, возможно, госпитализация. Для успешной терапии важно начать лечение своевременно

Рисунок 10. Конъюнктивит



и быстро создать в пораженных тканях высокую концентрацию антимикробного препарата.

Осмотр носа и полости рта. Новорожденный ребенок дышит практически исключительно через нос с закрытым ртом. Затруднение носового дыхания приводит к развитию дыхательных нарушений с втяжением межреберных промежутков. Затруднение носового дыхания легко диагностируется путем выслушивания стетоскопом, поднесенным к ноздрям ребенка. Затяжной второй период родов или активная санация содержимого полости носа нередко являются причиной повреждения слизистой, отека и выраженной обструкции верхних дыхательных путей, что является причиной затруднения прикладывания к груди и сосания.

Твердое небо новорожденного обычно высокое и имеет по средней линии скопление эпителиальных клеток в виде «*небных жемчужин*» (*жемчужины Эпштейна*), что является нормой. Нижняя челюсть относительно небольших размеров, зубной ряд ее располагается на несколько миллиметров кзади по сравнению с зубным рядом верхней челюсти. В случае, если это расстояние превышает 1 см, диагностируется *микрогнатия*. Некоторые дети имеют короткую уздечку языка, достигающую его кончика. При плаче кончик языка выглядит раздвоенным, что вызывает беспокойство родителей. Обычно подрезания короткой уздечки в неонатальном периоде не требуется, состояние регрессирует самостоятельно в течение первых лет жизни ребенка. Решение о хирургическом подрезании уздечки принимается в возрасте 2 лет в зависимости от влияния данного варианта строения на развитие речи ребенка.

Киста слюнной железы (мукоцеле). На дне полости рта новорожденного может обнаруживаться тонкостенная киста размером 1–2 см. Она является следствием закупорки протока слюнной железы. При больших размерах киста приподнимает язык и может нарушать процесс дыхания новорожденного. В этом случае проводятся повторные пункции содержимого до тех пор, пока киста не исчезнет. Кисты небольших размеров исчезают самостоятельно.

Врожденный стридор – появление во время плача ребенка высокотонального музыкального звука, продолжающегося и во время вдоха, иногда напоминающий «петушиный», в спокойном состоянии звук отсутствует. Причина состоит в том, что во время крика ребенок не может расслабить голосовые связки, которые во время вдоха также остаются закрытыми. Это состояние считается неопасным и исчезает вскоре после рождения. Если посторонний звук присутствует также во время спокойного дыхания, это означает частичную обструкцию верхних дыхательных путей. Выслушивание стетоскопом области гортани помогает локализовать источник звука. Наиболее частая причина – мягкость хрящей гортани и трахеи (ларинготрахеомалация). Трахеальные кольца в этом случае уплощены. Во время вдоха внутригрудное давление внутри просвета трахеи отрицательно по отношению к атмосферному, что приводит к коллапсу дыхательных путей. Иногда звук настораживает своей высокой интенсивностью, однако состояние неопасно и купируется

самопроизвольно в течение 18–24 месяцев. В том случае, если указанная картина сопровождается цианозом, снижением насыщения гемоглобина кислородом и одышкой, показана срочная госпитализация ребенка.

Другие редкие причины, вызывающие врожденный стридор, – перегородки (перепонки) гортани, кисты, гемангиомы, папилломы, ларинготрахеозофагеальные расщелины требуют проведения ларингоскопии, рентгенографии в стационарных условиях. Сдавление трахеи извне сосудистыми аномалиями (удвоение дуги аорты, добавочная правая подключичная вена, петля легочной артерии) также является причиной стридора: они могут также сдавливать пищевод. Независимо от наличия стридора у ребенка будут отмечаться дыхательные нарушения во время кормления, иногда – эпизоды апноэ.

Осмотр верхних и нижних конечностей. У здоровых новорожденных конечности могут быть пронированы или супинированы в связи с фиксированным положением плода в матке. В отличие от врожденных аномалий в этом случае конечности легко приводятся в нормальное положение. Следует рекомендовать родителям аккуратно фиксировать конечности в правильном положении.

При первом осмотре необходимо проводить пальпацию ключиц. *Перелом ключиц* часто встречается у новорожденных с массой тела более 4000 г, а также при родах, осложненных дистоцией плечиков. У большинства детей с переломом ключицы отмечается крепитация или определяется уже костная мозоль. При тяжелых случаях спонтанные движения в руке ограничены, наблюдается псевдопаралич, могут отмечаться также болезненность и гематома. Фиксирующая повязка у новорожденных в настоящее время не рекомендуется, вполне достаточно того, что они сами щадят руку на стороне перелома. При уходе за ребенком не следует тянуть его за руку со стороны поражения. По мере заживления перелома нарастание костной мозоли создает видимость увеличения размеров местного инфильтрата, что может вызвать тревогу у родителей. Регресс местных изменений происходит в течение нескольких месяцев.

Для выявления целой группы патологических изменений необходимо внимательно наблюдать за спонтанными движениями ручек ребенка. Отсутствие активных движений в конечностях также является признаком *повреждения плечевого сплетения*, которое возникает после осложненных самопроизвольных родов в ягодичном предлежании с затрудненным рождением ручек или дистоцией плечиков.

При первичном осмотре новорожденного необходимо проверять наличие симптомов *врожденного вывиха бедра*: ограничение разведения бедер в положении на спине, симптом Маркса – Ортолани (симптом «щелчка»), асимметрия паховых, подколенных и ягодичных складок, относительное укорочение пораженной конечности. У девочек заболевание встречается в 9 раз чаще, чем у мальчиков. Факторами риска возникновения врожденного вывиха бедра являются наличие врожденного вывиха бедра у сибсов или близких родственников; ягодичное предлежание плода; наличие других ортопедических и

неврологических расстройств. Диагноз подтверждается при ультразвуковом исследовании, которое рекомендуется для проведения рутинного обследования всех новорожденных как метод скрининга.

При *врожденной косолапости* стопа повернута на 90 ° внутрь и не может быть согнута в противоположном направлении. В некоторых случаях стопа «мягкая», свободно приводится в правильное положение, такая косолапость достаточно легко корригируется. В остальных случаях требуется наложение корригирующих шин и повязок. Наличие добавочных пальцев на кисти или стопе (полидактилия) является наиболее часто встречающимся пороком развития кисти. Имеется множество вариантов этой аномалии (рис. 11). Хирургическое удаление маленького добавочного пальца на тонкой кожной ножке производится сразу после рождения. В более сложных случаях ампутация производится после первого года жизни.

Рисунок 11. Полидактилия



Оценка дыхания и кровообращения [8, 9]. У здорового новорожденного грудная клетка активно участвует в акте дыхания, симметрична, частота дыхания не превышает 60 в 1 минуту. Обращают внимание на симметричность экскурсий грудной клетки частоту и характер дыхания, наличия втяжений яремных ямок, межреберий, подреберий. Осмотр позволяет выявить признаки сниженной растяжимости легких и, соответственно, повышенной работы дыхания – раздувание крыльев носа, втяжение уступчивых мест грудной клетки, экспираторное «хрюканье», тахипноэ. При аускультации у здорового новорожденного дыхание должно проводиться во все отделы равномерно, умеренная жесткость дыхания у новорожденного определяется как пузрыльное дыхание. Иногда перкуторные данные у новорожденного более достоверны, чем данные аускультации, так как из-за тонкой грудной клетки дыхание хорошо проводится с одной половины грудной клетки на другую, что мешает зафиксировать ослабленное дыхание.

Частота сердечных сокращений у новорожденного обычно составляет 120–140 ударов в минуту. У здоровых новорожденных в течение короткого времени может быть выслушан систолический шум, связанный с турбулентным током крови, проходящей через закрывающийся артериальный проток.

Осмотр органов брюшной полости. При пальпации живота определяются размеры печени, почек, селезенки. Нижний край печени может выступать из-под края реберной дуги на 1–1,5 см, селезенка у здорового новорожденного при пальпации не определяется. Нижние полюса почек пальпируются бимануально, но определяются не всегда.

Осмотр половых органов. Длина пениса у новорожденного мальчика 2–3 см. Если длина пениса менее 1 см, такое состояние называется гипоплазией пениса, однако результаты осмотра могут быть ошибочны, так как у некоторых крупных мальчиков подкожно жировой слой на лобке может скрывать пенис. Крайняя плоть у новорожденных детей мужского пола узкая, головка не выводится. Это нормальное состояние, и родители должны знать, что не следует пытаться открыть головку, так как это может приводить к микротрещинам и фиброзу. Одним из самых распространенных пороков развития половых органов у мальчиков является гипоспадия. Крайняя плоть не закрывает полностью головку, свисая с дорсальной части. При любой форме гипоспадии важно убедиться в том, что мочеиспускание не затруднено. Фимоз – патологическое сужение крайней плоти, обычно легко диагностировать при мочеиспускании, отмечается тонкая струя и вздувание крайней плоти. В норме у новорожденного отмечается умеренно выраженное гидроцеле мошонки, которое разрешается в течение нескольких дней. У здорового доношенного новорожденного мальчика оба яичка находятся в мошонке. Пальпация яичек производится аккуратно от основания мошонки вниз. Если пальпацию начинать от дна мошонки, cremasterный рефлекс поднимет яичко в брюшную полость, что может явиться причиной ошибочной постановки диагноза «неопущение яичка».

Гематома мошонки может возникать у мальчиков, которые родились в тазовом предлежании, особенно если применялся вакуум-экстрактор. Обычно гематома разрешается самостоятельно в течение нескольких дней.

У здоровых доношенных девочек большие половые губы закрывают малые и клитор. У недоношенных девочек большие половые губы не закрывают малые и клитор, но это абсолютно нормальное состояние и не свидетельствует о нарушении со стороны гормонального статуса. Лоскут девственной плевы может отмечаться между малыми половыми губами, в дальнейшем регрессирует самостоятельно. В первые дни после рождения у девочек может наблюдаться небольшое вагинальное кровотечение, что является проявлением полового криза и не требует лечения.

Почти у всех новорожденных девочек в раннем неонатальном периоде отмечается повышенная вагинальная секреция в виде выделения серо-белого отделяемого из влагалища. Интенсивность выделений достигает максимума к шестому дню, затем самостоятельно прекращается.

Гематома половых органов у девочек возникает при родах в ягодичном предлежании. Большие и малые половые губы могут быть увеличены из-за гематомы. В этом случае не рекомендуется проведение пункции и аспирации гематомы, так как это может привести к инфицированию и значительной кровопотере.

Недифференцированный пол – состояние, при котором осмотр наружных половых органов не позволяет определить пол ребенка. Диагноз ставится на основании хромосомного исследования, определения гормонального профиля, ультразвукового исследования и в редких случаях – лапароскопии.

Антропометрия. Оценка массы тела, роста, окружности головы и груди проводится с использованием таблиц, рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения [10, 11]. Физиологическая убыль массы тела наблюдается у всех новорожденных, максимальная убыль массы приходится на 3–4-й день жизни и обычно не превышает 10% от первоначальной массы. Первоначальная масса тела восстанавливается к 6–10-му дню; все здоровые новорожденные к 14-му дню должны восстановить свою первоначальную массу. Длина тела новорожденного измеряется один раз в месяц при посещении педиатра в поликлинике.

Консультирование матери (родителей) новорожденного является не менее важным аспектом врачебной деятельности, чем лекарственная терапия или какие-либо диагностические процедуры. В ходе врачебного консультирования родители ребенка получают исчерпывающую

информацию о состоянии здоровья ребенка, об уходе за ребенком, о профилактике различных патологических состояний и о тех опасных признаках, при появлении которых необходимо обратиться к врачу. Для педиатра консультирование необходимо для того, чтобы убедиться, что родители не только поняли, но и приняли предложенный план действий и будут ему следовать.



ЛИТЕРАТУРА

1. Неонатология – Национальное руководство. Под ред. акад. Н.Н. Володиной М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2009. 848 с.
2. Шабалов Н.П. Неонатология: Уч. пособие в 2-х томах. 6-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2016, 1504 с.
3. Shakib J, Buchi K, Smith E, Korgenski K, Young PC. Timing of initial well-child visit and readmissions of newborns. *Pediatrics*, 2015 Mar, 135(3): 469-74.
4. Сухих Г.Т., Байбарина Е.Н., Рюмина И.И. Базовая помощь новорожденному – международный опыт (под ред. Н.Н. Володиной). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 308 с.
5. Избранные клинические рекомендации по неонатологии. Под редакцией Е.Н. Байбариной, Д.Н. Дегтярева. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2016. 240 с.
6. McKee-Garrett TM. Overview of the routine management of the healthy newborn infant. UpToDate.
7. Зубков В.В., Рюмина И.И. Уход за пуповинным остатком, профилактика и лечение омфалита. *Неонатология*, 2014, 1: 176-180.
8. Гомелла Т.Л. и др. Неонатология: в 2-х томах. Пер. с англ. М.: Медицина, 2015. 708 с., 864 с.
9. Fox L. Newborn assessment. Arizona State University Project. College of Nursing and health.
10. World Health Organization, United Nations Children's Fund. WHO child growth standards and the identification of severe acute malnutrition in infants and children. A Joint Statement. *Acta Paediatrica*, 2006, 95: 5-101.
11. www.who.int/making_pregnancy_safer.

УФА 2017

**4-7
АПРЕЛЯ**

**НЕДЕЛЯ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
В РЕСПУБЛИКЕ
БАШКОРТОСТАН**

• Выставка • II Медицинский Форум

☎ +7(347)246 42 44, 246-42-72

✉ med@bvkexpo.ru

📍 **ВДНХ ЭКСПО**
г.Уфа, ул.Менделеева,158

🌐 www.bvkexpo.ru

ПРАВИТЕЛЬСТВО
РЕСПУБЛИКИ
БАШКОРТОСТАН

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РБ

БВК БАШКОРТОСТАН
ВЕТЕРИНАРНАЯ
КОМПАНИЯ

ГОУ ВПО БГМУ
МИНСЗДРАВА РОССИИ

#медицинскийфорумуфа
#медвыставкауфа

Е.А. ЖДАНОВИЧ¹, Е.Г. ФУРМАН¹, д.м.н., профессор, М.Э. БРОННИКОВА², С.А. КАЛЕНОВА²¹ Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России² Детская клиническая больница № 13, Пермь

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

С РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ

Цель исследования: сравнить перинатальные факторы, клиничко-анамнестические данные и уровни противовоспалительного ИЛ-10 и непрямого маркера фиброза – металлопротеиназы 3 (ММР3) у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом (РДС) и без такового для уточнения их роли в патогенезе легочного повреждения в период с 3 по 6 недели жизни.

Пациенты и методы: нами были обследованы 15 недоношенных детей с РДС (1 группа) и 10 преждевременно рожденных детей без РДС (2 группа) в аналогичный период жизни.

Результаты: Доля детей с пониженными значениями ИЛ-10 составила 60% детей в 1 группе, против 20% – во 2 группе ($p = 0,048$). Доля детей с пониженными значениями ММР3 составила 47 и 27% соответственно ($p = 0,17$). Доли повышенных значений ИЛ-10 и ММР3 в этих двух группах были сравнимы (27 и 20% для ИЛ-10) и (13 и 10% для ММР3), достоверности не было. Дети с повышенным уровнем ИЛ-10 в сочетании со снижением ММР3 имели в анамнезе частые ОРВИ, осложненные обструктивным бронхитом и пневмонией на 1 году жизни.

Заключение: Недоношенные с РДС характеризуются пониженными уровнями ИЛ-10 и ММР3 по сравнению с данными биомаркерами у недоношенных без РДС.

Ключевые слова: РДС, интерлейкин-10, ММР3, недоношенные дети.

Е.А. ZHDANOVICH¹, E.G. FURMAN¹, MD, Prof., M.E. BRONNIKOVA², S.A. KALENOVA²¹ Perm State Medical University named after acad. E.A. Vagner, Russia's Ministry of Health² Children's Clinical Hospital No. 13, Perm

CLINICO-ANAMNESTIC AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PREMATURE INFANTS WITH RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

Purpose of the study: compare perinatal factors, clinical-anamnestic data and the levels of anti-inflammatory IL-10 and indirect marker of fibrosis - metalloproteinase 3 (MMP3) in preterm infants with and without respiratory distress syndrome (RDS) to clarify their role in the pathogenesis of lung injury during the period from 3 to 6 weeks of life.

Patients and methods: 15 premature infants with RDS (group 1) and 10 premature infants without RDS (group 2) were examined in the same period of life.

Results: The proportion of children with reduced IL-10 was 60% in group 1 compared to 20% in group 2 ($p = 0.048$). The proportions of children with reduced MMP3 were 47 and 27%, respectively ($p = 0.17$). The proportions of elevated IL-10 and MMP3 values were comparable in the two groups (27 and 20% for IL-10 and 13 and 10% for MMP3), the data was unreliable. Children with elevated IL-10 in combination with decreased MMP3 had a history of frequent ARVI complicated by obstructive bronchitis and pneumonia in the first year of life.

Conclusion: Premature infants with RDS are characterized by reduced levels of IL-10 and MMP3 compared with the same biomarkers for premature infants without RDS.

Keywords: RDS, interleukin-10, MMP3, premature infants.

Более 10% детей по всему миру рождаются преждевременно, что является серьезной медико-социальной проблемой и влияет на качество жизни семьи. Каждый год от осложнений, связанных с преждевременными родами, умирает более 1 млн в мире [1]. Недоношенность является основной причиной смертности среди новорожденных и в настоящее время составляет вторую по распространенности, после пневмонии, причину смертности среди детей в возрасте до пяти лет, а также является главной причиной смертности младенцев в течение критически важного первого месяца жизни

[2]. Согласно данным Blencowe и соавт. от 2012 г., в большинстве стран, по которым доступна статистика, наблюдается рост недоношенности [3].

Известно, что реализация летального исхода недоношенных связана с респираторными нарушениями, так как именно дыхательная система с момента рождения ребенка переходит в другие условия функционирования. Острая дыхательная недостаточность у преждевременно рожденных чаще всего связана с респираторным дистресс-синдромом (РДС) и/или развитием неонатальной пневмонии [4].

Среди причин, приводящих к развитию РДС, большое значение отводится инфекционному процессу, часто у недоношенных протекающему внутриутробно, также имеет значение преморбидный фон, в том числе генетическая составляющая [5].

Клинические стадии РДС совпадают с тремя патологическими этапами: экссудативным, пролиферативным и фиброзным. Нейтрофилы играют преобладающую роль в стадии экссудации. В дополнение к притоку воспалительных клеток и медиаторов микротромбы сосудистой сети способствуют дальнейшему острому легочному повреждению и изменению тонуса легочных сосудов. Также легочное повреждение зависит от инактивации сурфактанта в результате присутствия фибрина и протеиназ в альвеолярном пространстве. Микротромбы сосудистой сети легких вместе с многочисленными вазоактивными медиаторами из воспалительных клеток и активированного эндотелия способствуют повышению легочного сосудистого сопротивления, что обеспечивает вентиляционно-перфузионные аномалии, характерные для РДС. Степень повреждения эпителия, способность к уменьшению отека, наряду с обратимостью легочной гипертензии, являются важными предикторами исхода в РДС.

Пролиферативная стадия (1–3 недели) характеризуется попыткой восстановления нарушенного альвеолярно-капиллярного барьера. Механизм этого «ремонта» требует не только тесной координации многочисленных факторов роста, но и наличия целостной базальной мембраны, чтобы обеспечить платформу для адгезии и миграции клеток.

Кроме того, способность легкого восстанавливаться зависит также от наличия функционального эпителия, сохранившегося в результате воспаления и повреждения в экссудативной стадии. Чтобы ограничить степень повреждения в течение первых 2 стадий активируются и противовоспалительные процессы, поэтому противовоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-10 (ИЛ-10) и липидные медиаторы, играют важную роль в уменьшении легочного повреждения [7, 8]. Основными эффектами ИЛ-10 являются ингибирование антигена презентации и, следовательно, активации Т-клеток, предотвращение производства ИЛ-2 и интерферона-гамма (Th1), а также ИЛ-4 и ИЛ-5 (Th2). ИЛ-10 ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли-α (TNF-α), ИЛ-1b, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-12, и в то же время увеличивает образование антагониста рецептора ИЛ-1 [9].

Острая дыхательная недостаточность у преждевременно рожденных чаще всего связана с респираторным дистресс-синдромом и/или развитием неонатальной пневмонии

Если же воспаление и действие повреждающих факторов сохраняются, то РДС прогрессирует до фиброзной стадии. Эта стадия может наблюдаться уже с 7 дня после начала заболевания, хотя более явной становится после нескольких недель от момента рождения. Гистологически

альвеолярное пространство заполняется мезенхимальными клетками и легочная ткань замещается соединительной. Кроме того, сосудистые изменения в фиброзной стадии могут привести к утолщению стенки сосудов легких и даже облитерации мелких капилляров. Эти изменения значительно уменьшают доступную площадь поверхности для газообмена и приводят к неразрешимой дыхательной недостаточности и хроническому заболеванию легких.

Среди причин, приводящих к развитию РДС, большое значение отводится инфекционному процессу, часто у недоношенных протекающему внутриутробно, также имеет значение преморбидный фон, в том числе генетическая составляющая

В патогенезе РДС участвуют многочисленные медиаторы воспаления, наиболее важные из них – TNF, интерлейкины и матриксные металлопротеиназы (MMPs) [9, 10, 11]. Идентификация этих биомаркеров может потенциально определять тяжесть РДС. Эффекты и результат взаимодействия медиаторов, регуляторных молекул и воспалительных клеток, участвующих в РДС, в конечном итоге должны привести к балансу между про- и противовоспалительными и проотечными и противоотечными факторами [7].

Механический каркас легкого образован легочным интерстицием, в то время как базальная мембрана поддерживает альвеолярные эпителиальные клетки и частично определяет сопротивление диффузионного барьера. Разнообразием структур и компонентов соединительной ткани объясняется и большое количество в семействе металлопротеиназ (MMPs), обеспечивающих протеолиз всех структур соединительной ткани. Большинство MMPs не выявлены в здоровых тканях, их синтез резко увеличивается при воспалении или ремоделировании тканей. Синтез MMPs может активироваться за счет стимулов от цитокинов и контактов клетка-клетка. И наоборот, такие цитокины, как интерферон-гамма и интерлейкины (ИЛ-4 и ИЛ-10), могут подавлять синтез MMPs [10].

MMP3, называемая стромелизин-1, внеклеточно секретируется в легких эпителиальными клетками, альвеолярными макрофагами, а также фибробластами [11]. Участвует в деградации компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ), таких как фибрин, фибриноген, фибронектин, эластин, ламинин, коллагены (III, IV, V, IX типов), протеогликаны, а также ингибиторов протеаз, и принимает участие в протеолитической активации других MMPs, таких как MMP1, -8 и -9 [12].

Контакты клетка-клетка также подвержены влиянию MMP3 путем расщепления Е-кадгерина – белка, расположенного на стыках между эпителиальными клетками и важного для поддержания целостности альвеолярно-капиллярного барьера [13].

Деградация межклеточного матрикса важна для реализации многих физиологических процессов: морфогенеза, ангиогенеза, инволюции ткани, миграции и др.

Нарушение регулируемой деградации межклеточного матрикса может приводить к развитию многих патологических состояний [14].

Таким образом, так как коллаген IV типа, являющийся основой базальных мембран, подвержен влиянию MMP3, то при повышении значений этого медиатора в тканях легкого будет возможно дальнейшее повреждение базальных мембран, альвеолярно-капиллярного барьера в целом и усиление ремоделирования легких. В то же время ИЛ-10 как контровоспалительный медиатор служит маркером ограничения действующего повреждения. Поэтому нам стало интересно сравнить значения этих маркеров у недоношенных с РДС в период с 3 по 6 нед. внеутробной жизни, когда компенсаторные возможности организма уже могут реализоваться.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнить перинатальные факторы, клинико-анамнестические данные и уровни противовоспалительного ИЛ-10 и непрямого маркера фиброза – металлопротеиназы 3 (MMP3) у недоношенных детей с РДС и без такового для уточнения их роли в патогенезе легочного повреждения в период с 3 по 6 нед. внеутробной жизни.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты и методы

Дизайн работы был основан на проведении одномерного поперечного исследования в двух группах обследуемых: 15 недоношенных детей с РДС легкой и средней тяжести возрасте от 15 до 40 дней жизни (1 группа) и у 10 преждевременно рожденных детей без РДС (2 группа) в аналогичный период.

Средний срок гестации детей 1 группы составил $32 \pm 1,8$ нед., масса тела при рождении – 1736 ± 353 г, мальчики составили 67%, а девочки – 33%. Для детей 2 группы гестационный срок на момент рождения составил $34,9 \pm 0,9$ нед., а масса – 2237 ± 286 г, из них мальчиков 60%, а девочек – 40%.

Большинство MMPs не выявлены в здоровых тканях, их синтез резко увеличивается при воспалении или ремоделировании тканей. Синтез MMPs может активироваться за счет стимулов от цитокинов и контактов клетка-клетка

Условия проведения: исследование проводилось в январе-феврале 2015 г. на базе отделений недоношенных и патологии новорожденных ГБУЗ ПК «ДКБ №13». Согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, всем родителям было предоставлено и ими подписано информированное согласие на обследование ребенка.

Критерии исключения: преждевременно родившиеся дети с грубыми пороками развития сердечно-сосудистой

системы и трахеобронхиального дерева, РДС тяжелой степени тяжести.

Основной исход исследования: В ходе обследования пациентов были заполнены анкеты со слов родителей, проанализированы истории болезни, изучены жалобы, анамнез жизни и заболевания. Проведен физикальный осмотр детей, собрана кровь в вакуумные пробирки в период с 3 по 6 нед. внеутробной жизни. Определены уровни ИЛ-10 в плазме и сывороточного биомаркера MMP3, что составило отдельный комплекс обследования.

Наличие хронических инфекций (хронический гепатит В и С, уреоплазмоз, кандидоз, ВПГ, ЦМВ, хламидиоз) у 60% женщин 1 группы и 30% 2 группы, вредных привычек (алкоголь, табакокурение, наркомания) и низкого уровня образования у 20 и 0% – соответственно, позволяет причислить вышеназванное к факторам риска развития РДС

Уровень ИЛ-10 определяли методом ИФА (иммуноферментного анализа) с помощью тест-систем производства ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ» (Россия, Новосибирск). Для количественного определения уровня MMP3 использовался диагностический набор «Human MMP3 ELISA» (Invitrogen Corporation, USA, California).

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statistica 10 и была выражена в случае нормального распределения признака в виде средней арифметической и ее стандартного отклонения ($M \pm SD$). Проверка параметров на нормальность осуществлялась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. В случаях ненормального распределения данные представляли в виде медианы, 25–75% квартиля; для выявления статистической значимости различий использовали непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента корреляции Спирмена (r). Определение различий между качественными признаками проводили с использованием критерия Хи-квадрат (χ^2), Мак-Немара (McNemar). При всех статистических расчетах критический уровень ошибки p принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все дети 1 группы имели респираторную поддержку после рождения: 13% детей – ИВЛ с интубацией от 1 до 3 суток, 87% – NSPAP (Nasal Continuous Positive Airway Pressure) от 1–10 суток. 73% детей получили эндотрахеально сурфактант (курсорф в дозе 240–360 мг).

В 100% случаев дети с РДС ($n = 15$) имели перинатальное поражение центральной нервной системы (ППЦНС) средней и тяжелой степени тяжести, из них 80% детей с синдром угнетения, 20% – с внутрижелудочковыми кро-

Таблица 1. Результаты обследования недоношенных детей

	Недоношенные с РДС	Недоношенные без РДС	Медианный тест для независимых групп/х ² McNemar (для долей)
Гестационный возраст, М ± s, Ме [25;75], недели	31,9 ± 1,8 32 [31; 33,5]	34,9 ± 0,9 35 [34; 35]	p = 0,002*
Масса при рождении, М ± s, Ме [25;75], граммы	1683 ± 353 1736 [1450; 2000]	2325 ± 286 2237 [2160; 2365]	p = 0,001*
Среднее значение шкалы Апгар на 1 мин, М ± s	6,2 ± 1,0	7,3 ± 0,7	0,01*
Среднее значение шкалы Апгар на 5 мин, М ± s	7,7 ± 0,7	7,9 ± 0,6	0,63
Среднее значение шкалы Сильвермана на 1 мин, М ± s, %	4,6 ± 0,8	не определялось	
Доля детей, имевших ПЭП 2–3 степени, %	100	80	0,07
Доля детей, имевших ЗВУР (задержку внутриутробного развития) 1–3 степени, %	100	30	0,0001*
Доля детей, имевших ВУИ, %	60	20	0,048*
Доля детей, имевших гипербилирубинемия, %	33	80	0,02*

* p < 0,05

воизлияниями 1-й степени. Анемия тяжелой степени, потребовавшая гемотрансфузии, отмечалась у 13% детей (n = 2). У 60% детей регистрировалась внутриутробная инфекция (ВУИ) с поражением разных систем органов (кардиты, гепатиты, пневмонии), среди возбудителей были выявлены уреоплазмы, хламидии, вирус простого герпеса (ВПГ), цитомегаловирус (ЦМВ). Диагноз внутриутробной пневмонии имели 20% (n = 3) из преждевременно родившихся детей. У всех детей этой группы на рентгенограмме органов грудной клетки имелись признаки РДС (наличие дисковидных ателектазов, участков вздутия). У 2 детей (13%) имелись признаки легочной гипертензии (среднее давление в ЛА составило 31 мм рт. ст.).

Таким образом, в подтверждение литературных данных из *таблицы 1* видно, что чем меньше срок гестации и масса тела при рождении, тем чаще возникают дыхательные расстройства.

При анализе историй болезни обращал на себя внимание осложненный акушерско-гинекологический анамнез (ОАГА) у 93% женщин с преждевременными родами в 1 группе и у 78% – во 2 группе, детально *рисунок 1*.

Кроме того, наличие хронических инфекций (хронический гепатит В и С, уреоплазмоз, кандидоз, ВПГ, ЦМВ, хламидиоз) у 60% женщин 1 группы и 30% 2 группы, вредных привычек (алкоголь, табакокурение, наркомания) и низкого уровня образования у 20 и 0% – соответственно, позволяет причислить вышеназванное к факторам риска развития РДС.

Результаты количественного определения концентраций в плазме крови ИЛ-10 и ММР3 представлены в *таблице 2*.

Достоверных различий по медианному тесту среди 2 независимых групп для вышеперечисленных биомаркеров мы не получили (*табл. 2*).

В то же время анализ полученных результатов указывает на то, что у детей с РДС преобладали пониженные значения ИЛ-10 и ММР3 (*рис. 2*). За пониженное принималось значение менее 25 перцентилей в группе недоношенных без РДС. Доля детей с пониженными значениями ИЛ-10 составила 60% детей в 1 группе, против 20% во 2 группе (p = 0,048). Доля детей с пониженными значениями ММР3 составила 47 и 27% соответственно, (p = 0,17). Доля повышенных значений ИЛ-10 и ММР3 в этих двух группах были сравнимы (27 и 20% для ИЛ-10) и (13 и 10% для ММР3), достоверности не было.

Cunpane G. и соавт. в своей работе описывают, что при артритах пониженная активность ММР3 в сыворотке крови создает опасность формирования избыточных пролиферативных процессов с развитием стойких фиброзных деформаций и контрактур [14].

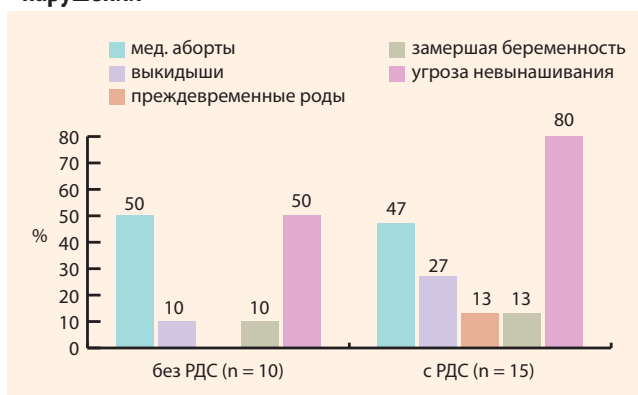
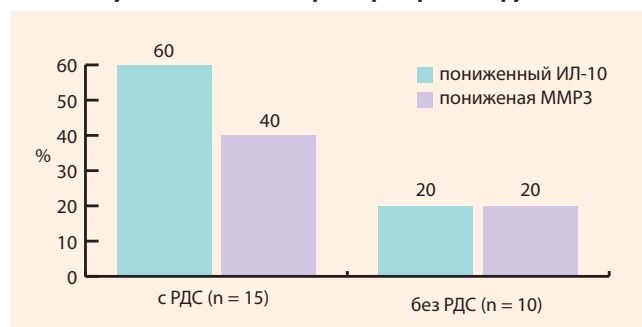
Рисунок 1. Акушерско-гинекологический анамнез матерей недоношенных детей с РДС и без респираторных нарушений

Таблица 2. Показатели ИЛ-10 и MMP3 у детей с РДС и группы сравнения (М ± s, Ме [25; 75])

Показатель	1 группа (n = 15)	2 группа (n = 10)	Медианный тест среди 2 независимых групп (U-тест)
MMP3 нг/мл	2,9 ± 1,6 2,6 [1,5; 3,6]	3,3 ± 1,6 3,3 [2,0; 4,7]	p = 0,3
ИЛ-10 пг/мл	10,8 ± 12,6 6,0 [1,9; 16,4]	12,3 ± 5,1 12,3 [8,8; 15,2]	p = 0,1

Рисунок 2. Доля детей с пониженными значениями ИЛ-10 и MMP3 у детей с РДС и без респираторных нарушений



При дальнейшем изучении катамнеза мы выявили, что дети с повышенным значением ИЛ-10 (более 20 пг/мл) в сочетании с пониженным значением MMP3 длительно получали ИКС (ингаляционные кортикостероиды) и чаще развивали пневмонии и/или обструктивные бронхиты на первом году жизни по сравнению с детьми без РДС. Дети 2 группы не имели такого сочетания данных маркеров. За повышенное значение принимали более 75 перцентилей в группе недоношенных без РДС.

В целом в группе детей с РДС была установлена корреляция по Спирмену ($r = -0,6$, $p < 0,05$) между сроком

гестации (а также массой тела при рождении) и длительностью пребывания на NSPAP в виде обратной связи, также между значением массы при рождении и дозой курорсуфа ($r = -0,6$, $p < 0,05$). Таким образом, чем ниже значение массы при рождении и срока гестации, тем длительнее респираторная поддержка и больше доза введенного курорсуфа. Интересна полученная обратная

Чем ниже значение массы при рождении и срока гестации, тем длительнее респираторная поддержка и больше доза введенного курорсуфа

связь между уровнем ИЛ-10 и массой при рождении ($r = -0,6$, $p < 0,05$). Это говорит о том, что чем ниже масса при рождении, тем выше уровень ИЛ-10.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, установлен комплекс анамнестических особенностей у недоношенных с РДС: меньший срок гестации и масса тела при рождении, большая распространенность ЗВУР и ВУИ. Причем доля детей с РДС, имевших ЗВУР, составила 100% к 30% без РДС – это важно, так как увеличение количества и суммарного объема альвеол находится в прямой зависимости от роста и тем самым от объема грудной клетки. У 80% матерей отмечалась угроза невынашивания.

Уровень биомаркеров в исследованных группах указывает на неоднородность распределения этих показателей с тенденцией к большому разбросу у детей с РДС. У этих детей превалирует доля пониженных результатов ИЛ-10 и MMP3 по сравнению с показателями данных биомаркеров у недоношенных без РДС. При этом дети с более неблагоприятным исходом РДС (длительное использование ИКС, наличие пневмоний и обструктивных бронхитов на 1 году жизни) имели повышенное значение ИЛ-10 в сочетании с пониженным MMP3.



ЛИТЕРАТУРА

1. Роденные слишком рано. Доклад о глобальных действиях в отношении преждевременных родов. Всемирная организация здравоохранения, 2012. 112 с.
2. 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.
3. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard M, Chou D, Moller AB, Narwal R et al. National, regional and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends for selected countries since 1990: a systematic analysis and implications. *Lancet*, 2012, 379: 2162-2172.
4. Панченко А.С. Патогенетическая характеристика и прогнозирование формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей. Автореф. на соиск. учен. степ. докт. мед. наук. Иркутск. 2015. 48 с.
5. Matthay MA, Ware LB and Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*, 2012, 122(8): 2731-2740.
6. Grommes J and Soehnlein O. Contribution of Neutrophils to Acute Lung Injury. *Mol Med*, 2011, 17(3-4): 293-307.
7. Matthay MA, Zemans RL. The acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment. *Annu Rev Pathol*, 2011, 6: 147-63.
8. Kimura D, Saravia J, Rovnaghi CR, Meduri GU, Schwingshackl A, Cormier SA et al. Plasma Biomarker Analysis in Pediatric ARDS: Generating Future Framework from a Pilot Randomized Control Trial of ethylprednisolone: A Framework for Identifying Plasma Biomarkers Related to Clinical Outcomes in Pediatric ARDS. *Front. Pediatr*, 2016, 4(31): 1-8.
9. Rozycki HJ, Zhao W. Interleukins for the Paediatric Pulmonologist. *Paediatric Respiratory Reviews*, 2014, 15: 56-68.
10. Elkington PTG, Friedland JS. Matrix metalloproteinases in destructive pulmonary pathology. *Thorax*, 2006, 61: 259-266.
11. Yamashita CM, Dolgonos L, Zemans RL, Young SK, Robertson J, Briones N et al. Matrix metalloproteinase 3 is a mediator of pulmonary fibrosis. *Am J Pathol*, 2011, 179: 1733-1745.
12. Davey A, McAuley DF, O'Kane CM. Matrix metalloproteinases in acute lung injury: mediators of injury and drivers of repair. *Eur Respir J*, 2011, 38: 959-970.
13. Puntorieri V. Surfactant and Matrix Metalloproteinase 3 in the Pathogenesis of Acute Lung Injury. Electronic Thesis and Dissertation Repository, 2015, 2661 p.
14. Потеряева О.Н. Матриксные металлопротеиназы: строение, регуляция, роль в развитии патологических состояний (обзор литературы). *Медицина и образование в Сибири*, 2010, 5: 18-24.
15. Cunnane G. Collagenase, cathepsin B and cathepsin L gene expression in the synovial membrane of patients with early inflammatory arthritis. *Rheumatology*, 1999, 38: 34-42.

МАСТИТ У ЖЕНЩИН:

НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА СТАРУЮ ПРОБЛЕМУ

Грудное молоко содержит представители микробиоты, влияющие не только на здоровье ребенка, но и на состояние молочных желез кормящей женщины как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе. По сути, дисбиоз микробиоты грудного молока, вызванный нарушенным состоянием здоровья материнского организма, а также воздействием микробиологических и медицинских факторов, часто способствует развитию острого, подострого или субклинического мастита – патологии, которая нередко приводит к прекращению грудного вскармливания. Устойчивость к антибиотикам, способность к формированию биопленок, связыванию железа, а также влияние на иммунный ответ хозяина являются общими чертами современных бактериальных возбудителей (в основном стафилококков, стрептококков и коринебактерий), вызывающих в т. ч. и мастит. Это объясняет, почему человек становится невосприимчивым к антибактериальной терапии и почему разработка новых направлений лечения мастита на основе пробиотиков становится очень привлекательной. Некоторые штаммы лактобактерий, выделенных из молока, уже показали высокую эффективность для профилактики и лечения мастита у кормящих женщин.

Ключевые слова: грудное молоко, микрофлора, мастит, дисбиоз, грудное вскармливание, стафилококки (*Staphylococcus*), стрептококки (*Streptococcus*), коринебактерии (*Corynebacterium*), пробиотики.

JUAN M. RODRIGUEZ, Doctor, Department of Nutrition, Bromatology and Food Technology, the Complutense University of Madrid, Spain

MASTITIS IN WOMEN: A NEW LOOK AT THE OLD PROBLEM

Breast milk contains representatives of the microbiota which affect not only the health of child but also the condition of mammary glands in breastfeeding women both in the short and long term. In fact, dysbiosis of the breast milk microbiota caused by the mother's body dysfunction as well as exposure to microbial and health factors, often contributes to the development of acute, subacute or subclinical mastitis. The pathology frequently results in the cessation of breastfeeding. Antibiotic resistance, ability to form biofilms, iron binding capacity, as well as the impact on the host's immune response, are the common features of today's bacterial pathogens (mainly staphylococci, streptococci and corynebacteria) which may also cause mastitis. This explains why people may become immune to antibiotic therapy, and why the development of new approaches in mastitis treatment using probiotics is becoming very attractive. Some strains of lactobacilli isolated from milk have already demonstrated high efficacy in the prevention and treatment of mastitis in lactating women.

Keywords: breast milk, microflora, mastitis, dysbiosis, breastfeeding, staphylococci (*Staphylococcus*), streptococci (*Streptococcus*), corynebacteria (*Corynebacterium*), probiotics.

И.Н. ЗАХАРОВА, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

Грудное молоко – это полноценное и незаменимое питание ребенка первого года жизни, обеспечивающее правильное физическое и психоэмоциональное развитие. Уникальный состав материнского молока способствует гармоничному росту и формированию кишечной микробиоты младенца, поэтому поддержка грудного вскармливания – одна из важнейших задач педиатра. Неоценимую помощь оказывают компании – производители продукции, способствующей поддержанию и стимуляции лактации. В России широко известна компания МЕДЕЛА (Швейцария), имеющая собственные исследования и огромный опыт в этой сфере. Инновационные молокоотсосы компании МЕДЕЛА с технологией двойного сцеживания имитируют естественную манеру сосания груди ребенком, удобны в использовании, способствуют нормализации лактации, предотвращая лактационный мастит и другие проблемы со стороны молочных желез в период грудного вскармливания. Уникальный состав женского молока постоянно изучается, предлагаем ознакомиться с новыми данными в статье доктора Х.М. Родригеса.

Лактационный мастит является актуальной проблемой здравоохранения. В последние годы наблюдается повышенный интерес к грудному вскармливанию, поскольку его полезные медицинские, психосоциальные, экономические и экологические преимущества хорошо известны [1]. Грудное молоко исключительным образом подходит для удовлетворения ребенка в питании и является натуральным продуктом с уникальными иммунологическими, микробиологическими и биохимическими свойствами, который защищает от множества заболеваний как матерей, так и детей. В связи с этим исключительно грудное вскармливание рекомендуется в течение первых 6 месяцев жизни с возможным кормлением и дольше по взаимному желанию матери и ребенка.

Однако часто бывает трудно исполнить такие рекомендации, что может быть обусловлено рядом причин. С медицинской точки зрения мастит представляет собой первую причину возможного отлучения от груди, при этом среди кормящих женщин отлучение от груди происходит в 35% случаях при наличии клинического мастита [2, 3].

Мастит: определение и классификация. Мастит означает воспаление любой части молочной железы, включая не только ткани внутри железы, но и соски и ареолы молочных желез. Однако на практике этот термин обычно используется для определения инфекционного процесса в молочной железе, который обычно (но не всегда!) возникает во время лактации или послеродового периода и характеризуется разнообразием местных и в некоторых случаях системных проявлений [1]. Инфекционная природа лактационного мастита позволяет дифференцировать это состояние от других патологических процессов молочной железы, таких как рак молочной железы, болезнь Рейно, болезненное сужение сосудов соска во время грудного вскармливания.

Лактационный мастит чаще всего делится на подгруппы в зависимости от разных, и иногда противоречивых, критериев. Одним из них является наличие или отсутствие клинических проявлений. Мастит означает воспаление молочной железы, которое может сопровождаться или не сопровождаться системными симптомами. Термин «субклинический мастит» используется для описания случаев, характеризующихся пониженной секрецией грудного молока и высокой его бактериальной обсемененностью при отсутствии явных воспалительных изменений, в т. ч. боли [4]. Посев на выявление количества соматических клеток в молоке (SCCs) и микробных культур обычно используется для диагностики субклинического мастита в ветеринарии, но в отличие от него нет стандартного научного или медицинского подхода к диагностике субклинического мастита у женщин. Высказано предположение, что термин «субклинический мастит» следует использовать для описания тех случаев, которые характеризуются отсутствием местных и системных воспалительных изменений, пониженной секрецией молока (что обычно ошибочно воспринимается мамами/врачами как «низкая выработка молока», «недостаточность молока»), а также высокой бактериальной его обсемененностью [5].

Анализ симптоматики мастита и особенностей течения болезни (острое, подострое, гранулематозное, хроническое и/или рецидивирующее) является полезным для деления заболевания на различные типы.

ЛАКТАЦИОННЫЙ МАСТИТ КАК ПРОЦЕСС ДИСБИОЗА

Процесс лактации был успешным со времен древнейших млекопитающих, что позволило тысячам видов занять определенные экологические ниши. Сформированные тысячелетиями в процессе эволюции некоторые ассоциации «хозяин – бактерия» приобрели взаимовыгодные отношения в желудочно-кишечном тракте млекопитающих, создав условия для мутуализма. Весьма вероятно, что то же самое может быть применимо к молочной железе и молоку.

Здоровая микробиота молока содержит сбалансированный видовой состав бактерий. Несколько симбиотических штаммов бактерий, выделенных из грудного молока, способны предотвратить инфекционные и воспалительные заболевания. Однако аналогично другим системам человека «нормальная» микробиота молока также может

содержать микроорганизмы («патобионты»), которые могут вызывать воспаление при определенных условиях, как правило действуя в качестве оппортунистических патогенных микроорганизмов. Таким образом, микробиота грудного молока может провоцировать развитие как про-, так и противовоспалительных реакций. Состав бактериальных сообществ в грудном молоке может быть тесно связан с нормальным функционированием иммунной системы и биохимическим составом молока, который является очень сложным и показывает высокую степень изменчивости у различных людей. Это может помочь в объяснении того, почему мастит остается частым осложнением при вскармливании среди большинства, если не всех, видов млекопитающих.

Национальная библиотека медицины США определяет термин «дисбиоз» как «изменения в количественном и качественном составе микробиоты, что может способствовать изменению взаимодействий “хозяин – микроб” или дисбалансу гомеостаза, что может способствовать возникновению воспаления». Все известные факты указывают на то, что лактационный мастит может быть результатом дисбиоза в молочной железе и этим похож на развитие микробного дисбиоза в других зонах, например в кишечнике или во влагалище (вагинит, вагиноз) (рис. 1) [2, 3, 6]. В условиях дисбиоза происходит сдвиг в составе микробиоты, что приводит к потере разнообразия бактерий с качественным и количественным уменьшением численности симбионтов и, как правило, резким увеличением концентрации одного или более патобионтов (рис. 1). Причины такого перехода не совсем понятны, но дисбиоз может повлиять на взаимодействие «хозяин – микроб» и может привести к развитию болезни. В целом более широкое разнообразие видов микроорганизмов получается более выгодным, потому что считается, что разнообразная экосистема является более устойчивой. Исследования микробиома кишечника подтверждают существенное влияние европеизированного образа жизни на разнообразие микробов и патофизиологию многих заболеваний. Такие факторы, как способ деторождения и метод кормления, санитарные условия, введение антибиотиков и вакцин, западная диета и потребление искусственных питательных веществ, оказывают большое влияние на кишечную флору. Поскольку микробиота кишечника оказывает сильное влияние на микробиоту молока человека, западный образ жизни также может иметь аналогичное воздействие на микробиоту молока.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ЛАКТАЦИОННОГО МАСТИТА

Следует отметить, что микробиологический анализ молока является единственным методом, который позволяет подтвердить диагноз мастита, и очень полезным эпидемиологическим инструментом для выявления культуры микроорганизмов. Это может оказаться простым, но не легким вопросом отчасти из-за отсутствия унифицированных или стандартных протоколов для сбора биологической жидкости, сомнений, которые часто возникают при интерпретации результатов и отсутствии традиций при проведе-

нии микробиологического анализа молока. Наличие репрезентативной выборки при проведении микробиологического анализа молока имеет первостепенное значение для того, чтобы поставить правильный диагноз [7]. Использование нестерильных молокоотсосов и других устройств для сбора образцов молока способствует появлению высокой концентрации примесей некоторых бактерий, в частности энтеробактерий – *Pseudomonas spp.*, *Stenotrophomonas spp.* и др., дрожжей (*Candida spp.*), которые поступают из промывочной воды, при манипуляциях и из других источников, но не имеют отношения к молоку [8]. Прочие факторы, которые могут рассматриваться при постановке диагноза, включают надежную идентификацию микроорганизмов, обнаруженных в исследуемой культуре, их концентрацию, одновременные доказательства воспалительного процесса, и если да, то в какой степени.

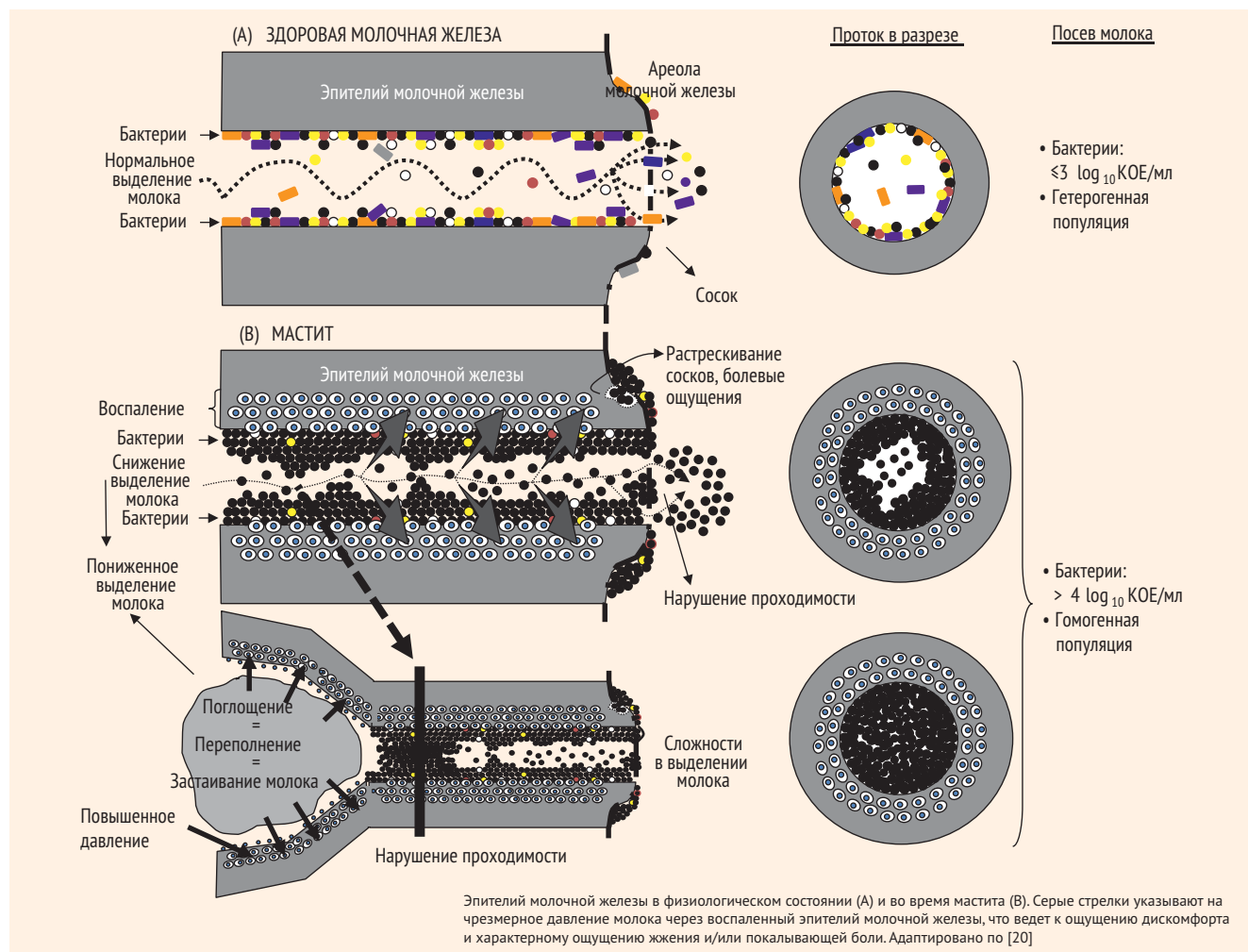
Внедрение методов молекулярной микробиологии при диагностике мастита было чрезвычайно полезным. В настоящее время растет значимость матрично-активированной лазерной десорбции/времетраплетной масс-спектрометрии с ионизацией (MALDI-TOF MS) в качестве инструмента идентификации бактерий с высокой достоверностью и скоростью. Предложены некоторые методы идентификации на

основе ПЦР в реальном времени непосредственно из молока, которые обладают целым рядом преимуществ по сравнению с обычным посевом культур, к которым относятся скорость, автоматизированная интерпретация результатов и повышенная чувствительность. Однако при использовании этого метода исследования необходимо учитывать, что помимо живых бактерий молоко содержит большое количество мертвых бактерий и несвязанные бактериальные ДНК. К сожалению, в настоящее время по-прежнему требуется бактериальный посев для рутинной диагностики мастита.

Острый мастит

Золотистый стафилококк (*S. aureus*) является основным этиологическим агентом острого мастита [9–11]. Попадая в молочную железу, он может размножаться и выделять токсины, которые приводят к сильному воспалению ткани молочных желез, и, как следствие, при этом обычно появляются выраженные местные симптомы: покраснение груди, высокая температура, боль (рис. 2А). Так как в молочной железе усилен кровоток в течение всего периода лактации, токсины быстро всасываются и попадают в кровь, вызывая активацию продукции цитокинов в организме хозяина, что в конечном итоге способствует появлению системных гриппоподобных симптомов: повышению

Рисунок 1. Схематическое представление процесса дисбиоза, ведущего к маститу у женщин



температуры, появлению болей в мышцах и суставах, общему физическому дискомфорту (рис. 2А). Учитывая наличие типичных местных и системных признаков, свидетельствующих о развитии острого мастита, диагноз его, как правило, устанавливается своевременно и правильно.

Подострый и субклинический мастит

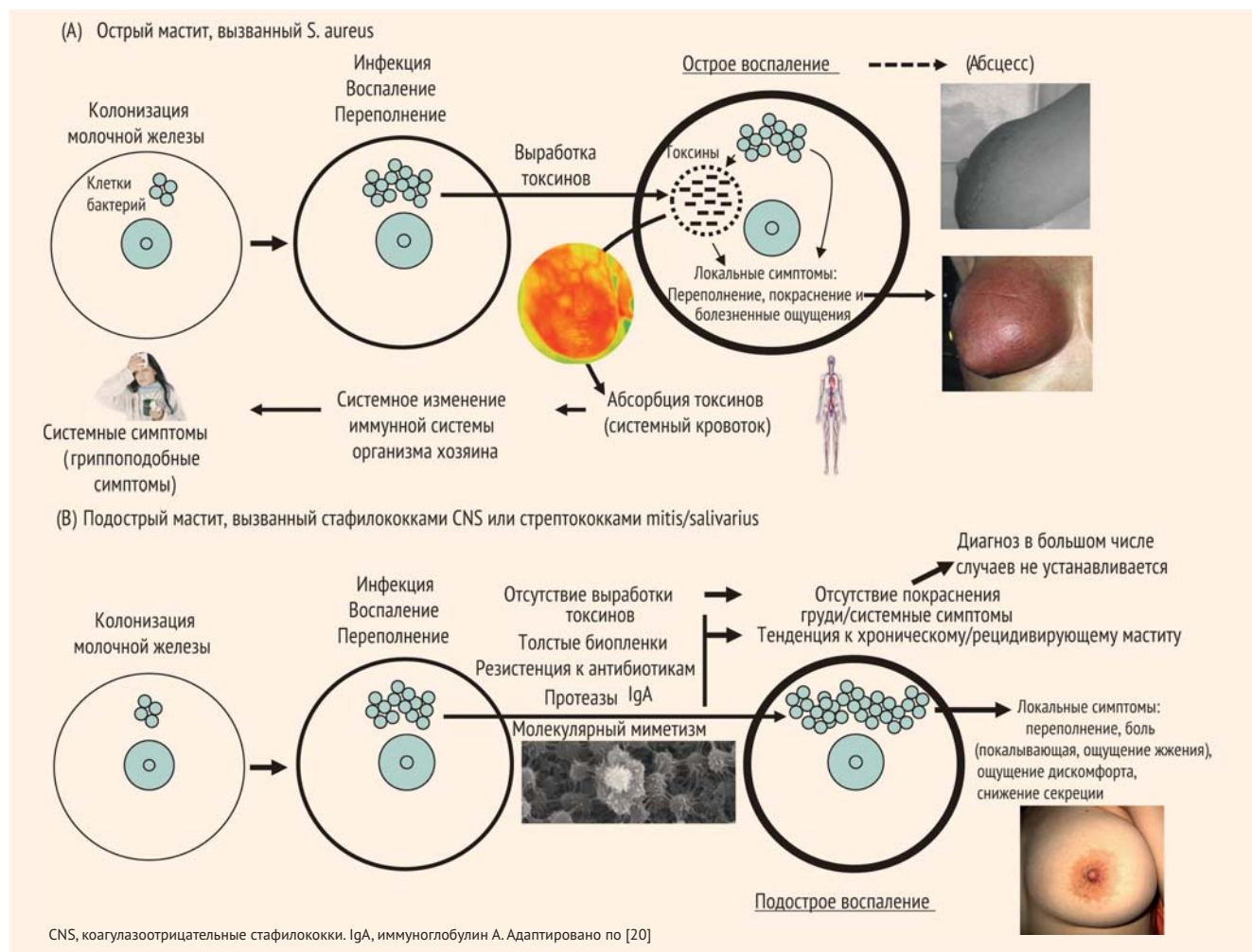
Коагулазонегативные стафилококки (CNS) и стрептококки *mitis* и *salivarius* являются обычными обитателями экосистемы молочных желез во время лактации. В физиологических условиях они образуют тонкие биопленки на эпителии молочных протоков, обеспечивая нормальный поток молока (рис. 2В). Давление молока во время его выброса выносит относительно небольшое число бактерий, которые впоследствии передаются младенцу (рис. 2В). Избыточному росту таких бактерий, ведущих к развитию подострого или субклинического мастита, могут способствовать различные факторы. Поскольку CNS и стрептококки *mitis/salivarius* не производят токсины, провоцирующие развитие острого мастита, гриппоподобных симптомов при данной форме мастита не наблюдается, местные симптомы в грудной железе, как правило, мягче, отсутствует покраснение груди. Однако в этих условиях микробы могут формировать толстые биопленки внутри протоков с раз-

витием воспаления в эпителии грудной железы. При прохождении молока через суженные протоки увеличение давления грудного молока на воспаленный эпителий молочных ходов приводит к характерной боли, похожей на покалывание иглы и жжение. Бактериальные биопленки могут заполнить некоторые протоки, затрудняя или блокируя поток молока и приводя к огрубению груди (рис. 2В).

К сожалению, в тех немногих случаях, когда при данной ситуации проводится бактериальный посев грудного молока, CNS обычно рассматривается как условно-патогенные или сапрофитные бактерии вне зависимости от их концентрации. Если наблюдается высокая концентрация (>до 3 log10 КОЕ/мл) CNS или стрептококков в молоке, а, например, золотистый стафилококк не обнаруживается, заболевание ошибочно диагностируют как неинфекционный мастит. Это приводит к тому, что подострый и субклинический мастит во многом недооцениваются несмотря на то, что являются наиболее частыми причинами раннего нежелательного отлучения от груди [2, 3].

Среди CNS *S. epidermidis* является видом, который в большинстве случаев вызывает лактационный мастит у женщин [6, 12–15]. Как правило, этот микроорганизм является условно-патогенным обитателем здоровой кожи

Рисунок 2. Схематическое представление этиопатогенеза острого (А) и подострого (В) мастита



и слизистых покровов человека, а также общим нозокомиальным патогеном. При определенных условиях *S. epidermidis* может превращаться в патоген. Хотя CNS не являются в той же мере патогенными, что и *S. aureus*, и инфекция остается в основном в подострой или субклинической стадии, они могут приводить к увеличению в молоке числа соматических клеток (КСК), повреждению тканей и снижению качества и секреции молока.

Мастит могут вызывать некоторые виды семейства *Micrococcaceae*, которые тесно связаны с таксономической точки зрения с семейством *Staphylococcaceae*. Они включают в себя *Rothiadentocariosa*, *Rothiamucilaginoso*, *Kocuriarosea* и *Kocuriakristinae*, часто присутствующие при оппортунистических инфекциях человека. В последние годы таксономические перестройки, затрагивающие эти семейства, могут отвечать за идентификацию изолятов, принадлежащих к таким видам.

Стрептококки группы В, *Streptococcus uberis* или *Streptococcus dysgalactiae* являются частыми возбудителями мастита у крупного рогатого скота, но редко вызывают мастит у людей в отличие от наиболее распространенных видов стрептококков, которые часто поражают людей, включают *Streptococcus mitis*, *Salivarius Streptococcus* и родственные виды [2, 16]. Важно отметить, что в последние годы было описано множество новых видов стрептококков и близкородственных родов, следовательно, последствия стрептококков для развития мастита должны быть тщательно перепроверены.

Гранулематозный мастит

Некоторые коринебактерии, в т. ч. *Corynebacterium kroppenstedtii*, *Corynebacterium amycolatum* и *Corynebacterium tuberculoostearicum*, являются возбудителями гранулематозного очагового мастита – хронического воспалительного заболевания, этиология которого ранее считалась невыясненной [17]. У пациентов, как правило, имеется увеличенное, умеренно мягкое образование в груди, которое иногда связано с местным воспалением, болезненностью, но оно может стать хроническим и спровоцировать появление обезображивающих последствий для груди. Коринебактерии могут образовывать гранулематозные структуры глубоко в ткани молочной железы. Ранее их необоснованно исключали из списка возбудителей мастита [18, 19].

В настоящее время *C. kroppenstedtii* считается основным возбудителем гранулематозного мастита. Это липофильный вид бактерий, что обеспечивает плотное соединение с жировыми шариками, предоставляя легкий доступ к обильным источникам жирных кислот. Поэтому неудивительно, что гистологические препараты всегда показывают бактериальные клетки в центральной липид-содержащей вакуоли [17].

ФАКТОРЫ, ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИЕ К РАЗВИТИЮ МАСТИТА

Состояние молочной железы зависит от здоровья женщины и микробиоты молока, содержащей микроорганизмы, начиная от симбионтов или пробиотиков для патобионтов или потенциально инфекционных возбу-

дителей. Таким образом, есть много внутренних особенностей организма, а также микробиологических и медицинских факторов, которые могут играть важную роль в развитии мастита [5] (рис. 3).

Внутренние факторы организма

Чтобы ответить на вопрос, какие существуют механизмы, способствующие предотвращению развития мастита, необходимо понимание различий между организмами хозяев. Изменение характера питания, ношение плотно прилегающего бюстгалтера, рост приема антибиотиков во время беременности могли усугубить эту проблему для людей. Несколько лет назад было сообщено о первом случае гранулематозного мастита, вызванного инфекцией *C. kroppenstedtii*, связанного с однонуклеотидным полиморфизмом (SNP) в гене NOD2 (SNP13 (Leu1007fsinsC)) [19]. Такие однонуклеотидные полиморфизмы привели к существенному нарушению нейтрофильной реакции на агонисты Nod2.

Кроме того, было высказано предположение, что некоторые стафилококковые и стрептококковые штаммы могут использовать механизмы молекулярного миметизма с участием хозяин-специфических антигенов лейкоцитов человека (HLA), чтобы избежать реакции иммунной системы. Сигнализация толл-подобных рецепторов (TLR) 2 (TLR2) играет ключевую роль при стафилококковых инфекциях из-за взаимодействия этого рецептора и мажоритарных компонентов (LTA и PGN) для клеточной стенки стафилококка. Было замечено, что после сигнализации TLR2 *S. aureus* подавляет реакции IL-2 Т-клеток посредством модуляции HLR-DA, кластера дифференцировки 86 (CD86 или B7.2) и лиганда 1 (PD-L1) запрограммированной смерти белка.

Различия в селектине, антигенах Льюиса и генные детерминанты олигосахаридов грудного молока (НМО) хозяина также могут стать причиной предрасположенности или защиты от мастита за счет изменения активации нейтрофилов и выработки активных форм кислорода. В связи с этим молекулы НМО, присутствующие в грудном молоке, способны модулировать микробиоту у грудных детей. Таким образом, можно предположить, что НМО также способны модулировать бактериальные сообщества в молочной железе. Интересно, что на основе секреции и систем групп крови Льюиса было выделено четыре различные группы грудного молока. В то время как молоко «секретирующей» женщины насыщено 2'фукозиллактозой и другими α1-2-фукозилированными НМО, «несекретирующие» женщины не имеют функционального FUT2-фермента, в результате чего их молоко не содержит α1-2-фукозилированных НМО. Интересно, что некоторые штаммы стафилококков, основных возбудителей мастита, связываются с 2'фукозиллактозой. Поэтому вполне возможно, что предрасположенность к маститу определяется не только бактериальным составом грудного молока, но и группой крови и соответствующим типом НМО в молоке.

Грудное молоко содержит широкий спектр других биологически активных веществ, и более высокая или низкая экспрессия генов, ответственных за их биосинтез, может быть связана с более высоким или низким риском развития мастита.

Микробные факторы

Экосистема млекопитающих восприимчива ко многим микроорганизмам, включая бактериальные группы, которые могут быть потенциальными возбудителями мастита. К сожалению, точные причинно-следственные связи, приведшие к переходу от колонизации до инфекции, еще плохо определены в исследованиях *in vivo*. Состав микробиома молока зависит от организма хозяина [11, 20]. Этот состав может стать важным фактором, который определяет, будет ли женщина страдать, или же будет защищена от мастита. Способность к колонизации и, в конце концов, к инфицированию хозяина зависит не только от каждого вида бактерий, но и от каждого штамма в пределах одного вида. Она включает экспрессию факторов вирулентности, устойчивости к противомикробным препаратам, формирование биопленок и наличие других механизмов, которые позволяют предотвратить иммунную реакцию организма хозяина.

На уровне видов в молочной железе наблюдаются патоген-специфические местные транскрипционные нарушения [10].

Известно, что условно-патогенные микроорганизмы могут стать патогенными. Например, *S. epidermidis* является одним из наиболее известных и хорошо изученных микроорганизмов, вызывающих наибольшее количество инфекций. Интересным фактом является то, что лактирующие молочные железы содержат необычайно сложную сеть протоков во время лактации, которая обеспечивает

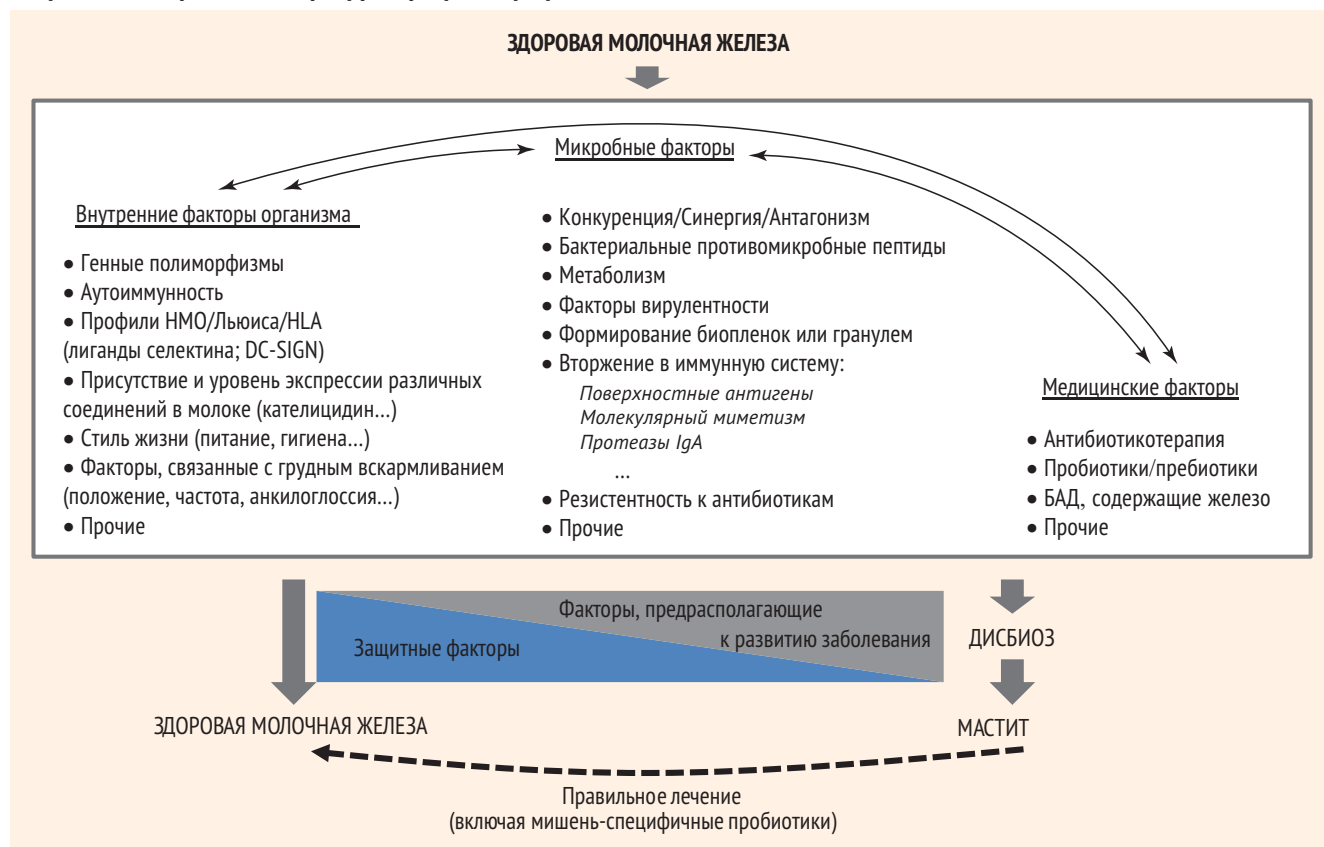
отличную физическую поддержку для этого микроорганизма (рис. 4). Кроме того, метаболизм лактозы и галактозы является высокоэффективным через D-тагатаза-6-фосфатный путь. Наконец, эта бактерия легко метаболизирует олигосахариды грудного молока человека.

Биопленки являются многоклеточными, прикрепляющимися к поверхности агрегациями микроорганизмов (рис. 4). Например, большинство биопленок *S. epidermidis*, связанных с заболеваниями, зависят от экспрессии межклеточного адгезина полисахаридов (PIA). В этом контексте сравнение некоторых свойств 200 штаммов *S. epidermidis*, выделенных от женщин с маститом, со 105 штаммами, выделенными из молока здоровых женщин, показали, что количество штаммов, которые содержали гены, связанные с биопленкой, и проявляли устойчивость к оксациллину, эритромицину, клиндамицину и мупироцину, было значительно выше среди штаммов, выделенных из молока женщин с маститом [14]. Авторы предположили, что устойчивость к различным антибиотикам и высокая способность к образованию биопленок, выявленная среди клинических штаммов, объяснима хроническим и рецидивирующим характером этого инфекционного заболевания.

Медицинские факторы

Есть два распространенных фактора: антибиотикотерапия и использование железа в конце беременности или в период лактации, которые могут оказать существенное влияние на микробиом грудной железы/молока. При

Рисунок 3. Несколько взаимосвязанных внутренних факторов организма, микробных и медицинских факторов могут играть защитную или стимулирующую роль при развитии мастита



оценке соотношения пользы и риска оба фактора могут потребоваться для предотвращения или лечения различных патологий, однако их использования следует избегать, если медицинских показаний нет.

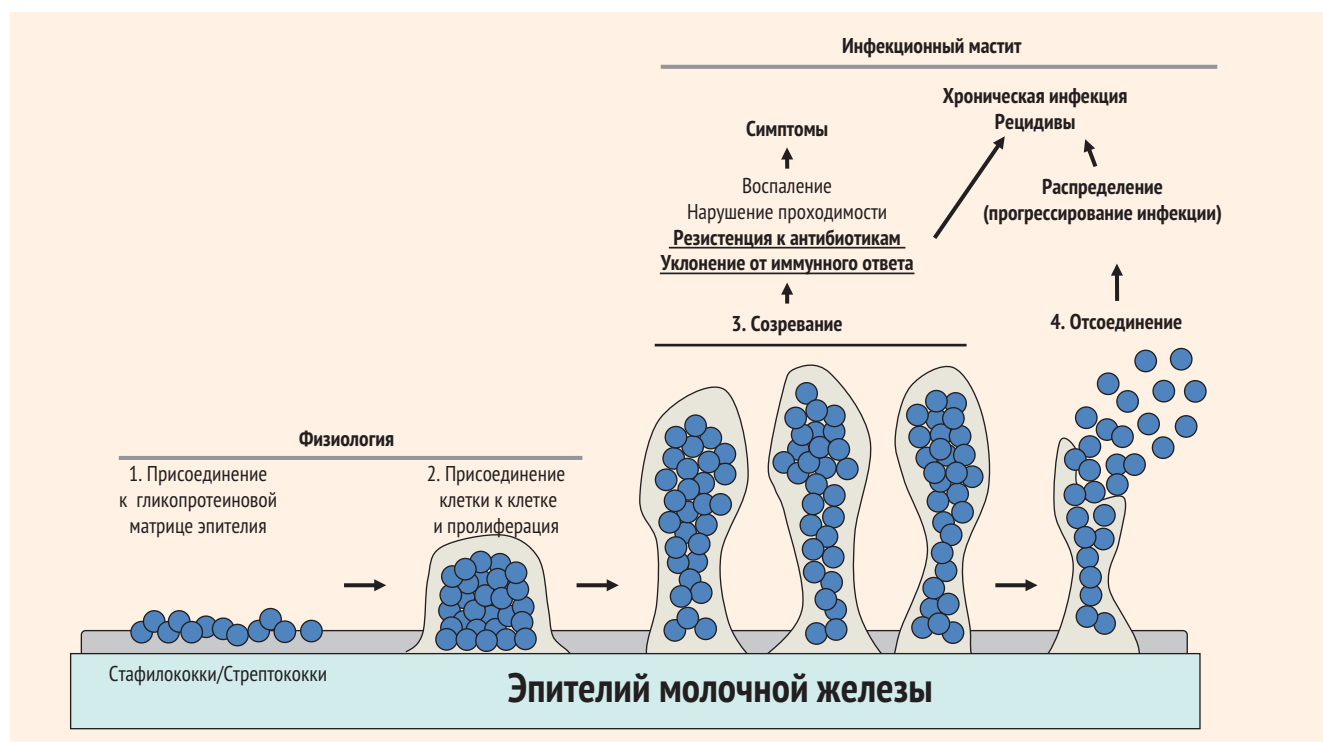
Антибиотикотерапия во время родов, часто связанная с кесаревым сечением, преждевременным или затяжным излитием околоплодных вод или профилактикой инфекций, вызываемых стрептококками группы Б (GBS) во время родов, стала мощным фактором риска для развития мастита из-за отбора устойчивых к антибиотикам бактерий в среде молочной железы и ликвидации возможных природных конкурентов [2, 3]. Устойчивость к антибиотикам из-за механизмов, связанных и не связанных с формированием биопленок, является достаточно распространенной характеристикой среди возбудителей мастита [2].

В недавно проведенном исследовании оценивалось влияние различных факторов на обнаружение лактобацилл и бифидобактериальных ДНК методом ПЦР [21]. Фактором, который оказал наибольшее влияние на присутствие лактобацилл или бифидобактерий, стала антибиотикотерапия матери во время беременности или грудного вскармливания, а именно: обнаружение ДНК лактобацилл или бифидобактерий в пробах молока было существенно ниже у тех женщин, которые проходили антибиотикотерапию в такие периоды. Лактобактерии также реже обнаруживались в молоке женщин, которые подверглись операции кесарева сечения, вероятно, из-за антибиотикотерапии, назначенной в послеоперационный период.

Широко известно, что антибиотики являются причиной дисбиоза микробиоты кишечника человека и приводят к развитию антибиотик-ассоциированной диареи,

гастроэнтерита, инфекций мочеполовой сферы и полости рта. Взаимодействие «хозяин – микробиота» динамично, и изменение микрофлоры вследствие лечения антибиотиками может привести к нарушению регуляции иммунного гомеостаза и повышенной восприимчивости к инфекционным, аллергическим и воспалительным заболеваниям. В последние годы становится очевидно, что антибиотикотерапия во время беременности, родов или кормления грудью изменяет материнскую микробиоту (кишечника, влагалища, молочных желез), что может иметь негативные последствия для здоровья ребенка. Снижение в молоке количества лактобактерий и бифидобактерий может иметь негативные последствия для грудных детей, поскольку они играют полезную роль в поддержании здоровья ребенка. Некоторые исследования показали, что дети с задержкой колонизации или уменьшением числа этих бактерий могут быть более восприимчивыми к различным заболеваниям желудочно-кишечного тракта и аллергическим состояниям. В последнее время комплексный анализ фекальной микробиоты у младенцев с кишечными коликами по сравнению с контрольной группой младенцев показал, что содержание бифидо- и лактобактерий было значительно снижено у младенцев, страдавших от колик. В ряде исследований было показано, что частота колик у детей уменьшалась на фоне приема штамма *Lactobacillus*, полученного из грудного молока. Наконец, потеря лактобактерий и бифидобактерий в молоке на фоне антибактериальной терапии может оказать негативное воздействие на здоровье молочной железы из-за разрастания колоний возбудителей мастита [4].

Рисунок 4. Стадии формирования биопленки внутри протоков молочной железы, приводящие к маститу



Назначение препаратов железа стало обычной практикой во время беременности и лактации, даже для женщин, у которых гематологические показатели, связанные с содержанием железа, находятся в пределах физиологических значений, и, следовательно, добавки с железом не нужны. Уникальный окислительно-восстановительный потенциал железа позволяет ему участвовать в различных биохимических реакциях. Железо является жизненно важным элементом для роста и распространения болезнетворных бактерий. Бактериальные патогены могут поглощать железо в период течения инфекции. Например, железо способствует росту *S. aureus*, это является обязательным условием для колонизации, распространения и последующего патогенеза заболевания, вызванного этим микроорганизмом [22]. Аналогично способность *S. epidermidis* выдерживать высокую бактерицидную активность крови человека имеет решающее значение для системного распространения, в т. ч. колонизации молочной железы в конце беременности и в период лактации, периоды, когда васкуляризация очень высока. Исследование транскриптома биопленок *S. epidermidis* при контакте с человеческой кровью показало повышение транскрипции генов, участвующих в биосинтезе и метаболизме аминокислот, низкомолекулярных соединений, карбоновых и органических кислот и клеточных кетонов. Однако одним из самых ярких изменений, которое наблюдалось через 4 часа после воздействия *S. epidermidis* на кровь человека, была повышенная экспрессия генов, участвующих в утилизации железа. Этот факт свидетельствует о том, что приобретение железа является важным для выживания *S. epidermidis* в крови человека. Поэтому потребление железа в конце беременности и в период кормления грудью может способствовать селективному росту стафилококков в грудной железе, существенно увеличивая риск мастита. Таким образом, препараты железа следует назначать только тогда, когда это действительно требуется.

МАСТИТ: МИШЕНЬ ДЛЯ ПРОБИОТИКОВ?

Пробиотические бактерии, выделенные из грудного молока, являются весьма полезными микроорганизмами, поскольку безопасны для длительного приема особо чувствительной группой населения (новорожденные, младенцы). Среди бактерий, выделенных из грудного молока, такие виды, как *L. salivarius*, *L. reuteri*, *L. plantarum*, *L. paraplantarum*, *L. gasseri*, *L. fermentum* и *B. Breve*, имеют статус безопасности, предоставленный Европейским агентством по безопасности продуктов питания (EFSA). В отличие от других бактерий штаммы грудного молока человека уникальным образом приспосабливаются к выживанию в пищеварительном тракте человека и взаимодействию в симбиозе с организмом с момента рождения [23].

Как говорилось ранее, полирезистентность к антибиотикам вместе с формированием биопленок и механизмами уклонения от иммунного ответа хозяина является общей чертой стафилококков, участвующих в развитии мастита. В этой связи разработка новых стратегий лечения мастита, основанных на пробиотиках грудного моло-

ка в качестве альтернативы или дополнения к антибиотикотерапии, особенно привлекательна [5].

С этой целью наша исследовательская группа приняла руководящие принципы рабочих групп ФАО/ВОЗ по оценке здоровья и безопасности пробиотиков в пищевых продуктах, чтобы выбрать штаммы лактобактерий в грудном молоке с возможностью лечения мастита. Параллельно с проведением исследований безопасности (в т. ч. отсутствие трансмиссивных генов резистентности к антибиотикам, вредные метаболические процессы, исследования острой токсичности и токсичности повторной дозы на животных, неблагоприятное воздействие на основании анализов человека) штаммы были отобраны на основе специфических свойств, необходимых для успеха в лечении мастита после перорального введения. Среди них: высокий уровень выживаемости во время транзита через желудочно-кишечный тракт, специфические взаимодействия с дендритными клетками, способность к колонизации молочной железы, механизмы конкурентного вытеснения стафилококков и стрептококков, вызывающих мастит.

Изначально в рамках пилотного проекта был определен потенциал *L. salivarius* CECT 5713 и *L. gasseri* CECT 5714, двух штаммов, выделенных из молока, для лечения стафилококкового мастита [13]. В исследовании 20 женщин со стафилококковым маститом были случайным образом разделены на две группы: принимавшие пробиотик, ежедневно получали внутрь $10 \log_{10}$ КОЕ *Lactobacillus salivarius* CECT5713 и такое же количество бактерии *Lactobacillus gasseri* CECT5714 в течение 4 недель, в группе плацебо участники исследования принимали только формообразующий компонент. В начале исследования средние показатели содержания стафилококков между группой пробиотиков и плацебо были одинаковыми (4,74 и 4,81 $\log_{10}$ КОЕ/мл соответственно), но лактобактерии не были выявлены. На 30-й день средний показатель стафилококков, рассчитанный для пробиотической группы (2,96, метод $\log_{10}$ КОЕ/мл), был значительно ниже, чем в группе плацебо (4,79, метод $\log_{10}$ КОЕ/мл). Гибридизация колонии и анализы градиентного электрофореза в пульсирующем поле показали, что *L. salivarius* CECT 5713 и *L. gasseri* CECT 5714 могут быть выделены из проб молока 6 из 10 женщин пробиотической группы. На 14-й день отсутствие клинических признаков мастита наблюдалось у женщин, отнесенных к этой группе, но они сохранялись на протяжении всего периода исследования в группе женщин, принимавших плацебо. Эти результаты показали, что *L. salivarius* CECT 5713 и *L. gasseri* CECT 5714 являются эффективной альтернативой для лечения лактационного мастита.

Позже эффективность *L. fermentum* CECT 5716 или *L. salivarius* CECT 5713, двух штаммов лактобактерий, выделенных из молока, при лечении лактационного мастита при пероральном приеме оценивалась и по сравнению с антибактериальной терапией [15]. В общей сложности 352 женщины с инфекционным маститом были по методу случайной выборки разделены на три группы. Женщины в группе А (n = 124) и В (n = 127) ежедневно принимали внутрь $9 \log_{10}$ КОЕ *L. fermentum* CECT 5716 или *L. sali-*

varius СЕСТ 5713 соответственно в течение 3 недель, в то время как женщины группы С ($n = 101$) проходили антибактериальную терапию, назначаемую в первичных медицинских центрах. В начале исследования среднее содержание стафилококков и/или стрептококков, рассчитанное в пробах молока женщин трех групп, было одинаковым ($4,35-4,47 \log_{10}$ КОЕ/мл), и лактобациллы не были обнаружены. На 21-й день среднее содержание стафилококков и/или стрептококков у участниц пробиотических групп ($2,61$ и $2,33 \log_{10}$ КОЕ/мл) было ниже, чем в контрольной группе ($3,28 \log_{10}$ КОЕ/мл). Терапия пробиотиками привела к значительному снижению ($1,7-2,1 \log_{10}$ КОЕ/мл) в молоке количества бактерий и к быстрому улучшению состояния пациенток. Окончательное содержание стафилококков и/или стрептококков составило приблизительно $2,5 \log_{10}$ КОЕ/мл, что является приемлемой бактериальной нагрузкой в молоке здоровых женщин. После лечения пробиотиками *L. fermentum* СЕСТ 5716 или *L. salivarius* СЕСТ 5713 выделялись из проб молока женщин пробиотических групп А и В соответственно. На основе содержания бактерий, выраженности болевого синдрома и развития клинических симптомов состояние женщин, участвовавших в любой из групп, принимавших пробиотики, улучшилось более существенно, чем состояние женщин, которые принимали антибиотики. Однако прием *L. salivarius* СЕСТ улучшил симптомы в течение 3–5 дней, а эффект *L. fermentum* СЕСТ 5716 был заметно медленнее. Кроме того, использование штаммов пробиотиков способствовало предотвращению побочных эффектов, часто связанных с лечением антибиотиками, у матери, таких как вагинальные инфекции и эпизоды рецидивирующего мастита. Метеоризм был единственным негативным действием, связанным с лечением пробиотиками, и отмечался у некоторого процента женщин, которые принимали *L. fermentum* СЕСТ 5716.

Недавно был проведен очередной клинический анализ, посвященный выявлению микробиологических, биохимических и/или иммунологических биомаркеров последствий приема антибиотиков [24]. Женщины с ($n = 23$) и без ($n = 8$) симптомов мастита принимали три суточные дозы (109 КОЕ) штамма *Lactobacillus salivarius* PS2 в течение 21 дня. Образцы молока, мочи и крови отбирались до и после приема пробиотика, проводилось обследование на широкий спектр микробиологических, биохимических и иммунологических показателей. В группе женщин с маститом прием *L. salivarius* PS2 привел к снижению в молоке бактерий, снижению лейкоцитов в крови и молоке и концентрации IL-8 в молоке, к увеличению показателей IgE, IgG3, EFT и IL-7, к изменению электролитного профиля молока и сокращению некоторых биомаркеров окислительного стресса. Такие биомаркеры будут полезны в будущих клинических исследованиях с участием большого числа пациентов. В этом исследовании описание метаболического профиля мочи кормящих женщин с маститом в начале приема пробиотика *L. salivarius* PS2 показало увеличение энергетического метаболизма (лактат, цитрат, формиат, ацетат, малонат) и снизило катаболизм аминокислот с разветвленной цепью (изока-

проат и изовалерат) по сравнению с состоянием после приема пробиотика [25]. Прием пробиотика привел к нормализации проницаемости молочной железы. Изменения в уровнях ацетата и 2-фенилпропионата после приема пробиотика свидетельствует об иммуномодулирующей роли, в то время как повышенный уровень малоната свидетельствует о важной антагонистической стратегии *L. salivarius* PS2, т. к. этот катаболит является известным репрессором из цикла трикарбоновых кислот (ЦТК), который может изменить метаболизм стафилококков и стрептококков и негативно влияет на их выживание, вирулентность и способность к образованию биопленки.

Совсем недавно также был исследован потенциал *L. salivarius* PS2 по предотвращению мастита при пероральном введении на последних сроках беременности для женщин, которые страдали от инфекционного мастита после, по крайней мере, предыдущей беременности [26]. В общей сложности было исследовано 108 беременных женщин, разделенных на две группы. Женщины в группе приема пробиотиков ($n = 55$) принимали внутрь ежедневно $9 \log_{10}$ -колониеобразующих единиц *L. salivarius* PS2 с приблизительно 30-й недели беременности до родоразрешения, в то время как женщины в контрольной группе ($n = 53$) получали плацебо. Возникновение мастита оценивалось в течение первых 3 месяцев после родов. В целом 44 из 108 женщин (59,26%) страдали от мастита; однако процент женщин, страдающих от мастита в пробиотической группе (25,45%, $n = 14$), был значительно ниже, чем в контрольной группе (56,60%, $n = 30$). При возникновении мастита содержание бактерий в молоке в пробиотических группах было значительно ниже, чем в группе, принимавшей плацебо. В качестве вывода можно сказать, что пероральный прием *L. salivarius* PS2 в конце беременности – это эффективный метод для предотвращения инфекционного мастита у восприимчивой популяции.

Важно отметить, что эффективность лактобацилл молока при мастите является штамм-специфической, т. к. только несколько видов лактобацилл, выявленных в нашей лаборатории, показали, что обладают такой способностью (неопубликованные данные). Могут иметься различные механизмы, с помощью которых некоторые штаммы лактобактерий способны контролировать и даже подавлять возбудителей мастита в молочной железе, в т. ч. конкурентное вытеснение рецепторов или питательных веществ или выработка различных антимикробных веществ, в т. ч. бактериоцинов, органических кислот и перекиси водорода [27]. При пероральном применении штамм лактобактерий должен быть способен вызывать мощную реакцию от иммунной системы слизистых оболочек и/или колонизировать молочную железу для того, чтобы конкурировать с бактериями, вызывающими такое состояние. Последнее означает, что штаммы лактобактерий должны быть в состоянии достичь молочную железу при приеме внутрь, и, по сути, было высказано предположение, что живые бактерии, которые были выявлены в грудном молоке, могут попасть туда из кишечника матери через энтеромолочный путь, предполагающий сложное взаимодействие с иммунными клетками кишечника [20].

Предыдущие исследования показали, что пероральное введение штамма *Lactobacillus* женщинам во время беременности привело к колонизации ими кишечника и впоследствии кишечника грудных младенцев. К сожалению, роль молочных бактерий как потенциального источника штаммов не была изучена. В недавно проведенном исследовании штамм *L. reuteri* был выявлен в грудном молоке после перорального приема матерью. Поэтому не удивительно, что пероральное введение нескольких штаммов лактобактерий, выделенных из грудного молока и специально отобранных для лечения мастита, сказалось не только на переносе таких штаммов из кишечника в молочную железу и молоко, но и на значительном или полном улучшении состояния [13, 15]. Секвенирование генома этих штаммов предоставляет некоторые новые объяснения, которые позволяют понять взаимосвязь между фенотипическими свойствами и их молекулярной основой.

В настоящее время очевидно, что питание, обмен веществ, микробиологические, неврологические и иммунологические процессы, которые происходят в кишечнике, непосредственно сказываются на молочной железе и, как следствие, молоке в конце беременности и на протяжении лактации [20, 23]. Таким образом, действия с материнской микрофлорой кишечника с помощью пробиотических добавок могут повлиять на иммунный состав молочной железы и молока и быть еще одним механизмом, объясняющим действие, препятствующее развитию мастита. Было показано, что прием некоторых пробиотических штаммов, принадлежащих к разным видам, таких как *Lactobacillus rhamnosus* и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis*, на поздних сроках беременности и/или грудное вскармливание увеличивает IgA и уровни TGF-β2 в молоке [28, 29]. Увеличение уровней IgA может помочь ограничить доступ бактерий, вызывающих мастит, в эпителий молочной железы, а TGF-β2 является ключевым иммунорегуляторным фактором молочной железы, способствующим локальной выработке IgA и стимулирующим механизмы пероральной толерантности у младенцев.

CNS И *STREPTOCOCCUS VIRIDANS*: ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРОБИОТИКИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МАСТИТА?

Ранее стрептококкам и стафилококкам уделялось незначительное внимание при обсуждении их роли в отношении молочной железы человека, а также в самом начале колонизации кишечника младенца, несмотря на доминирующую роль бактерий в грудном молоке. Интересно, что обильное присутствие *S. epidermidis* в кишечнике ребенка является отличительной характеристикой кала младенцев на грудном вскармливании по сравнению с младенцами на искусственном вскармливании.

Действительно, стафилококки CNS и *mitis/salivarius*, находящиеся в молоке, могут быть особенно полезны для уменьшения приобретения нежелательных патогенов младенцами, подвергшимися воздействию среды в больницах. Предполагается, что *S. epidermidis* и другие стафилококки CNS могут иметь пробиотические функции за счет профилактики колонизации хозяина более серьезными патогенными микроорганизмами, такими как золотистый стафилококк (*S. aureus*). Дистанционные микроб-микробные отношения устанавливают по крайней мере один подвид *S. epidermidis* для подавления *S. aureus*, о чем свидетельствуют проведенные исследования *in vitro*. Предыдущее исследование показало, что коровы, инфицированные стрептококками CNS, были меньше подвержены развитию нового мастита после экспериментального заражения *S. aureus*.

В самом деле, некоторые штаммы *S. epidermidis*, которые препятствуют колонизации в естественных условиях *S. aureus*, были названы будущей стратегией по устранению таких патогенов с поверхности слизистых оболочек. Аналогичным образом было показано, что стрептококки группы *viridans* подавляют пероральную колонизацию метициллин-резистентного *S. aureus* у новорожденных высокой степени риска, подвергающихся воздействию среды в больницах. Кроме того, наличие стрептококков *viridans* является нормальным свойством кишечника младенца в отличие от атопического кишечника младенца.

medela 

ГРУДНОЕ МОЛОКО ДЛЯ КАЖДОГО

Молокоотсосы для лечебных учреждений

Естественное грудное вскармливание возможно не всегда. Младенцы, неспособные сосать грудь, особенно нуждаются в грудном молоке, однако им требуется дополнительная помощь. Молокоотсос Symphony®, разработанный специально для клиник, имитирует младенческий механизм сосания, что позволяет сцедить больше молока за меньшее время, причем, несмотря на сложное техническое устройство, Symphony® использует простое интуитивное управление. С ним не придется изучать инструкции — лучше потратить это время на своих пациентов.



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

www.medela.ru

Р Е К Л А М А

Поэтому некоторые стафилококковые и стрептококковые штаммы, присутствующие в грудном молоке, могут сыграть важную эмпирическую пробиотическую роль для молочной железы и для грудного вскармливания младенцев.

Очевидно, потенциальный пробиотический подход к CNS должен учитывать, что стафилококки CNS обеспечивают функцию резервуара для передачи генетических элементов для усиления эффективности в отношении патогенов и антибиотикорезистентности *S. aureus* и, следовательно, играют важную роль в болезнях человека и животных. Как следствие, при отборе потенциально пробиотических CNS следует соблюдать особенно строгие критерии безопасности, в т. ч. отсутствие механизмов обмена генетической информацией с другими бактериями.

ВЫВОДЫ

Состав микробиоты грудного молока оказывает влияние не только на ребенка, но и на здоровье молочных желез кормящей женщины. Дисбиоз грудной железы может привести к развитию острого, подострого или субклинического мастита. Последние два часто недооцени-

вают, редко диагностируют, при этом данное состояние является первой медицинской причиной для прекращения грудного вскармливания младенца. Поскольку грудное вскармливание имеет как краткосрочные, так и долгосрочные преимущества для пары «мать – ребенок», лактационный мастит должен рассматриваться как актуальная проблема общественного здравоохранения. Очевидно, что многие внутренние факторы организма, микробиологические, медицинские и экологические факторы могут предрасполагать к развитию или обеспечить защиту против развития мастита. Уточнение этих факторов можно использовать для разработки новых средств профилактики развития мастита. Штаммы лактобактерий, выделенные из молока здоровых женщин и специально выделенные с целью изучения мастита, показали высокую эффективность в качестве пероральных пробиотиков для профилактики и лечения такого состояния. В настоящее время ведется работа по выяснению местных и системных механизмов, ответственных за такой эффект, путем сочетания микробиологических и иммунологических анализов с использованием новых современных подходов.



ЛИТЕРАТУРА

- Lawrence RA, Lawrence RM. Breastfeeding. a guide for the medical profession. 7th ed., Saunders, Philadelphia. 2010.
- Delgado S, Arroyo R, Jiménez E, Fernández L, Rodríguez JM. Infectious mastitis during lactation: an underrated condition (I). *ActaPediátrica Española*, 2009a, 67: 77-84.
- Jiménez E, Delgado S, Arroyo R, Fernández L, Rodríguez JM. Infectious mastitis during lactation: an underrated condition (II). *ActaPediátrica Española*, 2009, 67: 125-132.
- Contreras GA, Rodríguez JM. Mastitis: comparative etiology and epidemiology. *Journal of the Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 2011, 16: 339-356.
- Fernández L, Arroyo R, Espinosa I, Marín M, Jiménez E, Rodríguez JM. Probiotics for human lactational mastitis. *Beneficial Microbes*, 2014, 5: 169-183.
- Delgado S, Arroyo R, Martín R, Rodríguez JM. PCR-DGGE assessment of the bacterial diversity of breast milk in women with lactational infectious mastitis. *BMC Infectious Diseases*, 2008, 8: 51.
- Arroyo R, Mediano P, Martín V, Jiménez E, Delgado S, Fernández L, Marín M, Rodríguez JM. Etiological diagnosis of infectious mastitis: proposal of a protocol for the culture of human milk samples. *ActaPediátrica Española*, 2011, 69: 276-281.
- Marín ML, Arroyo R, Jiménez E, Gómez A, Fernández L, Rodríguez JM. Cold storage of human milk: effect on its bacterial composition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2009, 49: 343-348.
- Reddy P, Qi C, Zembower T, Noskin GA, Bolon M. Postpartum mastitis and community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Emerging Infectious Diseases*, 2007, 13: 298-301.
- Delgado S, García P, Fernández L, Jiménez E, Rodríguez JM. Characterization of *Staphylococcus aureus* strains involved in human and bovine mastitis. *FEMS Immunological and Medical Microbiology*, 2011, 62: 225-235.
- Jiménez E, de Andrés J, Manrique M, Pareja-Tobes P, Tobes R, Martínez-Blanch JF, Codoñer FM, Ramón D, Fernández L, Rodríguez JM. Metagenomic analysis of milk of healthy and mastitis-suffering women. *Journal of Human Lactation*, 2015, 31: 406-415.
- Thomsen AC, Mogensen S, Love Jensen F. Experimental mastitis in mice induced by coagulase-negative staphylococci isolated from cases of mastitis in nursing women. *ActaObstetrica et GynecologicaScandinavica*, 1985, 64: 163-166.
- Jiménez E, Fernández L, Maldonado A, Martín R, Olivares M, Xaus J, Rodríguez JM. Oral administration of *Lactobacillus* strains isolated from breast milk as an alternative for the treatment of infectious mastitis during lactation. *Applied and Environmental Microbiology*, 2008a, 74: 4650-4655.
- Delgado S, Arroyo R, Jiménez E, Marín ML, del Campo R, Fernández L, Rodríguez JM. *Staphylococcus epidermidis* strains isolated from breast milk of women suffering infectious mastitis: potential virulence traits and resistance to antibiotics. *BMC Microbiology*, 2009b, 9: 82.
- Arroyo R, Martín V, Maldonado A, Jiménez E, Fernández L, Rodríguez JM. Treatment of infectious mastitis during lactation: antibiotics versus oral administration of *Lactobacilli* isolated from breast milk. *Clinical Infectious Diseases*, 2010, 50: 1551-1558.
- Martín V, Mediano P, Del Campo R, Rodríguez JM, Marín M. Streptococcal diversity of human milk and comparison of different methods for the taxonomic identification of streptococci. *Journal of Human Lactation*, DOI: 10.1177/0890334415597901.
- Renshaw AA, Derhagopian RP, Gould EW. Cystic neutrophilic granulomatous mastitis: an underappreciated pattern strongly associated with gram-positive bacilli. *American Journal of Clinical Pathology*, 2011, 136: 424-427.
- Pavious S, Musaad S, Roberts S, Taylor G, Taylor S, Shore K, Lang S, Holland D. *Corynebacterium* species isolated from patients with mastitis. *Clinical Infectious Diseases*, 2002, 35: 1434-1440.
- Bercot B, Kannengiesser C, Oudin C, Grandchamp B, Pors MSL, Mouly S, Elbim C. First description of NOD2 variant associated with defective neutrophil responses in a woman with granulomatous mastitis related to corynebacteria. *Journal of Clinical Microbiology*, 2009, 47: 3034-3037.
- Fernández L, Langa S, Martín V, Maldonado A, Jiménez E, Martín R, Rodríguez JM. The human milk microbiota: origin and potential roles in health and disease. *Pharmacological Research*, 2013, 69: 1-10.
- Soto A, Martín V, Jiménez E, Mader I, Rodríguez JM, Fernández L. *Lactobacilli* and bifidobacteria in human breast milk: influence of antibiotherapy and other host and clinical factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*.
- Hammer ND, Skaar EP. A battle for iron: host sequestration and *Staphylococcus aureus* acquisition. *Microbes and Infection*, 2012, 14: 217-227.
- Jeurink PV, van Bergenhenegouwen J, Jiménez E, Knippels LM, Fernandez L, Garssen J, Knol J, Rodríguez JM, Martín R. Human milk: a source of more life than we imagine. *Beneficial Microbes*, 2013, 4: 17-30.
- Espinosa-Martos I, Jiménez E, de Andrés J, Rodríguez-Alcalá LM, Tavárez S, Manzano S, Fernández L, Alonso E, Fontecha J, Rodríguez JM. Searching for milk and blood biomarkers associated to the clinical efficacy of a probiotic for the treatment of infectious mastitis. *Beneficial Microbes*, 2015, 7: 305-318.
- Vázquez-Fresno R, Llorach R, Marín J, Tulipani S, García-Aloy M, Espinosa-Martos I, Jiménez E, Rodríguez JM, Andres-Lacueva C. Urinary metabolomic fingerprinting after consumption of a probiotic strain in women with mastitis. *Pharmacology Research*, 2014, 87: 160-165.
- Fernández L, Cárdenas N, Arroyo R, Manzano S, Jiménez E, Martín V, Rodríguez JM. Prevention of infectious mastitis by oral administration of *Lactobacillus salivarius* PS2 during late pregnancy. *Clinical Infectious Disease*, 2016, 62: 568-73.
- Martín R, Olivares M, Marín ML, Fernández L, Xaus J, Rodríguez JM. Probiotic potential of 3 *Lactobacilli* strains isolated from breast milk. *Journal of Human Lactation*, 2005, 21: 8-17.
- Prescott SL, Wickens K, Westcott L, Jung W, Currie H, Black PN, Stanley TV, Mitchell EA, Fitzharris P, Siebers R, Wu L, Crane J. Probiotic Study Group. Supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* or *Bifidobacterium lactis* probiotics in pregnancy increases cord blood interferon-gamma and breast milk transforming growth factor-beta and immunoglobulin A detection. *Clinical and Experimental Allergy*, 2008, 38: 1606-1614.
- Nikniaz L, Ostadrahimi A, Mahdavi R, Hejazi MA, HosseiniSalekdeh G. Effects of synbiotic supplementation on breast milk levels of IgA, TGF-β1, and TGF-β2. *Journal of Human Lactation*, 2013, 29: 591-596.

РОЛЬ ЭМОЛЕНТОВ

В ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ

Атопический дерматит (АтД) является наиболее распространенным воспалительным заболеванием кожи в детском возрасте. В практическом здравоохранении основным механизмом развития АтД является пищевая аллергия у детей. Однако, как показали современные исследования, значительное место в патогенезе АтД занимает нарушение строения элементов кожного барьера, что способствует ксерозу кожи и повышению проницаемости его для аллергенов. Соответственно, терапия АтД должна быть направлена не только на купирование аллергических реакций, но и на восстановление и поддержание целостности кожного барьера. Основная роль в этом отводится использованию средств, восстанавливающих липидный состав эпидермиса, – эмолентам. Среди данной группы средств можно отметить крем-эмульсию Stelatopia, эффективность которой установлена в ходе клинических исследований при лечении АтД у детей.

Ключевые слова: атопический дерматит, кожный барьер, эмоленты, Stelatopia.

S.V. ZAYTSEVA, PhD in Medicine, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov
THE ROLE OF EMOLLIENTS IN PATHOGENETIC THERAPY OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN

Atopic dermatitis (AtD) is the most common inflammatory skin disease in childhood. In practical healthcare, the basic mechanism for the development of AtD in children is food allergy. However, recent studies demonstrate that disruptions of the skin barrier structure play a relevant role in the pathogenesis of AtD, contributing to xeroderma and increased skin permeability to allergens. Accordingly, AtD therapy should be targeted not only at relief of allergic reactions but also at restoration and maintenance of the skin barrier integrity. The key role here belongs to agents that restore epidermal lipid content – emollients. Among representatives of the group of treatments, the effectiveness of Stelatopia moisturizing emulsion for the treatment of atopic dermatitis in children was confirmed by clinical trials.

Keywords: atopic dermatitis, skin barrier, emollients, Stelatopia.

Атопический дерматит (АтД) является наиболее распространенным воспалительным заболеванием кожи. В типичных случаях первые симптомы АтД появляются в раннем детском возрасте и продолжают у взрослых, что значительно нарушает качество жизни больного и членов его семьи. По данным международных исследований, АтД встречается у 4–7% взрослого населения [13]. В педиатрической практике по результатам стандартизированного эпидемиологического исследования ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood – Международное исследование астмы и аллергии у детей) в некоторых регионах Российской Федерации распространенность симптомов АтД у детей увеличивается до 15,5% [6].

За последнее десятилетие патогенез АтД был существенно пересмотрен. Многочисленными исследованиями была доказана роль генетического фактора в формировании АтД. Так, установлено, что АтД развивается у 82% детей, если оба родителя страдают аллергией, преимущественно на первом году жизни ребенка; у 59% – если только один из родителей имеет АтД, а другой имеет аллергическую патологию дыхательных путей, у 56% – если только один родитель страдает аллергией, у 42% – если родственники первой линии имеют симптомы АтД [6]. Эти данные подтверждают сформулированные в последние десятилетия две конкурирующие патогенетические гипотезы. Согласно одной из них, основное значение в патогенезе АтД уделяется дефекту иммунной системы, который определяет повышенную чувствительность

организма к аллергенам, формирование аллергических реакций, в частности аллергического воспаления кожи [10, 14, 16]. С позиции другой гипотезы, АтД представляется как заболевание, обусловленное генетическим дефектом кожного барьера [4–6, 10, 16].

Попытаемся оценить практическую значимость этих гипотез при АтД. Итак, в основе первой гипотезы патогенеза АтД лежит генетически обусловленное иммунозависимое воспаление кожи, чаще связанное с активацией клеток Т-лимфоцитов – хелперов второго типа (Th2). Результатом данной активации является сенсibilизация ребенка к аллергенам, которая клинически реализуется аллергическим воспалением кожи. Это воспаление сопровождается повышением чувствительности кожи к внешним и внутренним раздражителям.

Влияние аллергенов на течение АтД изучалось с начала XIX в., когда появились первые сообщения Talbot об улучшении состояния кожи у больного с экземой при исключении из его пищевого рациона молока и куриных яиц [4]. Эти наблюдения в настоящее время подтверждены многочисленными исследованиями. Установлено, что у детей первых лет жизни основными триггерами АтД являются пищевые аллергены. Из более чем 170 установленных пищевых аллергенов наиболее значимыми при пищевой аллергии являются молоко, соя, рыба, моллюски, яйца, арахис, пшеница, орехи [2, 7, 8]. Особенно часто у детей раннего возраста встречается аллергия к белкам коровьего молока. Согласно литературным данным, пик заболеваемости аллергией к белкам коровьего молока

приходится на первый год жизни, составляя, по данным Европейского общества детской гастроэнтерологии и питания (ESPGAN), 2–3% среди грудных детей. К 5 годам у 80% больных развивается толерантность к молочному белку. Соответственно, к возрасту 6 лет заболеваемость снижается до показателя менее 1% [22]. Согласно данным BSACI (Британский согласительный документ по пищевой аллергии), аллергия к белкам коровьего молока чаще присутствует у детей до 6 месяцев. Дебют аллергии к белкам коровьего молока после 12 месяцев жизни ребенка встречается редко [23].

По-видимому, высокая распространенность пищевой аллергии у пациентов детского возраста связана с определенными предрасполагающими факторами, среди которых большое место отводится анатомо-физиологическим особенностям детского организма. Так, одним из значимых факторов, сопровождающих клинические проявления АтД у детей грудного возраста, является незрелость желудочно-кишечного тракта. Это проявляется низкой активностью ферментных систем, явлениями дисахаридной недостаточности, нарушениями пристеночного пищеварения и перистальтики, высокой проницаемостью кишечника для аллергенов, нарушениями микробиоценоза кишечника. Все это создает благоприятные условия для выработки сенсибилизации к пищевым белкам и формирования пищевой аллергии. Незрелость иммунной системы с сохраняющейся с внутриутробного периода направленностью иммунного ответа в сторону Th2-клеток, возрастная дизиммуноглобулинемия с низкими значениями иммуноглобулина А также являются факторами, повышающими вероятность формирования ранней сенсибилизации к пищевым аллергенам детей первых месяцев жизни.

Таким образом, у детей существуют предпосылки развития пищевой аллергии, проявлением которой часто является аллергическое поражение кожи и АтД. Это подтверждается многочисленными исследованиями, доказывающими роль пищевых аллергенов в развитии АтД у детей. Доминирование данной гипотезы в течение многих лет привело к тому, что в представлении большинства врачей патогенез АтД ассоциируется именно с пищевой аллергией.

Однако установлено, что только 30–50% детей со среднетяжелым и тяжелым течением АтД имеют проявления пищевой аллергии [8]. В последние десятилетия появились данные, свидетельствующие, что генетические дефекты, определяющие изменения состояния кожного барьера, также играют важную роль в развитии АтД [10, 12–14, 17, 19]. Известно, что функция кожного барьера заключается в защите кожи от внешних воздействий, предотвращении трансэпидермальной потери воды, сохранении гидратации кожи и поддержании осмотического баланса внутренних тканей. Кожный барьер представляет собой наружный слой кожи – эпидермис, точнее его верхний роговой слой. Он состоит из ороговевших клеток кожи (корнеоцитов), которые встроены в матрицу, состоящую из множества пластинчатых липидных слоев. В химическом отношении эти липидные слои представлены комбинацией керамидов, насыщенных жирных

кислот с длинной цепью и холестерина в молекулярном соотношении примерно 1:1:1 [1, 3]. Даже незначительный дефект синтеза структурообразующих белков и изменение состава липидов приводят к нарушению процесса кератинизации [31]. В ходе исследований при АтД выявлено уменьшение длины цепи керамидов и свободных жирных кислот, что в значительной мере определяет нарушение организации структуры эпидермиса [19]. В результате у пациента с АтД нарушается формирование рогового слоя кожи, что клинически проявляется выраженной сухостью. Увеличение сухости и трансэпидермальная потеря воды создают возможность поступления аллергенов трансдермально с вовлечением механизмов, приводящих к повреждению кожи и инициирующих воспаление.

Таким образом, изменение структуры кожного барьера в настоящее время также рассматривается как важный этиопатогенетический фактор в развитии АтД.

В последние годы появились данные, свидетельствующие о тесной взаимосвязи двух описанных патогенетических гипотез развития АтД. Так, было продемонстрировано в экспериментальных условиях [10, 12] и в клинической практике [15, 33], что при атопическом воспалении цитокины Th2-профиля могут ингибировать гены терминальной дифференцировки липидов кожного барьера (например, филаггрина). Установлено, что Th1-цитокины (фактор некроза опухоли альфа, интерферон-гамма) индуцируют синтез керамидов кожного барьера, необходимых для правильного функционирования эпидермального барьера, в то время как Th2-цитокины (IL-4), наоборот, ингибируют их выработку [18, 32].

За последнее десятилетие патогенез АтД был существенно пересмотрен. Многочисленными исследованиями была доказана роль генетического фактора в формировании АтД

Таким образом, АтД является мультифакториальным заболеванием. В патогенезе АтД взаимосвязаны факторы, определяющие иммунный ответ с развитием аллергического воспаления кожи, и факторы, поддерживающие структурный дефект кожи. Взаимодействие этих групп факторов является пусковым моментом аллергического поражения кожи, а также поддерживает его рецидивирующее течение.

Сложность патогенетических механизмов АтД отражается и в терапевтических аспектах АтД. Несмотря на широкую распространенность данного заболевания, в настоящее время отсутствуют гарантированно эффективные методы терапии, особенно тяжелых форм АтД [9, 10, 15, 20, 31, 34]. Усугубляется это тем, что нередко врачи не учитывают весь комплекс патогенетических механизмов в формировании АтД. Так, часто при АтД терапевтические мероприятия направлены только на купирование пищевой аллергии [4], в других же случаях основное лечение направлено на восстановление эпидермального барьера. В идеале же терапия АтД должна быть комплексной и

учитывать как влияние аллергии, так и патологию кожного барьера в развитии болезни [4–6].

Согласно современным рекомендациям терапия аллергии у детей при АтД в основном должна быть направлена на соблюдение элиминационных мероприятий. Основой элиминационных мероприятий при АтД является исключение всех причинно-значимых аллергенов. С учетом значимости пищевой аллергии в генезе АтД у детей первых лет жизни особенно важна достоверная диагностика пищевых аллергенов. Из питания пациента исключаются все продукты, содержащие установленные причинно-значимые аллергены, а также ограничиваются продукты, обладающие гистаминлиберирующим действием. Однако диета пациента должна быть не просто элиминационной, но и сбалансированной по всем основным ингредиентам, что особенно важно у детей раннего возраста. Срок элиминации определяется индивидуально на основании результатов обследования и наблюдения. После достижения ремиссии АтД рацион пациента должен постепенно расширяться за счет ранее исключенных продуктов [2, 7].

В соответствии с клиническими рекомендациями по лечению АтД у детей системная медикаментозная терапия определяется выраженностью клинических проявлений и проводится по принципам увеличения объема лекарственных препаратов с противовоспалительным и иммуносупрессирующим действием. Так, в период обострения кожного процесса могут быть использованы системные антигистаминные препараты. При тяжелых, постоянно рецидивирующих дерматитах в терапию могут быть рекомендованы системные иммуносупрессивные препараты (системные глюкокортикостероиды, циклоспорин А, азатиоприн, такролимус, микофенолата мофетил) [5, 6].

Другим обязательным и незаменимым патогенетическим направлением лечения АтД является наружная терапия. Ее цель не только купирование основных кожных проявлений и зуда, но и полное восстановление кожного барьера, что часто предупреждает рецидивы заболевания.

Препаратами первой линии наружной терапии при обострении АтД являются топические глюкокортикостероиды (ТГК). В настоящее время данная группа препаратов классифицируется в зависимости от силы действия на классы активности. Согласно классификации Miller и Munro (1980), выделяют 4 класса активности ТГК [6]: слабые (I класс), средней степени активности (II класс), сильной степени (III класс) и очень сильной степени (IV класс) активности. Согласно рекомендациям по наружной терапии при тяжелых обострениях и локализации патологических кожных очагов на туловище и конечностях лечение начинают с ТГК III класса. Для обработки кожи лица и других чувствительных участков кожи (шея, складки) рекомендуется использовать ТГК I класса. Не следует применять ТГК IV класса у детей до 14 лет. Длительность применения ТГК следует минимизировать настолько, насколько позволяет клиническая ситуация. Непрерывный курс терапии ТГК у детей не должен превышать 2 недели. Если упорное хроническое течение АтД требует более длительного лечения, следует прибегать к интермиттиру-

ющим курсам. Риск развития местных побочных эффектов терапии ТГК (стрии, атрофия кожи, телеангиэктазии), особенно на чувствительных участках кожи, ограничивает возможность их длительного применения при АтД [4–6].

После уменьшения симптомов тяжелого обострения ТГК заменяется на ингибиторы кальциневрина (местные иммуномодуляторы) – пимекролимус и такролимус. Данным препаратам свойственна низкая системная абсорбция. Эта группа препаратов в отличие от ТГК не вызывает атрофии кожи и не влияет на функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Эмоленты заполняют пространство между отшелушивающимися роговыми клетками, замещают дефекты в роговом слое, образовавшиеся в результате избыточного сущивания корнеоцитов и восполняют недостаток поверхностных липидов

В ходе терапии кожных поражений необходимо учитывать, что при АтД нарушается местная иммунная защита, что нередко способствует присоединению и персистенции вторичного инфицирования кожи. В этом случае требуется применение противобактериальных и антимикотических препаратов.

Как было сказано, целью терапии АтД является не только уменьшение клинических проявлений заболевания, но и, что не менее важно, снижение частоты обострений и повышение качества жизни больных. Согласно данным литературы, огромное значение при рецидивах АтД отводится сухости кожи, которая обусловлена структурными изменениями липидов эпидермального слоя. Изучение эпидермального барьера привело к созданию нового терапевтического направления в дерматологии, которое Альберт Клигман назвал корнеотерапией [21]. Особенностью данного направления является то, что кожа способна усваивать жиры и масла, нанесенные на ее поверхность, и использовать их для построения своих собственных липидов. Эксперименты показали, что кожа может извлекать нужные ей жирные кислоты из экзогенных керамидов, фосфолипидов и триглицеридов. Причем полученные извне жирные кислоты используются не только для построения липидных пластов, но и для синтеза важных молекул, регуляторов реакций местного иммунитета. Важным оказался и тот факт, что эти жирные кислоты относятся к незаменимым полиненасыщенным жирным кислотам: линолевой, линоленовой и арахидоновой. Данные биологические соединения организм человека не может синтезировать сам и должен получать их извне с пищей или при накожном нанесении [1]. Именно поэтому наиболее важным в терапии АтД, начиная с легких поражений кожи в виде ксероза до тяжелых резистентных к лечению форм, является использование специальных увлажняющих и питающих кожу средств – эмолентов (от *lat. emollire* – смягчать). Основой эмолентов являются продукты на основе полиненасыщенных жирных кислот и растительных масел.

Согласно федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению, эмоленты являются необходимым элементом в лечении АТД и показаны на всех стадиях заболевания. Эмоленты заполняют пространство между отшелушивающимися роговыми клетками, замещают дефекты в роговом слое, образовавшиеся в результате избыточного слущивания корнеоцитов и восполняют недостаток поверхностных липидов. Применение их приводит к уменьшению сухости кожи, к увлажнению эпидермиса, улучшению микроциркуляции и восстановлению функции эпидермального барьера [5].

Эмоленты наносятся на кожу ежедневно не менее двух раз в день, в том числе после каждого мытья или купания, как на фоне применения ТГК и ингибиторов кальциневрина, так и в период ремиссии АТД, когда отсутствуют симптомы заболевания. Мази и кремы более эффективно восстанавливают поврежденный гидролипидный слой эпидермиса, чем лосьоны. Для эффективной терапии АТД эмоленты должны применяться в больших количествах. Согласно современным рекомендациям, для ребенка в возрасте 2 лет необходимо около 250 мл увлажняющих средств в неделю. Это количество эмолентов может быть увеличено в случаях выраженного ксероза. Для достижения терапевтического эффекта родителям рекомендуется тратить порядка 12 минут в день на обработку кожи увлажняющими средствами при АД у детей, что особенно важно во время периода ремиссии заболевания. Целью такой терапии является восстановление барьерной функции кожи и уменьшение проницаемости кожи для аллергенов окружающей среды, а также уменьшение зуда за счет борьбы с ксерозом.

Примером оптимального состава увлажняющего крема с подходящей для большинства пациентов текстурой может служить линия средств Stelatoria французской фармацевтической и косметической компании Laboratoires Expanse. Данная серия представляет собой продукты, которые подходят для ежедневного ухода за сухой и атопичной кожей во время ремиссии и обострения. Особенно важно отметить высокий профиль безопасности продуктов данной линейки. Для улучшения переносимости все продукты серии Stelatoria не содержат в своем составе отдушек, красителей, спирта, парабенов и феноксизанола.

У детей с сухой пораженной кожей особенно рекомендуется крем-эмульсия Stelatoria, содержащая дис-

тиллят масла подсолнечника. Имея в своем составе безопасное натуральное активное вещество, оказывающее свое действие с помощью запатентованного процесса активной релипидации, крем-эмульсия Stelatoria отличается способностью к восстановлению уровня липидов и противовоспалительному действию, хорошо питает и быстро уменьшает ощущение дискомфорта при сухой коже.

Эффективность крем-эмульсии Stelatoria в педиатрической практике у пациентов с АТД была продемонстрировано французскими учеными в клинических исследованиях [11, 24, 28–30]. Так, в многоцентровое исследование, проведенное под руководством Msika P. (табл.) [24], были включены 86 детей в возрасте от 4 месяцев до 4 лет с легким и среднетяжелым течением АТД в период обострения. Пациенты были рандомизированы двойным слепым методом в 5 групп в зависимости от терапии. Часть пациентов получала в качестве наружной терапии только ТКС, которые наносились на зоны кожного поражения. Другие пациенты получали ТКС в сочетании с крем-эмульсией Stelatoria. Эти разные схемы терапии были спланированы специально с целью оценки эффекта и возможности снижения дозы местных кортикостероидов на фоне применения эмолентов. Средний возраст пациентов составил 16 месяцев. Длительность исследования составила 21 день.

Первая группа (А) пациентов из 18 человек получала в течение 21 дня только ТГК два раза в сутки – утром и вечером. Вторая группа (В) пациентов получала ТКС вместе с крем-эмульсией Stelatoria. Препараты использовались два раза в сутки – утром и вечером. Третья группа (С) пациентов получала ТГК только утром. Четвертая группа (D) получала ТГК и крем-эмульсию Stelatoria в утренние часы. Пятая группа (Е) получала ТГК через день в утренние часы и крем-эмульсию Stelatoria два раза в сутки утром и вечером ежедневно.

С клинической точки зрения оценивались следующие параметры:

- клиническое течение АД определялось с учетом индекса SCORAD в начале исследования на 7-е сутки от начала исследования и в конце исследования на 21-е сутки. Уменьшение индекса SCORAD на $\geq 25\%$ соответствовало значимому эффекту при лечении АД;
- улучшение качества жизни пациентов и членов их семей оценивалось с помощью опросников IDQOL (Каче-

Таблица. Дизайн исследования по оценке эффективности крем-эмульсии Stelatoria в комплексной терапии АД у детей (n = 86)

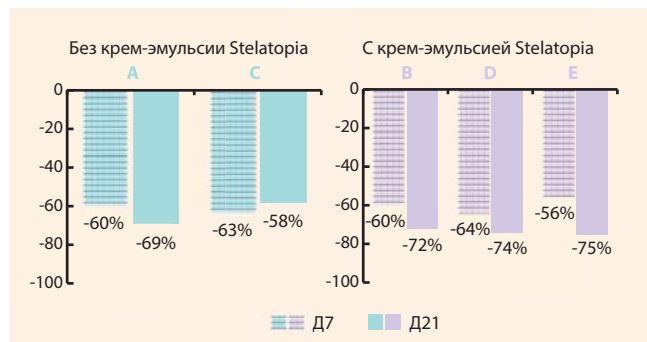
Группы терапии		А	В	С	Д	Е
Число пациентов		18	17	15	17	19
Схема терапии	Утром	ГКС	ГКС + Stelatoria	ГКС	ГКС + Stelatoria	ГКС через день + Stelatoria
	На ночь	ГКС	ГКС + Stelatoria	-	Stelatoria	Stelatoria
Число еженедельных доз ГКС		14	14	7	7	3,5
Снижение дозы ГКС		-	0	50%	50%	75%

ство жизни при дерматите в грудном возрасте) и DFIQ (Опросник по оценке влияния дерматита на членов семьи) в начале и в конце исследования;

■ оценка пациентами терапии с применением крем-эмульсии Stelatoria с точки зрения ее эффективности, косметических качеств и степени удовлетворенности пациента проводилась по опроснику в конце исследования.

В конце исследования было установлено, что все 5 схем терапии способствовали значительному улучшению кожного процесса, что выражалось в снижении индекса SCORAD ($p < 0,01$). Общее сравнение групп не показало значимых различий по эффективности лечения АтД. Однако более отчетливое снижение результата оценки по SCORAD наблюдалось в группах, получавших крем-эмульсию Stelatoria (B, D, E), по сравнению с группами, получавшими только местные кортикостероиды (A, C). Таким образом, сочетанное применение крем-эмульсии Stelatoria с местными кортикостероидами потенцировало их эффекты при лечении АтД (рис. 1).

Рисунок 1. Улучшение результата оценки по SCORAD после 1 и 3 недель терапии в сочетании с крем-эмульсией (А, С) и без крем-эмульсии Stelatoria (В, D, E) [11]



Анализ клинических симптомов и показателей SCORAD позволил установить, что наиболее значимым эффектом крем-эмульсии Stelatoria является ее влияние на такие симптомы, как эксфолиация, лихенификация и нарушение сна [24].

Клинические данные, полученные в исследовании, коррелировали с оценкой качества жизни пациентов. Анализ опросников по оценке качества жизни за период терапии показал более значимое улучшение качества жизни детей и членов их семей на фоне применения крем-эмульсии Stelatoria. Общий результат оценки качества жизни, полученный путем расчета суммы баллов по 21 пункту опросников, проиллюстрировал среднее улучшение на 73% в группах, получавших крем-эмульсию Stelatoria, по сравнению с улучшением на 52% в группах, получавших только местные кортикостероиды.

Положительное влияние терапии с применением крем-эмульсии Stelatoria как на клинические симптомы АтД, так и на качество жизни у детей и членов их семей было подтверждено результатами общей оценки, проведенной исследователями [24].

Наконец, результаты оценки терапии пациентами подтвердили эффективность крем-эмульсии Stelatoria, ее косметические качества и комфорт при использовании для ухода за кожей.

Итак, в ходе исследования было установлено, что все пять групп пациентов имели статистически значимое улучшение показателей индекса SCORAD и индекса качества жизни. Следовательно, применение топического кортикостероида через день в сочетании с увлажняющей крем-эмульсией Stelatoria ежедневно 2 раза в сутки было столь же эффективно в исследовании, как и ежедневное, двукратное использование топического кортикостероида. В ходе исследования было установлено, что применение крем-эмульсии Stelatoria способствовало снижению курсовой дозы топического кортикостероида в лечении АД у маленьких пациентов. Как показало исследование, крем-эмульсия Stelatoria оказывала существенное влияние на очаги лихенизации, эксфолиации и улучшала качество жизни детей и их родителей.

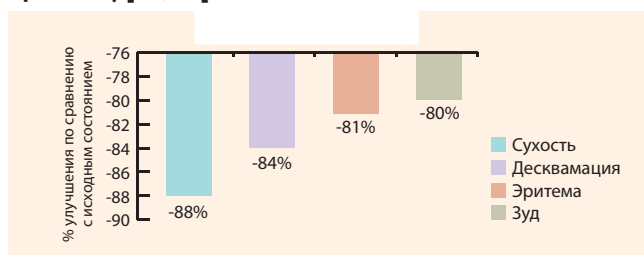
Клиническая эффективность крем-эмульсии Stelatoria у пациентов с АтД была подтверждена результатами еще одного контролируемого исследования у 221 ребенка с легким и среднетяжелым АтД. В качестве наружной терапии была использована крем-эмульсия Stelatoria, которую наносили два раза в сутки в течение 30 дней терапии. В исследование были включены только дети, которые не получали местных кортикостероидов [25, 26].

В ходе исследования было отмечено выраженное улучшение клинических симптомов (сухость, десквамация, эритема и зуд) после 30-дневного курса терапии (рис. 2).

Таким образом, постоянное применение комбинированных, увлажняющих и восстанавливающих липидный состав кожи средств является существенным компонентом в ускорении наступления ремиссии дерматита и предотвращении его манифестаций. Использование инновационного продукта Stelatoria способствует купированию проявлений АтД и позволяет снизить дозы местных кортикостероидов, гарантируя, таким образом, улучшение качества жизни [24].

Необходимо отметить, что использование эмоленов не ограничивается только периодами обострений АтД. Учитывая, что АтД возникает у пациентов, имеющих структурный дефект липидов эпидермиса, использование увлажняющих и питающих средств необходимо на протяжении длительного времени. Это не только купирует

Рисунок 2. Динамика симптомов АтД на фоне 30-дневного курса терапии крем-эмульсией Stelatoria (n = 221 ребенок) [25, 27]



явления ксероза, но и нередко предупреждает рецидивы воспаления кожи.

Важно также помнить, что у пациентов с АтД необходима постоянная гидратация и гигиеническая обработка кожи. Ребенка необходимо ежедневно купать с использованием специальных средств, не содержащих щелочей. В помещении, где находится ребенок, необходимо поддерживать повышенную влажность. Эти мероприятия предупреждают развитие сухости, присоединение инфекции и развитие воспаления кожи у ребенка.

Таким образом, АтД является распространенным воспалительным заболеванием кожи детского возраста. Обусловлено это особенностями детского организма: незрелостью иммунной системы и кожного барьера у

детей первых лет жизни. Современные исследования показали, что в патогенезе АтД значительное место занимает как генетически обусловленная направленность иммунного ответа с развитием аллергического воспаления кожи, так и генетический дефект кожного барьера, способствующий ксерозу кожи и сенсibilизации к аллергенам. Соответственно, терапия АтД должна быть направлена не только на купирование симптомов аллергии, но и на восстановление и поддержание здорового кожного барьера. Основная роль в этом отводится использованию средств, восстанавливающих липидный состав эпидермиса, – эмолентам. Среди данной группы средств можно отметить крем-эмульсию *Stelatopia*, эффективность которой доказана в ходе клинических исследований. 

ЛИТЕРАТУРА

- Белоусова Т.А., Горячкина М.В. Современные представления о структуре и функции кожного барьера и терапевтические возможности коррекции его нарушений. *РМЖ*, 2004, 18: 1082-1085.
- Зайцева С.В. Дифференцированный подход к ведению различных клинических форм пищевой аллергии у детей по данным современных рекомендаций. *Вопросы практической педиатрии*, 2014, 9(5): 41-51.
- Юсупова Л.А., Мингазетдинова Н.И. Современное состояние проблемы сухой кожи. *Лечащий врач*, 2014, 05: 41-46.
- Современная стратегия терапии atopического дерматита: программа действий педиатра (Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России). М., 2004, 94 с.
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению atopического дерматита. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Москва, 23.12.2013. 28 с.
- Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с atopическим дерматитом. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Союз педиатров России, Российское общество дерматовенерологов и косметологов, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Москва. Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, 2015, 32 с.
- Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с пищевой аллергией. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Союз педиатров России, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Москва. Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, 2015, 27 с.
- Хавкин А.И., Пампура А.Н., Герасимова О.И. Пищевая аллергия у детей: принципы профилактики. *Лечащий врач*, 2004, 5: 76-78.
- Beck L, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R et al. Dupilumab Treatment in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*, 2014, 371(2): 130-9.
- Boguniewicz M, Leung DYM. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev*, 2011, 242(1): 233-46.
- Centre de R & D - Laboratoire Expanscience, Le Maître M. Intérêt de Stelatopia dans la prise en charge des peaux sèches à tendance atopique in *Dermatite atopique. Nouv Dermatol*, 2007, 26(Suppl 1): 1-16.
- Danso MO, van Drongelen V, Mulder A, van Esch J, Scott H, van Smeden J, et al. TNF- α and Th2 Cytokines Induce Dermatitis-Like Features on Epidermal Differentiation Proteins and Stratum Corneum Lipids in Human Skin Equivalents. *J Invest Dermatol*, 2014, 134(7): 1941-50.
- David A, Ewald J, Dana Malajian J, James G, Krueger et al. Meta-analysis derived atopic dermatitis (MADAD) transcriptome defines a robust AD signature highlighting the involvement of atherosclerosis and lipid metabolism pathways. *BMC Medical Genomics*, 2015.
- Elias PM, Hatano Y, Williams ML. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: Outside-inside-outside pathogenic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 121(6): 1337-43.
- Fujita H, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Johnson-Huang LM, Tintle S, Cardinale I et al. Lesional dendritic cells in patients with chronic atopic dermatitis and psoriasis exhibit parallel ability to activate T-cell subsets. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 128(3): 574-82.
- Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQF, et al. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 130(6): 1344-54.
- Guttman-Yassky E, Suárez-Fariñas M, Chiricozzi A, Nograles KE, Shemer A, Fuentes-Duculan J et al. Broad defects in epidermal cornification in atopic dermatitis identified through genomic analysis. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124(6): 1235-1244.
- Hatano Y, Terashi H, Arakawa S, Katagiri K. Interleukin-4 suppresses the enhancement of ceramide synthesis and cutaneous permeability barrier functions induced by tumor necrosis factor- α and interferon- γ in human epidermis. *J Invest Dermatol*, 2005, 124(4): 786-92.
- Janssens M, van Smeden J, Gooris GS, Bras W, Portale G, Caspers PJ et al. Increase in short-chain ceramides correlates with an altered lipid organization and decreased barrier function in atopic eczema patients. *J Lipid Res*, 2012, 53(12): 2755-66.
- Khattari S, Shemer A, Rozenblit M, Dhingra N, Czarnowicz T, Finney R, & Guttman-Yassky E. Cyclosporine in patients with atopic dermatitis modulates activated inflammatory pathways and reverses epidermal pathology. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2014, 133(6): 1626-634.
- Kligman A.M. Corneobiology and Corneotherapy – a final chapter. *International Journal of Cosmetic Science*, 2011, June, 33(Issue 3).
- Koletzko S et al. Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines. *JPGN*, 2012, 55: 221-229.
- Luyt D, Ball H, Makwana Net al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. Standards of Care Committee (SOCC) of the British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI). *Clin Exp Allergy*, 2014, 44(5): 642-72.
- Msika P et al. New emollient with topical corticosteroid-sparing effect in treatment of childhood atopic dermatitis: SCORAD and quality of life improvement. *Pediatr Dermatol*, 2008, 25: 606-612.
- De Belilovsky C et al. Relipidation Active®: Intérêt de STELATOPIA® dans la prise en charge dermatoccosmétique des peaux sèches à tendance atopique chez le nourrisson, le bébé et l'enfant. 10th World Congress of Pediatric Dermatology, Rome, Juillet 2004. Tiré à part Septembre 2004.
- Eichenfield LF, Mc Collum A, Msika P. The benefits of Sunflower Oleodistillate (SOD) in pediatric dermatology. *Pediatr Dermatol*, 2009, 26(6): 669-75.
- Claudel JP. Direction Innovation, Recherche et Développement – Laboratoires Expanscience. Intérêt d'un émoullient agoniste PPAR- α dans le traitement de la dermatite atopique. *Nouv Dermatol*, 2008, Décembre, numéro spécial: 2-5.
- Msika P et al. STELATOPIA® Crème émoulliente: un nouvel agoniste naturel des PPAR α dans la dermatite atopique de l'enfant: Épargne de corticoïdes et amélioration de la qualité de vie. Poster présenté aux Journées dermatologiques de Paris, 2006.
- Msika P et al. Natural PPAR- α agonist and atopic dermatitis: from research to clinical efficacy. Poster présenté au congrès de l'European Society for Pediatric Dermatology, 2010, Lausanne.
- Msika P et al. Sunflower oleodistillate for atopy treatment: an in vitro and clinical evaluation. Poster présenté au World Congress of Dermatology, 2007, Buenos Aires.
- Olsson M, Broberg A, Jernäs M, Carlsson L, Rudemo M, Suurkula M, et al. Increased expression of aquaporin 3 in atopic eczema. *Allergy*, 2006, 61(9): 1132-7.
- Sawada E, Yoshida N, Sugiura A, Imokawa G. Th1 cytokines accentuate but Th2 cytokines attenuate ceramide production in the stratum corneum of human epidermal equivalents: an implication for the disrupted barrier mechanism in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*, 2012, 68(1): 25-35.
- Suárez-Fariñas M, Tintle SJ, Shemer A, Chiricozzi A, Nograles K, Cardinale I, et al. Nonlesional atopic dermatitis skin is characterized by broad terminal differentiation defects and variable immune abnormalities. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127(4): 954-64.
- Tintle S, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fujita H, Gilletteau P, Sullivan-Whalen M, et al. Reversal of atopic dermatitis with narrow-band UVB phototherapy and biomarkers for therapeutic response. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 128(3): 583-93.

mustela®

Новая жизнь кожи,
склонной к атопии

STELATOPIA

для очень сухой
и склонной к атопии кожи

ЗНАЧИТЕЛЬНОЕ УМЕНЬШЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ АД*
в течение месяца использования Крема-эмульсии
"Stelatoxia" для новорожденных и младенцев



- **Клиническое исследование, проведенное во Франции
- 221 ребенок, средний возраст 3,5 года
 - Атопический дерматит легкой и средней степени тяжести
 - Нанесение Крема-эмульсии "Stelatoxia" 2 раза в день в течение 30 дней

*Атопический дерматит

**Клиническая оценка косметического средства для кожи, склонной к атопии, № D2299/CON/026/C1016A, проведена в ЕС



MUSTELA®. БОЛЕЕ 60 ЛЕТ ЭКСПЕРТИЗЫ В УХОДЕ ЗА КОЖЕЙ МАМ И МАЛЫШЕЙ.

EXPANSIENCE®
LABORATOIRES

Инновации для сохранения Вашего здоровья

ВСКАРМЛИВАНИЕ И УХОД ЗА МЛАДЕНЦАМИ В ОРЕНБУРЖЬЕ

ОБЫЧАИ И ТРАДИЦИИ, СВЯЗАННЫЕ С РОДАМИ И РАННИМ ДЕТСКИМ ВОЗРАСТОМ

В статье приведены данные о связанных с рождением и вскармливанием детей традициях и обрядах народов, проживающих на территории Оренбургской области.

Ключевые слова: грудное вскармливание, русские, татары, башкиры, казахи, чувашаи, искусственное вскармливание, Оренбуржье.

L.M. GORDIENKO, A.A. VYALKOVA, R.A. DASHKINA, O.A. PASHKOVA, K.E. GORBANEVA, O.A. SHUYSKOVA, G.K. SATMUKHANBETOVA
Orenburg State Medical University
FEEDING AND INFANT CARE IN THE ORENBURG REGION. CUSTOMS ASSOCIATED WITH CHILDBIRTH AND EARLY CHILDREN'S AGE

Keywords: breastfeeding, Russian, Tatars, Bashkirs, Kazakhs, Chuvash, artificial feeding, Orenburg region.

*Культурные особенности каждого народа
есть общечеловеческие ценности,
фиксирующие многообразие и богатство
всемирной истории человечества.*

Л.Н. Гумилёв

Россия – многонациональное государство, где испокон веку жили народы, различавшиеся языками, традициями и верованиями.

В настоящее время в Оренбуржье проживают представители 124 национальностей, наиболее многочисленные – русские, украинцы, татары, казахи, башкиры и мордва.

РУССКИЕ

В Оренбургской области, как и в целом по России, основную часть населения (75,9%) составляют русские. Веками русский народ хранил свои традиции, передавая их из поколения в поколение. Некоторые из них сохранились и сегодня. Деторождение всегда играло главную роль в жизни семьи, будь то семья крестьянина или аристократа. Поэтому всему, что связано с этими событиями, уделялось особенное внимание.

Забота о ребенке начиналась задолго до его появления. Будущую мать старались оградить от всевозможных опасностей. Если муж был в отъезде, молодой женщине советовали подпоясываться его поясом и на ночь укрываться чем-нибудь из его одежды, чтобы «сила» мужа оберегала жену.

В последний месяц перед родами беременной не рекомендовалось выходить со двора, а лучше и из дома,

чтобы домовая и священный огонь очага всегда могли прийти ей на помощь.

Для охраны беременной женщины существовала особая молитва, которую нужно было читать на ночь, чтобы греховные дела, совершенные (даже нечаянно) в течение дня, не отразились на вынашиваемом ребенке. К постели роженицы и младенца подвешивались охранительные амулеты и ладанки с заговорами и молитвами.

Беременная должна была соблюдать целый ряд запретов, например избегать смотреть на все некрасивое, чтобы у нее родился красивый ребенок; не гладить кошек, собак, свиней – иначе, по поверьям, ребенок может родиться немым или долго не будет говорить; не присутствовать при заколе животных – у малыша будет «родимчик» и т. д.

В период беременности женщина ни в коем случае не должна была работать в дни церковных праздников – нарушение этого запрета, как считали, неизбежно должно было отразиться на новорожденном.

Беременная должна была больше употреблять молока, тогда, по поверьям, кожа ребенка будет белой, как молоко; она должна есть красные ягоды (бруснику, клюкву), чтобы младенец был румяным.

Особое значение придавалось определению пола ребенка. От того, кто родится, зависело материальное благополучие крестьянской семьи: с рождением мальчика ожидали помощника, нового хозяина, рождение девочки вело нередко к снижению материального благосостояния – ей нужно было приданое. В крестьянских семьях традиционно желали рождения мальчиков – работников и наследников рода. Говорили: «Мальчик родится на подмогу, девочка – на потеху». Или: «С сыном дом наживешь, с дочкой остатки проживешь».

Рисунок 1. Повитуха у постели родильницы

Часто крестьянки вообще мало обращали внимания на беременность и работали до тех пор, пока не начнутся роды.

Когда роды начинались, муж посылал за повитухой. Привести ее надо было тайно, потому что считалось, что чем больше людей знает о родах, тем дольше будет мучиться роженица. Женщина и повитуха отправлялись в баню – самое чистое и самое теплое место. В это время дома женщины-родственницы развязывали все узелки, отпирали все сундуки и раскрывали двери, если позволяла погода. В случае сложных и долгих родов прибегали к помощи священника: просили его открыть царские врата в церкви.

Сразу после рождения ребенка повитуха перерезала пуповину, совершала необходимые действия и обряд первого купания. В воду для очистки опускали серебряные монетки, в лечебных целях добавляли череду и соль. Повитуха осторожно обмывала тельце ребенка и крестила его (рис. 1).

Первой пеленкой сыну служила отцовская рубаша, дочери – материнская. Вообще, все самые первые действия с младенцем (купание, кормление, подстригание волос) были окружены ритуалами. В доме между тем готовили родильнице теплую брагу или даже рыбные пироги. Принеся новорожденного в первый раз в избу, бабка передавала его на руки отцу, который сам клал его в люльку и тем как бы официально признавал его своим детищем.

В течение первых 40 дней после родов и родильница, и новорожденный старались поменьше бывать на людях. Считалось, что в этот период «у Господа Бога ее могила пола». На сороковой день мать с новорожденным, по правилам церкви, входила в храм: мать выслушивала очистительную молитву, а младенец воцерковлялся, то есть вводился в общину верующих. Для того чтобы ребенок был здоров и спокоен, его люльку кропили святой водой, окуривали ладаном и клали внутрь нее крестик.

В первые послеродовые дни женщины – родственницы, соседки, в основном детородного возраста – прихо-

дили проводить родильницу и приносили ее семье различную еду – хлеб, пироги, печенье. Позднее, особенно в городах, этот обычай преобразился в подношение новорожденному денег «на зубок», «на обмывание ножек». Сохранился он и поныне, чаще в форме подарков новорожденному от родственников и близких в виде игрушек, детской одежды и др.

Когда ребенку исполнился год, его впервые подстригали. Делала это та самая повитуха, которая принимала роды. Она сначала выстригала на голове у ребенка крест, а затем состригала все волосы. Богатые люди иногда ставили ребенка ножками в водку – чтобы «быстрее начал ходить». В этот же день крестная мать дарила своему крестнику рубашку и впервые подпоясывала его. После окончания церемонии устраивались угощения для повитухи и соседей.

У русских детей в колыбели держали не менее девяти месяцев, обязательно туго спеленутыми. Держа ребенка на руках, женщина часто закрывала («обволакивала») его своим платком. Пологом над колыбелью была не простая ткань, а опять же материнская одежда (рубаша, юбка), символизирующая мать (рис. 2). По сути, мать «донашивала» младенца первые годы жизни, не отпуская далеко от себя. Отрыв от матери происходил постепенно.

Вскармливание. У русских первое прикладывание младенца к груди происходило сразу после его рождения. В купеческой и крестьянской среде было принято кормить детей достаточно долго, поскольку все хорошо понимали, что кормление грудью делает ребенка более здоровым и повышает его шансы на выживание (рис. 3). Пищей для младенца служило главным образом молоко матери, а если его нет, то коровье молоко или просто жеванные баранки с сахаром. Но при этом не считалось лишним и вредным для ребенка покормить его картофелем, кашей, щами или попоить квасом. Срок кормления ребенка грудью составлял от одного до полутора лет, а именно три поста: два Великих и один Успенский или два Успенских и один Великий. С этого времени он начинал питаться за общим столом, а молоко и баранки признавались баловством и роскошью, доступной не каждому семейству. В летнее время, когда детская смертность

Рисунок 2. Русская колыбель с младенцем

Рисунок 3. Кормящая женщина

становилась особенно высокой из-за кишечных инфекций, от груди не отнимали даже подросткового ребенка. Однако часто русские крестьянки или слишком рано бросали кормить, или заменяли грудное кормление с первых дней излюбленной хлебной соской (заворачивали хлеб, иногда закипавший, в кусочек марли и давали ребенку сосать), кашами и просто жеваным хлебом. Уже со 2–6-й недели ребенку могли давать разбавленное коровье или козье молоко. Для искусственного кормления использовали рожок – коровий рог, на который надевался сосок коровьего вымени (рис. 4). Как только

Рисунок 4. Рожок XVII в. (старинная соска).
Коровий рог, обшитый бархатом, бисером и шитьем



женщина оправлялась от родов (обычно через 40 дней), она должна была работать, иногда далеко от дома. Кормления получались редкими, молока из-за этого могло быть немного, женщина снова в скором времени беременела и рожала. Дети часто умирали не только от недостатка питания, но и от собственной слабости вследствие частых родов матери.

ТАТАРЫ

Среди представителей различных народов, проживающих в Оренбургской области, татары по численности занимают второе место.

Основной формой семьи у оренбургских татар в XVIII – начале XX в. была малая семья (в среднем 5–6 человек). Вся полнота власти сосредотачивалась у главы семьи, обычно им был старший мужчина – дед, отец, брат. Он определял внутренний распорядок жизни семьи, мог вмешиваться в отношения взрослых ее членов, имел решающее слово при выборе жениха или невесты и т. д. Положение женщины-татарки в семье определялось нормами ислама. Глава мусульманской семьи – мужчина – содержал семью, нес полную ответственность за ее материальное положение; всем своим образом жизни, всеми поступками, даже словами, он для своих детей оставался примером. Как правило, жена-татарка была домохозяйкой, она занималась только семьей, воспитанием детей. В настоящее время семья оренбургских татар состоит из двух (реже из трех) поколений и насчитывает 3–5 человек. У татар сохраняется понятие «глава семьи», но времена меняются, и в большинстве семей дела решаются сообща. Воспитание детей в татарских семьях имеет свою специфику. Татары говорят: «Дом, где есть дети, похож на базар, дом без детей – на кладбище». Вероятно, поэтому татарские семьи в основном многодетны и отношение к своему потомству у них особое. Была распространена примета, по которой еще до рождения ребенка можно было определить его пол. Если лицо у беременной женщины румяное, то считалось, что она родит девочку, если темное – мальчика. Целый ряд обязательных обрядов сопровождал и рождение ребенка. Раньше роды принимали повивальные бабки – бала эбисе (повитуха). Занятие повитух называли эбилек. Повитуха отрезала и завязывала пуповину, обмывала младенца, заворачивала его в нателную рубаху отца. Затем совершался ритуал авызландыру («дать отведать»). В тонкую ткань заворачивали комоч разжеванного с маслом и медом хлеба, делали что-то наподобие соски и давали пососать новорожденному. Иногда просто обмазывали рот ребенка маслом и медом или медовым раствором – зэмзэм су. Также спешили надеть на ребенка рубашку отца, что, согласно поверьям, должно было в будущем помочь ему стать счастливым и богатым. Затем повитуха показывала его в первую очередь отцу и матери. При этом она следила, чтобы посторонние женщины с черными глазами не смотрели на ребенка, так как «дурной глаз» может нанести вред. Осматривая ребенка, старались найти у него черты сходства с родителями и остальными родственниками. Большим достоинством считалось белое тело и черные волосы у ребенка. И если к тому же находили, что новорожденный похож на отца, то не было предела счастью родителей, ибо, по представлению татар, такого ребенка ожидало счастливое будущее. Рождение сына воспринималось как радостное событие, а рождение дочери считалось нежелательным: в отличие от сына, который являлся продолжателем рода, надеждой родителей в старости, дочь не получала земельный надел, она была в семье вре-

менным членом. После осмотра с младенца снимали рубашку и заворачивали в чистый холст. В трехдневном возрасте новорожденному туго стягивали ножки узкой длинной полоской полотна, произнося при этом молитву. Полагали, что это предохранит их от искривления. С первого дня жизни ребенка и до окончания всех процедур, связанных с вводом его в крестьянскую общину, в семье царил праздничная атмосфера. После родов к родильнице приходили родственницы и соседки с поздравлениями, приносили с собой пищу для ребенка. Примерно через неделю, когда мать, окрепнув, начинала ходить по дому, всех посетивших ее женщин приглашали на обряд «угощения маслом».

Женщины приносили подарки для новорожденного. Их угощали чаем, разными печеными изделиями и непременно маслом или медом. В этот же вечер приглашали и девушек. После угощения девушки устраивали игры и веселились. Цель этого обряда заключалась в охране ребенка от воздействия злых духов. Особенно опасным периодом для жизни ребенка считались первые 40 дней. В это время его старались не оставлять одного без присмотра. Следующим обрядом, связанным с рождением ребенка, являлось наречение его именем.

Этот день у татар считался большим семейным праздником. На этот обряд приглашали только мужчин и, в обязательном порядке, муллу. Порой приезжали гости из соседних деревень.

Отец ребенка выносил на подушке новорожденного. Мулла читал специальную молитву, шептал трижды на ухо ребенку: «Пусть твое имя будет такое-то» (рис. 5). Затем мулла записывал ребенка в специальную книгу. После начиналось угощение. Все приглашенные приносили для новорожденного что-либо из съестного и одежды. Одаривание начиналось с момента подачи на стол меда с маслом. Подарков набиралось большое количество, особенно у богатых татар, которые отмечали день наречения ребенка именем торжественно и пышно. Несколько позже проводили праздник колыбели. В этот день, перед тем как положить ребенка в люльку, приглашали женщин (рис. 6).

Каждая из них по возможности что-либо дарила. Радостным событием являлось прорезывание зуба у ребенка. Кто первым замечал появление у ребенка пер-

Рисунок 5. Татарский обряд – наречение младенца именем



Рисунок 6. Татарская люлька



вого зуба, того родители награждали небольшим подарком. На третьем году жизни мальчикам производили обрезание, в честь которого иногда устраивали угощение. Гости поздравляли мальчика и вручали ему подарки. Если мальчик был первым внуком, то дедушка дарил ему по этому случаю барана или жеребенка. В крестьянской семье, где все взрослые были заняты работой по хозяйству, не было времени для особого ухода за детьми.

В возрасте 5–6 лет дети уже начинали выполнять доступные работы. В татарской семье отец был ответствен за воспитание сына, а мать – за воспитание дочерей. У татар в отношениях между родителями и детьми до сих пор сохраняется традиция сдержанности в проявлении чувств. Считалось, что детей нельзя слишком баловать вниманием, особенно со стороны отца. Авторитет отца всячески поддерживался членами всей семьи. Часто отец проявлял абсолютный диктат, подразумевавший безоговорочное послушание, подчинение детей. В основе воспитания в крестьянской татарской семье лежал прежде всего труд. В процессе труда дети не только получали трудовые навыки, в них воспитывались такие качества, как чувство коллективизма, ответственности, заботы и внимания по отношению к окружающим, уважение к старшим.

Вскармливание. В кормлении ребенка у татар режима не соблюдалось, кормили его, когда он начинал плакать. Грудью кормили до 3 лет и даже дольше. В трех-четырёхмесячном возрасте ребенку уже давали пробовать пищу взрослых. Широкое распространение имели и тряпичные соски с разжеванным хлебом.

КАЗАХИ

Третий по численности народ в Оренбуржье – казахи, которые задолго до прихода русских проживали в приграничных районах.

Традиционная скотоводческая культура и кочевой образ жизни казахов определили основной тип жилища – юрту (кии зуй) с деревянным каркасом и войлочным покрытием (рис. 7). Очаг в юрте служил не только для приготовления пищи и отопления дома, он был символическим центром жилища. Слева от него, если стоять внутри

Рисунок 7. Убранство казахской юрты



Рисунок 8. Казахский обряд укладывания младенца в колыбель



юрты лицом к двери, находилась женская половина, справа – мужская. За очагом напротив входа располагался хозяин дома и уважаемые гости. В этой почетной части пространства устанавливался жукайак – стопка узорных войлоков, вышивок и одеял на специальной узорной подставке. По этой части юрты судили о зажиточности семьи, о мастерстве хозяйки.

Пространство правой, близкой к входу части жилища играло значительную роль в обрядности: там происходили роды, некоторые свадебные церемонии, обмывали и обряжали в последний путь покойных. Этот сегмент юрты объединял важнейшие события человеческого бытия – рождение, брак, смерть.

За долгие десятилетия после революции семейный уклад казахов

подвергся значительным изменениям, но в казахских семьях сохраняются многие традиционные нормы: поддержание родственных связей, взаимопомощь, воспитание трудолюбия у детей. Казахской женщине, как и многим другим женщинам-мусульманкам, присуще исключительное терпение во многих жизненных ситуациях. А терпение – это искусство сохранения духа в горестях и тревогах. Жена у казахов символизировала хранительницу домашнего очага. Через столетия казахи пронесли уважение к дому, к семейным традициям. Дети в казахских семьях означают богатство. Старые казахи говорят: «Самые несчастные женщины – это бесплодные женщины, а бездетная семья – это не семья». Сто лет назад великий казахский поэт Абай Кунанбаев рассуждал: «Казахи молятся, прося у Бога ребенка. Но для чего же человеку ребенок? Если умру, думает человек, пусть останется наследник, пускай он помолится после моей смерти, а когда состарюсь, то прокормит меня сын. Человек хочет, чтобы сын заступил на его место».

Традиции сопровождают казаха от момента рождения до конца жизни. К числу таковых и сегодня можно отнести наречение именем младенца (как правило, имя дают в течение трех дней, именем младенца нарекает мулла); укладывание младенца в люльку, которое сопровождается раздачей конфет присутствующей детворе (рис. 8). Люлька в селах делается вручную из тальника (рис. 9). Люлька устанавливается так, что ее можно покачивать и ногой.

В 11–12 месяцев с ног ребенка срезают путы (рис. 10). Это символический обряд, когда ноги ребенка обвязывают легкой веревкой, а потом в присутствии родных и близких эту веревку разрезают. Обычно проведение этого обряда совпадает с первыми шагами малыша. Присутствующим гостям при этом раздают подарки.

Вскармливание.

Казахские женщины кормили детей грудным молоком продолжительное время. Запрещалось кормить грудью ребенка при непокрытой голове кормилицы: женщина должна делать это в платке или косынке. По поверьям, заведя непокрытую голову кормящей матери, шайтан берет с нее перхоть и закидывает младенцу в рот. Вырастая, такой ребенок превращается в манкурта, он ненавидит свою мать и подвергает ее издевательствам.

Казахская женщина, будучи в гостях, может кормить своей грудью младенцев хозяев, но поскольку, согласно казахской традиции, дети, вскормленные молоком одной матери, считаются родными братьями и сестрами, то браки между ними запрещены. Кровными родственниками у казахов считаются сородичи до седьмого колена включительно.

Рисунок 9. Казахская люлька для ребенка



Рисунок 10. Казахский обряд разрезания пуп**БАШКИРЫ**

Башкиры являются коренными жителями Оренбургской области и проживают во всех районах.

Для башкир характерно бережное отношение к беременной женщине. Ей стремились обеспечить душевный покой, исключить негативные эмоции, полагая, что они отрицательно отразятся на здоровье будущего ребенка, прежде всего на его психике. Муж старался оберегать жену в этот период от большой физической нагрузки, она могла есть все, что пожелает. Особый интерес представляют два народных обычая.

Беременной не позволялось утолять жажду сырой водой, не рекомендовалось длительное пребывание у горящего очага. Это объясняли так: в будущем ребенок мог утонуть или сгореть в огне. Однако суеверия имели под собой рациональную основу. С употреблением сырой воды в организм могли попасть болезнетворные микроорганизмы, которые могли вызвать нежелательные последствия. Перегрев организма женщины был также неблагоприятным для плода. Рождение ребенка в башкирской семье воспринималось как радостное событие. С первых дней жизни малыша окружали большой заботой. Перед первым кормлением ребенку (на счастье и достаток в будущей жизни) давали с ложечки немного меда и топленого масла. Укачивали младенца в подвесной люльке (рис. 11).

Родильные обряды башкир в целом идентичны татарским и обрядам других мусульман Идель-Урала. Роды принимали обычно опытные повитухи, которые были почти в каждой деревне. Кроме того, большинство пожилых женщин при необходимости могли принять роды и без повитухи. Женщины рожали дома. Интересны приемы ускорения и облегчения родов у башкир. В случае, когда они по той или иной причине задерживались, а это считалось происками нечестивого шайтана, рядом с роженицей стреляли из ружья (порой прямо у ее изголовья), отгоняя нечистую силу. Испуг роженицы провоцировал схватки. У некоторых башкирских родов существовал обряд «продевания роженицы через волчью губу». Для этого у убитого волка срезали кожу, окаймляющую рот,

вытягивали и высушивали ее. При задержке родов знахарка пропускала роженицу сквозь это кольцо из волчьей губы. Если рождался мальчик, об этом спешили сообщить его отцу. Бабка-повитуха обязательно «правила» ему голову. Этот процесс требовал особого знания. Иногда с этой целью голову младенца обвязывали тряпкой на сутки. Затем новорожденного обмывали и заворачивали в чистые пеленки. Мать несколько дней оставалась на родильном ложе. Ее навещали подруги и родственницы, приносили ей подарки – различные кушанья (чай, молоко, масло, сахар, выпечку и пр.). Дня через три отец ребенка собирал гостей, приглашал муллу и совершался обряд наречения именем, проводившийся по мусульманским правилам. У богатых башкир обряд сопровождался раздачей довольно дорогих подарков приглашенным. Это могли быть рубахи, платки и т. д. Гости, в свою очередь, одаривали новорожденного еще более щедро – телятами, жеребятами, деньгами, украшениями. Если рождался мальчик, то до достижения им трехлетнего возраста совершался обряд обрезания (соннэтеу), сопровождавшийся обычно небольшим застольем. В нем участвовали «бабай» (специалист по обрезанию) и мужчины, являвшиеся близкими родственниками родителей мальчика. Дети независимо от пола до 6–7-летнего возраста воспитывались матерью.

Мальчики с этого времени постепенно переходили под опеку отца, который обучал их премудростям мужской работы и доблести. Девочки оставались рядом с матерью практически до замужества, с 7–8-летнего возраста во всем помогая ей в домашнем хозяйстве.

Вскармливание. У башкир женщина больше времени проводила дома или недалеко от него, то есть она больше времени могла уделять ребенку и дольше кормить его грудью. Сказывался и религиозный фактор: Коран предписывает кормить младенца грудью до 2 лет, и послушание сурово наказывается. Кормящая мать получает 1 награду (1 саваб) за каждую каплю молока, которым она вскармливает ребенка. Когда у ребенка заканчивается период грудного вскармливания, Аллах посылает к матери ангела с доброй вестью об огромной награде за кормление грудью.

Рисунок 11. Башкирская люлька для младенца

ЧУВАШИ

Свои традиции были у другого народа, населяющего территорию Среднего Поволжья, – чувашей. Воспитанию детей в сельской чувашской семье уделяли особое внимание, ведь ребенок в семье – это не только продолжатель рода, но и хранитель обрядов и традиций. В каждой семье заботились о здоровом и полноценном развитии потомства. Родители выбирали сыну невесту по качествам ее матери – трудолюбивую, здоровую, способную к деторождению, и только после этого посылали в дом невесты сватов. У чувашей было немало и суеверных предрассудков. Например, если молодая жена во время беременности ест много соленого, то ребенок будет водохлебом, если же она в момент первого движения плода увидит горбатого или рябого, то и дитя будет таким. Будущей матери возбранялось присутствовать при ссорах, т.к. на ребенка мог напасть недуг. В старину тотчас после рождения ребенка родители посылали за юмсею – знахаркой, которая совершала обряд: тщательно умывала ребенка в корыте, разбивала над его головой два сырых куриных яйца, отрывала голову живому петуху и все выбрасывала за ворота в жертву Киремети – злему богу. После этого юмся, выступавшая в качестве посредника божьего, таинственно шептала над водою и предсказывала судьбу ребенка, нарекала его именем и передавала бабке. При церемонии непременно должна была находиться другая женщина, которая тотчас же надевала на новорожденного рубашку и передавала матери для первого кормления. Интересен обряд наречения ребенка именем. Исследователь народов Поволжья И.И. Лепехин писал: «Бабушка, по принятому обыкновению, начинает молиться и дает имя младенцу по своему хотению». Мальчикам давали имена, выражающие мужество, силу, храбрость, а девочкам – обозначающие красоту, нежность. Другой исследователь Г.Ф. Миллер пишет: «По случаю родин не бывает у них никаких дальних обрядов, так что родители по большей части дают имена новорожденным детям по имени того, кто вскоре после родов первый в дом их придет». В некоторых случаях ребенок получал имя гораздо позже. В ряде селений Ульяновской области этот обряд совершался следующим образом: после рождения ребенка родители выходили на улицу подыскивать куму. Независимо от того, кто родился – мальчик или девочка, приглашали женщину – первую встречную, идущую в восточном направлении с поклажей. У чувашей сохранилось суеверие: беда, если навстречу в пути попадется баба с пустыми руками, а еще хуже, если она идет с грязным бельем на речку. В этом случае лучше переждать, чтобы она свое белье выстирала, и тогда выйти ей навстречу, так как такая встреча, как и встреча с возом, предвещает удачу. Согласившаяся быть кумой, заходит в избу и тайком от домочадцев выносит ребенка из дома. Если родители хотели назвать ребенка Чекас (ласточка), то младенца клали в ласточкино гнездо, если Суппи (соринка) – в сор, если Юман (дуб) – заготавливали дубовые бревна. Затем кума вносила ребенка в дом, приговаривая при этом: «Я сегодня нашла ребенка в куче мусора (или в ласточкином гнезде, или среди дубовых дров), давайте

назовем его (ее) Суппи, чтобы всякая хворь из него (нее) вымелась, как сор из избы (или чтобы она была быстрой, как ласточка)». После умывания и наречения именем ребенка заворачивали в пеленки. Затем новорожденного укладывали вплотную в лубки, чтобы, как полагали, выпрямить ему руки и ноги. Лубки увязывали крепко бечевою. Ребенка укладывали спать в люльку (по-чувашски – сапка), сделанную отцом (рис. 12).

Рисунок 12. Чувашская люлька для младенца



Люльку подвешивали или прикрепляли к смыку – пригнутой палке, которой мать сообщала колебательные движения вверх и вниз. При этом существовало поверье, что если качать пустую колыбель, то ребенок будет плаксо́й. Пеленание в лубки прекращалось на пятом месяце. На малыша надевали рубаху с красивым воротником. Вместе с тем его начинали и прикармливать: давали пережеванный хлеб с яйцами и молоком. Едва у ребенка прорезались зубки, мать начинала приучать его сидеть за общим столом и кормила его преимущественно разными кашами, а также творожным сыром.

ИСКУССТВЕННОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ

Главным препятствием к продолжительному грудному вскармливанию всегда являлось убеждение, что у женщины есть более важные дела, чем материнство, или необходимость работать. Иногда это был свободный выбор женщины, чаще всего – социальная необходимость. Так, некоторые отдавали ребенка кормилице, и «грудная горячка» из-за перетягивания груди вскоре после родов унесла немало жизней. Множеством исследований сегодня доказано, что перетягивание груди создает очень высокий риск возникновения мастита, а в отсутствие антибиотиков это было, в прямом смысле слова, убийственной практикой.

Младенческая смертность была особенно высока у русских. Русские крестьянки или слишком рано бросали кормить, или заменяли грудное кормление с первых дней излюбленной хлебной соской. За долгие часы хлеб закисал, и нетрудно представить пагубное воздействие его на детский желудок (рис. 13). Уже со 2–6-й недели ребенку могли давать разбавленное коровье или козье молоко. Для искусственного вскармливания использовали рожок –

коровий рог, на который надевался сосок коровьего вымени (рис. 14).

Существовали и другие приспособления, например керамические рожки-сосуды или выкованные из меди, серебра (рис. 15). Мыли рожок раз в несколько дней, и свежее молоко добавляли прямо в старое.

У некоторых народностей ребенку на 9–10-м месяце жизни при нехватке грудного молока в качестве прикорма сначала давали коровье молоко, затем хлеб с молоком или маслом, а также давали обглаживать кости (вместо добавления в рацион мяса).

Нехватку микроэлементов в коровьем молоке компенсировали овощами (малышу давали моченые яблоки, свеклу, морковь и т. д.), хлебом, манной и гречневой кашами. Давать густую пищу (каши, овощи, мясо) начинали с жидких молочных каш и тюри из хлеба, баранок, кренделей, предварительно пережеванных матерью (такую пищу называли «жевка»). Пока у ребенка не было зубов, его кормили «изо рта в рот» или «с пальца», а потом – с ложечки.

В годы Великой Отечественной войны и в последующее десятилетие женщины были основной рабочей силой: нужно было восстанавливать разоренную войной, лишенную мужчин страну. Через несколько недель после рождения ребенка женщина могла отдать его в ясли и выходить на работу, что способствовало окончательному утверждению кормления по режиму – именно так удобнее было кормить детей сначала в роддомах, а затем в яслях. Считалось, что ребенок ночью «должен спать», потому что работающая женщина не сможет отдохнуть и выспаться, вставая к ночным кормлениям. Женщине объясняли, что правильно просто игнорировать кричащего ребенка, ведь «желудок должен отдыхать». А после нескольких ночей, проведенных в безрезультатном плаче, малыш понимал, что звать маму бес-

Рисунок 13. Плакат-лубок 1920-х гг. о пагубности искусственного вскармливания младенцев



Рисунок 14. Кормление ребенка из рожка



смысленно. Параллельно женщин приучали сцеживать обе груди «досуха» после каждого кормления – это было необходимо для того, чтобы хоть как-то поддержать лактацию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оренбургье – многонациональный край. История распорядилась так, что он оказался на стыке двух частей света, двух культур – азиатской и европейской, двух мировых религий – христианской и мусульманской. На протяжении многих веков между проживающими здесь славянскими, тюркскими, финно-угорскими народами сложилось уникальное взаимопонимание, уважение друг к другу, веротерпимость, что и сегодня способствует их бесконфликтному существованию. В процессе длительного совместного проживания происходило взаимовлияние и взаимопроникновение культур народов Оренбургья. Однако у каждого народа были свои обряды, связанные с рождением ребенка, сохранились свои традиции в воспитании детей. Тем не менее у всех народов новорожденного вскармливают грудным молоком. Однако не везде материнское молоко единственная пища для младенцев. Продолжительность кормления зависела от традиций каждого народа. У большинства народов период кормления оказывался весьма длительным. Но главным препятствием к успешному кормлению всегда становилось убеждение, что у женщины есть более важные дела, чем материнство. Иногда это был свободный выбор женщины, чаще всего – социальная необходимость.

Рисунок 15. Керамический рожок-сосуд



ЛИТЕРАТУРА

1. Черемшанский В.М. Описание Оренбургской губернии в хозяйственно-статистическом, этнографическом и промышленном отношениях. Уфа: Тип. Оренбург. Губернского Правления, 1859. 472 с.
2. Этнокультурная мозаика Оренбургья (научные статьи, очерки, статистика). Гл. ред. В.В. Амелин. изд. 2-е, доп. Оренбург, 2003. 228 с.
3. Мигранова Э.В. Башкиры. Традиционная система питания: Историко-этнографическое исследование. Уфа: Китап, 212. 296 с.
4. Денисов Д.Н. История заселения и этнокультурное развитие татар Оренбургского края (XVIII – начало XX вв.). Оренбург: Изд. центр ОГАУ, 2006. 190 с.
5. Искандаров Р.Ш. Оренбургские татары: историко-энциклопедический очерк. Казань: Татар. кн. изд-во, 2009. 271 с.
6. Мы – оренбургцы. Историко-этнографические очерки. Коллект. автор. Под общ. ред. В.В. Амелина. Оренбург: ИПК «Южный Урал», 2007. 224 с.
7. Башкиры Оренбургья: история, традиции, культура. Материалы Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 455-летию добровольного вхождения Башкирии в состав Российского государства, Оренбург 2013 г.

ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ:

ОТВЕТЫ НА НЕКОТОРЫЕ СЛОЖНЫЕ ВОПРОСЫ КОРМЯЩИХ ЖЕНЩИН

Современное общество ставит перед специалистами различных областей знаний все новые вопросы. Не является исключением и врач-педиатр, который в своей ежедневной практике призван решать проблемы детского здоровья, руководствуясь современными знаниями медицинской науки и используя персонализированный подход к пациенту. Данная статья призвана помочь практикующим педиатрам найти ответы на некоторые сложные вопросы, касающиеся грудного вскармливания младенца и все чаще возникающие у кормящих женщин в настоящее время.

Ключевые слова: грудное вскармливание, беременность и лактация, рекомендации ВОЗ, ночные кормления, гипогалактия, сцеживание, молокоотсос.

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

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

BREASTFEEDING: ANSWERS TO SOME DIFFICULT QUESTIONS LACTATING WOMEN

The modern society places before the specialists in various fields of knowledge all the new challenges. A pediatrician is not an exception, who in his/her daily practice has to solve problems of children's health, guided by modern knowledge of medical science and using a personalized approach to patient care. This article is intended to help practicing pediatricians to find the answers to some of the complex issues related to breastfeeding and questions that lactating women currently have.

Keywords: breastfeeding, pregnancy and lactation, the recommendations of the WHO night feeding, hypogalactia, pumping, breast pump.

Грудное молоко является основой рационального вскармливания ребенка первого года жизни. Основатель нашей кафедры Георгий Нестерович Сперанский в своей книге «Ребенок раннего возраста» в 1941 г. писал: «Всякие отступления от естественного питания тотчас же отзываются на ребенке в виде целого ряда расстройств: потери веса, поносов и других заболеваний. Отказ матери от кормления грудью можно объяснить только ее невежеством. Вредные последствия такого легкомыслия сказываются на повышении заболеваемости и смертности детей. Мать должна кормить грудью даже при самых трудных обстоятельствах, и только тяжелые заболевания освобождают ее от этой обязанности». Да, лучше, чем Г.Н. Сперанский, и не скажешь. Мы должны создать все условия для сохранения грудного вскармливания ребенка, поскольку, помимо легкоусвояемых питательных веществ, поступающих с молоком матери, младенец получает весь комплекс иммунологических факторов защиты, гормонов и биологически активных веществ. В период кормления грудью у матери нередко возникают различные вопросы, на которые она не всегда может найти правильные ответы. Мы собрали наиболее частые вопросы, которые задают мамы по номеру горячей линии, и попытались дать на них аргументированные ответы, основываясь на научных данных российских и международных рекомендаций.

ВОПРОС 1. Стоит ли завершить грудное вскармливание, если женщина вновь беременна и хочет эту беременность сохранить?

Ответ на подобный вопрос и акушер-гинеколог, и педиатр, безусловно, должны давать одинаковый.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) для снижения заболеваемости матери и плода рекомендует минимальный интервал между родами и последующей беременностью в два года [1]. Однако нередко случается, что новая беременность наступает в период кормления ребенка грудью. Что делать с грудным вскармливанием в таком случае? Беременность, которая наступает в период лактации, оказывает существенную нагрузку на организм женщины, так как при этом вдвойне возрастают потребности в энергии, белках, жирах, углеводах, витаминах и микроэлементах. Когда же эти два состояния наступают одновременно, риск истощения основных запасов питательных веществ у матери значительно повышается и, как следствие, может значительно вырасти вероятность патологического течения беременности и родов [2, 3]. Кроме того, гормональный статус женщины значительно меняется как во время беременности, так и во время лактации, некоторые изменения при этих состояниях носят противоположный характер. Несмотря на существующий опыт у части женщин продолжения грудного вскармливания во время новой беременности, рекомендации врачей на этот счет должны опираться на данные, подкрепленные результатами научных исследований. Так, в работе Shaaban O.M. (2015) показано, что при продолжении грудного вскармливания во время новой беременности не увеличивается риск выкидыша, но повышается риск развития анемии у матери, задержки внутриутробного развития плода, затяжных родов, низкой массы тела при рождении [4]. Учитывая все эти факторы, в большинстве случаев риск развития неблагоприятных последствий продолжения

грудного вскармливания во время новой беременности превышает потенциальную пользу от него.

ВОПРОС 2. Нужно ли кормить ребенка грудью ночью?

Такой вопрос часто задают кормящие мамы. Существующие ранее рекомендации, исключавшие ночные кормления детей, основывались на представлениях о том, что в ночное время желудок ребенка должен «отдыхать». Однако в настоящее время доказана целесообразность ночных кормлений, которые являются способом поддержания лактации, поскольку именно ночью в гипофизе вырабатывается наибольшее количество пролактина – основного гормона, стимулирующего лактацию. Поэтому ночью ребенка можно кормить, особенно в первые месяцы лактации. Продолжительность прикладывания здорового ребенка к груди в первые недели после рождения обычно не ограничивается, поскольку он практически ничего не высасывает, а дремлет у груди. Потребность в контакте с матерью и сосании может не зависеть от чувства голода [5, 6]. В дальнейшем режим кормлений постепенно устанавливается в зависимости от индивидуальных особенностей каждого ребенка.

ВОПРОС 3. Ребенок первых месяцев жизни из-за недостатка грудного молока может оставаться голодным после кормления. Как увеличить количество молока и продолжить полноценное грудное вскармливание?

Чаще всего гипогалактия в первые месяцы лактации носит транзиторный характер, проявляясь в виде лактационных кризов – временного уменьшения количества молока, возникающего без видимой причины. Педиатр в подобных случаях обязательно должен информировать маму о возможных лактационных кризах и об их временном характере. Основная причина лактационных кризов связана с особенностями гормональной регуляции лактации. Они обычно возникают на 3–6-й неделе после родов, а также на 3, 4, 7, 8-м месяцах лактации. Продолжительность лактационных кризов в среднем составляет 3–4 дня, и они не представляют опасности для здоровья ребенка, поэтому категорически не рекомендуется докармливать ребенка при этом смесью [5]. Следует порекомендовать кормящей женщине при лактационных кризах более частые прикладывания к груди (это является наиболее мощным стимулятором выделения пролактина), а также урегулировать собственный режим дня и питания (включая оптимальный питьевой режим за счет дополнительного использования не менее 1 литра жидкости в виде чая, компотов, воды, соков) и ориентировать всех членов семьи (отца, бабушек, дедушек) на поддержку грудного вскармливания. Можно рекомендовать использование контрастного душа на область молочных желез, мягкое растирание груди махровым полотенцем, прием специальных напитков, обладающих лактогонным действием [5, 7]. Эффективно стимулирует лактацию регулярное сцеживание молока, что проще делать с помощью молокоотсоса. Например, молокоотсос Chicco очень удобен в применении и обеспечивает деликатное и одновременно эффективное сцеживание.

ВОПРОС 4. Ребенку 2 месяца, находится на смешанном вскармливании. Женщина хочет сохранить грудное вскармливание, но младенец отказывается от груди. Как исправить ситуацию?

Многочисленные наблюдения показывают, что достаточная выработка грудного молока в основном зависит от настроения матери на кормление своего ребенка грудью, ее убежденности в том, что это важно и необходимо и что она способна это осуществить. Известно, что 98% женщин могут успешно кормить своих младенцев грудью. Для успешного становления лактации и ее продолжения необходимо, чтобы все члены семьи активно поддерживали кормящую женщину в ее желании кормить ребенка грудью. Мощным стимулятором лактации является более частое прикладывание ребенка к груди, в ситуации смешанного вскармливания вначале ребенка следует приложить к груди и лишь затем докормить из бутылочки смесью. Помимо коррекции режима и питания матери, воздействия на ее психологический настрой, можно использовать специальные напитки, обладающие лактогонным действием. Для стимуляции лактации показано регулярное сцеживание грудного молока. Показаниями к регулярному сцеживанию являются любые виды гипогалактии, а также отказ ребенка сосать из материнской груди [5, 6]. Часто при использовании бутылок с мягкими сосками ребенок быстро отказывается от груди, так как из бутылки получить питание легче. При докармливании ребенка лучше использовать бутылочку, соска которой напоминает женскую грудь (бутылочка Chicco Natural Feeling с наклонной соской).

ВОПРОС 5. Можно ли кормить ребенка грудью после операции по коррекции формы грудной железы (установки имплантатов)?

В последние годы косметическое увеличение груди (имплантаты молочной железы) является одной из наиболее распространенных процедур пластической хирургии по всему миру. При этом информацию обо всех возможных последствиях данной операции женщины, как правило, не получают в полном объеме, а часто черпают из непроверенных источников и Интернета. Однако представляется крайне важным донести эту информацию до женщины, чтобы она приняла обоснованное решение о целесообразности проведения операции. Для объективной оценки последствий косметического увеличения груди необходимо учитывать результаты научных исследований. Так, работы итальянских ученых показали, что большинство пациенток с грудными имплантатами смогли осуществить исключительно грудное вскармливание, однако в меньшем проценте случаев, чем женщины без имплантатов. При этом никаких существенных различий не было обнаружено между использованием различных хирургических методик [8]. Большой обзор исследований на эту тему был проведен в 2014 г. австралийскими учеными. Были оценены результаты грудного вскармливания среди женщин с имплантатами молочных желез по сравнению с женщинами без имплантатов. Этот систематический обзор и метаанализ показал, что вероятность исклю-

чительно грудного вскармливания у женщин с грудными имплантатами ниже по сравнению с женщинами без имплантатов молочной железы. Причинами этого могут быть неблагоприятные последствия операции: повреждение протоков, железистой ткани или иннервации груди, давление имплантатов на ткани молочной железы, которое может повредить ткани молочной железы или заблокировать молочные протоки, осложнения операции (капсульные контрактуры, образование гематомы, инфекция) [9]. Учитывая данные научных исследований, можно сделать вывод, что сама по себе операция по косметическому увеличению груди не является противопоказанием для грудного вскармливания, однако женщину необходимо информировать заранее о возможных трудностях, которые могут при этом возникнуть.

ВОПРОС 6. Ребенок плохо берет грудь по причине плоских сосков у матери. Как кормить ребенка?

В беседе с кормящей женщиной педиатр должен объяснить, что в этой ситуации главное терпение и упорство. Необходимо помнить, что ребенок сосет грудь, а не сосок. Как правило, уже через 1–2 недели после родов грудь меняет свою форму, становится более мягкой, сосок более растяжимым. Можно воспользоваться специальными формирователями сосков, которые вкладывают в бюстгалтер. Иногда помогает стимуляция сосков перед кормлением пальцами. Рекомендуется также при выявлении втянутых сосков проводить подготовительную работу с использованием приемов по «вытягиванию» сосков еще до родов. Эти упражнения можно делать несколько раз в день по 20–30 секунд. При необходимости в течение 1–2 недель можно молоко сцеживать и давать ребенку из ложки или сцеживать молоко прямо в рот ребенку [6].

ВОПРОС 7. Кормлю грудью 2-недельных близнецов. Как правильно чередовать грудные железы для сохранения исключительно грудного вскармливания? Как стимулировать лактацию?

В научных литературных источниках на тему грудного вскармливания подчеркивается, что производство материнского молока является предметом «спроса и предложения» (чем больше ребенок высасывает молока, тем больше это стимулирует лактацию), поэтому молока у матерей близнецов достаточно для обоих малышей [10–13]. Однако грудное вскармливание близнецов ставит перед женщиной дополнительные проблемы, которые нередко могут служить причиной преждевременного прекращения грудного вскармливания. Так, в некоторых исследованиях основные неблагоприятные условия и проблемы для грудного вскармливания близнецов были сформулированы следующим образом: частая ассоциация недоношенности с многоплодной беременностью, отсутствие/слабость сосательного рефлекса, раздельное нахождение матери и детей из-за необходимости пребывания в отделении интенсивной терапии [14, 15]. Пренатальная консультация, которая включает в себя информирование будущей матери близнецов о важности грудного вскарм-

ливания, а также помощь женщине в организации кормления грудью в данной ситуации, существенно увеличивает частоту и продолжительность грудного вскармливания близнецов [16, 17]. Что касается техники кормления грудью близнецов, то обычно рекомендуется кормить детей одновременно (в случае двойни), предложив одну грудь одному ребенку, другую – второму ребенку. Однако при отсутствии помощи со стороны окружающих для женщины это нередко представляет большую сложность. Поэтому, хотя и не существует строгих правил, посвященных технике грудного вскармливания близнецов, в некоторых источниках упомянуто, что чередование груди способствует более равноценному питанию детей [18–21]. В правой и левой груди может быть разная продукция молока, поэтому, чередуя груди, можно обеспечить достаточную стимуляцию лактации и равное обеспечение молоком обоих младенцев. Для адекватного производства молока матери должны избегать стрессов и знать, что грудное молоко является лучшим питательным веществом для младенцев. Большое значение имеет также полноценное питание и повышенный питьевой режим кормящей женщины. Исследования показали также, что продолжительное грудное вскармливание близнецов отмечено у женщин, имеющих интенсивную поддержку семьи [10].

ВОПРОС 8. Младенцу 5 дней, резус-конфликт, его желтуху лечат инфузионной и фототерапией. Молоко есть, кормить не разрешают, дают смесь. Все правильно? Как мне сохранить грудное молоко?

Согласно международным и отечественным рекомендациям, одним из основных противопоказаний к кормлению непосредственно из груди матери является гипербилирубинемия, обусловленная резус-конфликтом. При этом, если ребенку не проводилось заменное переливание крови, его в течение 10–14 дней кормят сцеженным пастеризованным грудным молоком. При проведении «заменного» переливания крови через 3–5 ч после операции ребенка можно приложить к груди [5, 22]. При невозможности прикладывания ребенка к груди регулярное сцеживание в ритме кормлений позволяет сохранить лактацию и поддерживать ее относительно продолжительное время. Сцеживать молоко необходимо до 6–8 раз в сутки (в том числе в ночное время), каждую грудь по 10–15 мин. Сцеживание может проводиться как ручным способом, так и с помощью молокоотсоса. Раньше ручное сцеживание считалось предпочтительнее, однако современные молокоотсосы, естественно имитирующие сосательные движения ребенка, позволяют быстро и самым щадящим образом осуществить процесс сцеживания [23]. Поэтому сцеживание молока удобнее проводить с помощью молокоотсоса (например, Chicco Natural Feeling).

ВОПРОС 9. Насколько необходимо маме принимать витамины при кормлении малыша грудью?

В настоящее время эксперты в области питания считают, что даже оптимально составленный рацион беременной или кормящей женщины, состоящий из натуральных

продуктов, не может содержать достаточное количество витаминов и минеральных веществ. Дефицит витаминов и микроэлементов составляет не менее 20–30% даже при самом сбалансированном и разнообразном рационе питания [7, 24]. Поэтому основными направлениями профилактики недостаточности витаминов и минеральных веществ в организме беременной и кормящей женщины являются:

- полноценное и разнообразное питание,
- использование обогащенных специализированных продуктов питания, созданных для этой категории женщин или
- применение специальных витаминно-минеральных комплексов.

Прием последних беременными и кормящими женщинами в настоящее время является целесообразным даже при полноценном рационе питания и регламентирован на уровне государства [7].

ВОПРОС 10. Можно ли кормить ребенка грудью при повышении температуры тела и признаках острого респираторного заболевания у матери?

Согласно отечественным рекомендациям, не являются противопоказанием к грудному вскармливанию такие заболевания кормящей матери, как краснуха, ветряная оспа, корь, эпидемический паротит, цитомегаловирусная инфекция, простой герпес, острые кишечные и острые респираторно-вирусные инфекции, если они протекают

без выраженной интоксикации. Кормление грудью следует продолжить при соблюдении правил общей гигиены [5].

ВОПРОС 11. У женщины диагностировали мастит, сцеживает молоко с помощью молокоотсоса, принимает антибиотики, а уплотнение остается. Что делать, можно ли кормить ребенка грудью?

Существующие отечественные рекомендации в отношении кормления грудью при мастите следующие: грудное вскармливание продолжается. Однако при наличии явного гноя в молоке кормление из данной груди прекращается, но молоко регулярно сцеживается и выливается. Кормление из здоровой железы должно продолжаться. Что касается антибактериальной терапии при этом, то используемые в средних дозах короткие курсы антибиотиков пенициллинового ряда обычно безопасны [5]. Однако необходимо внимательно наблюдать за реакцией ребенка, так как возможны аллергические реакции.

ВОПРОС 12. После выписки из роддома у недоношенного ребенка слабый сосательный рефлекс, кормить получается только из бутылочки сцеженным грудным молоком. Возможно ли наладить естественное вскармливание?

Способ вскармливания недоношенного ребенка определяется гестационным возрастом, массой тела при рождении и тяжестью состояния ребенка. Новорожденные дети с массой тела более 2000 г при оценке по шкале



МОЛОКООТСОС И БУТЫЛОЧКА С НАКЛОННОЙ СОСКОЙ ПОМОГАЮТ МАМЕ ПРОДЛИТЬ ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ И СПОСОБСТВУЮТ ЗДОРОВОМУ РАЗВИТИЮ МАЛЫША



МОЛОКООТСОС

- Максимум эффективности
- Комфортное сцеживание без усилий

MADE IN ITALY

- Мягкий силикон и бархатистая текстура мембраны обеспечивают нежный, деликатный контакт с кожей груди, а её плотное прилегание к груди повышает эффективность* сцеживания
- Конструкция молокоотсоса способствует комфортному* сцеживанию в удобной позе без напряжения спины
- Молокоотсос быстро создает достаточный вакуум, что помогает уменьшить время сцеживания



БУТЫЛОЧКА с наклонной соской

- Широкая наклонная соска
- Двойной антиколиковый клапан
- 96% детей принимают эту бутылочку с первого раза**

MADE IN ITALY

- Широкая наклонная соска из мягкого силикона с "mum effect" способствует правильному захвату и физиологичному кормлению ребенка, обеспечивая легкий переход от кормления грудью к кормлению из бутылочки
- Двойной антиколиковый клапан уменьшает возможность попадания воздуха в желудок ребенка, тем самым снижает риск развития колик после кормления



chicco

везде, где есть ребенок

*Исследование «Оценка эффективности, безопасности и соответствия требованиям женщин в период лактации ручного молокоотсоса Chicco Natural Feeling», журнал «Практика Педиатра» июнь, 2016 г. ** Потребительский тест, 50 мам и малышей в возрасте от 0 до 3 месяцев, Италия 2016.

Апгар 7 баллов и выше могут быть приложены к груди матери в первые сутки жизни. Обычно в родильном доме или стационаре устанавливается 7–8-разовый режим кормления. При грудном вскармливании недоношенного необходимо внимательно следить за появлением у него признаков усталости (периоральный и периорбитальный цианоз, одышка и др.). Их появление является показанием к более редкому прикладыванию к груди или к полному переходу на кормление сцеженным материнским молоком из бутылочки [24]. При невозможности кормления грудью дети, родившиеся преждевременно, должны получать материнское молоко, полученное с помощью молокоотсоса или ручным способом. Сцеживать грудное молоко необходимо тщательно, что поможет стимуляции и сохранению лактации, пока ребенок не будет способен к полноценному сосанию. Женское молоко после преждевременных родов имеет особый состав, в большей степени соответствующий потребностям недоношенных детей в пищевых веществах и соотносящийся с их возможностями к перевариванию и усвоению. Однако рацион питания детей, родившихся с массой тела менее 2000 г, и особенно менее 1800 г, получающих материнское молоко, должен обогащаться. Сохранить основные преимущества естественного вскармливания и в то же время обеспечить высокие потребности недоношенного ребенка в пищевых веществах становится возможным при использовании специальных «обогащителей» грудного молока [25].

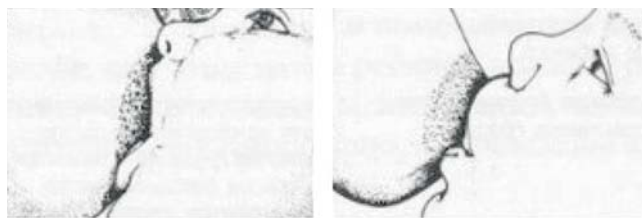
ВОПРОС 13. Ребенку 2 месяца. В первые 10 минут кормления грудью меня начинают беспокоить сильные боли в области груди, затем болезненность уменьшается и исчезает. Что это? Как с этим справиться и как уменьшить боль?

Чаще всего причиной болезненных ощущений женщины во время кормления грудью является неправильная техника кормления ребенка. Неправильный захват груди ребенком может вызывать неприятные и болезненные ощущения в груди, а затем привести к воспалению и трещинам сосков. Необходимо своевременно решить эту проблему, так как при ее усугублении кормление грудью становится затруднительным. Необходимыми составляющими правильной техники кормления являются [6]:

- правильное положение ребенка у груди (голова и тело ребенка находятся в одной плоскости, ребенок находится в приподнятом положении, подбородок ребенка касается груди матери, рот его широко открыт, нижняя губа вывернута наружу),
- правильный захват ребенком груди (он должен захватить ртом не только сосок, но и ареолу) (рис.),
- удобная поза матери,
- контакт «кожа к коже» во время кормления.

При уже возникших трещинах сосков можно использовать специальные накладки из силикона. Если трещина не заживает 2–7 дней, то может возникнуть необходимость в прекращении прикладывания ребенка к больной груди на 1–2 дня.

Рисунок. Ребенок приложен к груди правильно (слева) и неправильно (справа) [22]



ВОПРОС 14. У женщины лактостаз (есть увеличение одной груди, болезненность при надавливании, температура 37,4 °С). Кормить ли ребенка грудью?

Лактостаз (болезненное нагрубание молочных желез) встречается достаточно часто, особенно в первый месяц кормления новорожденного. Основными причинами могут быть: позднее прикладывание к груди в родильном доме, редкое прикладывание к груди, ограниченное время пребывания младенца у груди. Симптомы лактостаза – равномерное нагрубание доли молочной железы, болезненность, что сопровождается повышением температуры тела до 38–38,5 °С. Общее самочувствие, как правило, не страдает. При лактостазе рекомендуется:

- более частое прикладывание ребенка к груди;
- чтобы ребенок правильно взял грудь, рекомендуется сцедить небольшое количество грудного молока – это позволит смягчить грудь;
- после кормления сцедить молоко до состояния «мягкой» груди;
- женщине отдохнуть, расслабиться;
- приложить теплый компресс на грудь;
- надеть правильно подобранный бюстгальтер [26]

ВОПРОС 15. Ребенку 5 месяцев, мама кормит грудью. Нужно ли его допаивать?

В рекомендациях ВОЗ отмечено, что приемы и действия, которые мешают желанию или способности грудного ребенка эффективно сосать грудь, такие, например, как введение дополнительных жидкостей (воды, воды с глюкозой или сахаром, чаев, травяных отваров, соков, молочных смесей и других жидкостей), вытесняют более богатое, более насыщенное пищевыми веществами грудное молоко и мешают ребенку сосать грудь, тем самым нарушая установление и продолжение грудного вскармливания. Даже в жарком климате, при условии исключительно грудного вскармливания, дети могут сохранять жидкости и поддерживать достаточную гидратацию, не получая никакой дополнительной жидкости [22].

Безусловно, это лишь малая часть спорных вопросов, с которыми может столкнуться педиатр в своей практической деятельности. Во многих случаях для их решения необходимо привлечение других специалистов и коллегиальное принятие решения. Однако всегда требуется индивидуальный подход к каждому отдельному пациенту. 

ЛИТЕРАТУРА

1. Tilley EB, Shaaban OM, Wilson M et al. Breastfeeding and contraception use among women with unplanned pregnancies less than 2 years after delivery. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 2009, 105: 127-130.
2. Pareja R. The association between breastfeeding during late pregnancy and the occurrence of small for gestational age and prolonged active phase of labor among Peruvian women. *Retro-spective Theses and Dissertations*, 2007, 21(4): 1-14.
3. Sengul O, Sivaslioglu A, Kokanali M et al. The outcomes of the pregnancies of lactating women. *Turk. J. Med. Sci.*, 2013, 43: 251-254.
4. Shaaban OM, Abbas AM, Abdel Hafiz HA, Abdelrahman AS, Rashwan M, Othman ER. Effect of pregnancy-lactation overlap on the current pregnancy outcome in women with substandard nutrition: a prospective cohort study. *Facts. Views. Vis. Obgyn.*, 2015 Dec 28, 7(4): 213-221.
5. 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.
6. Детское питание: Руководство для врачей. Под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Коня. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2013. 744 с.
7. Особенности питания беременных и кормящих женщин: учеб. Пособие. И.Н. Захарова, Т.Э. Боровик, Н.М. Подзолкова, Н.А. Коровина, В.А. Скворцова, Е.Б. Мачнева. ГБОУ ДПО Российской медицинской академия последипломного образования. М.: ГБОУ ДПО РМАПО, 2014. 64 с.
8. Filiciani S, Siemieniczuk GF, Nardin JM, Cappio B, Albertengo AC, Nozzi G, Caggioli M. Cohort Study to Assess the Impact of Breast Implants on Breastfeeding. *Plast. Reconstr. Surg.*, 2016 Dec, 138(6): 1152-1159.
9. Schiff M, Algert CS, Ampt A, Sywak MS, Roberts CL. The impact of cosmetic breast implants on breastfeeding: a systematic review and meta-analysis. *Int. Breastfeed. J.*, 2014 Oct 17, 9: 17.
10. Cinar ND, Alvr TM, Kose D, Nemut T. Breastfeeding twins: a qualitative study. *J. Health. Popul. Nutr.*, 2013 Dec, 31(4): 504-9.
11. Bennington LK. Breastfeeding multiples: it can be done. *Newborn. Infant. Nurs. Rev.*, 2011, 11: 194-7.
12. Damato EG, Dowling DA, Standing TS, Schuster SD. Explanation for cessation of breastfeeding in mothers of twins. *J. Hum. Lact.*, 2005, 21: 296-304.
13. Segal NL. Population-based research: breast-feeding multiple birth infants/twin research reviews and news: perceived aging in twins; separation of conjoined twins; school placement legislation/twins in education, fashion and humanitarian events. *Twin. Res. Hum. Genet.*, 2010, 13: 217-20.
14. Damato EG, Dowling DA, Madigan EA, Thanatherakul C. Duration of breastfeeding for mothers of twins. *J. Obstet. Gynecol. Neonatal. Nurs.*, 2005, 34: 201-9.
15. Kietbratowska B, Cwiek D, Preis K, Malinowski W, Hofman A. Breastfeeding of twins. *Arch. Perinat. Med.*, 2010, 16: 201-5.
16. Gromada KK, Spangler AK. Breastfeeding twins and higher-order multiples. *J. Obstet. Gynecol. Neonatal. Nurs.*, 1998, 27: 441-9.
17. World Health Organization. Global strategy for infant and young child feeding. Geneva: World Health Organization, 2003. p. 30.
18. Gromada K. ILCA's inside track a resource for breastfeeding mothers: twins. *J. Hum. Lact.*, 2010, 26: 331-2.
19. Cinar ND, Kose D, Dogu O. Breast feeding in multiple babies. *Sakarya. Med. J.*, 2012, 3: 115-21.
20. Flidel-Rimon O, Shinwell ES. Breast-feeding multiples. *Semin Neonatol*, 2002, 7: 231-9.
21. Szucs KA, Axline SE, Rosenman MB. Quintuplets and a mother's determination to provide human milk: it takes a village to raise a baby – how about five? *J. Hum. Lact.*, 2009, 25: 79-84.
22. Кормление и питание грудных детей и детей раннего возраста. Региональные публикации ВОЗ. Европейская серия. 2003. No 87. 369 с.
23. Лукоянова О.Л. Сцеженное материнское молоко: за и против. *Вопросы современной педиатрии*, 2010, 9(2): 70-73.
24. Рациональное вскармливание недоношенных детей. Методические указания. Боровик Т.Э., Яцык Г.В., Ладодо Г.С. 3-е изд., доп. и перераб. 2012. 72 с.
25. Скворцова В.А., Боровик Т.Э., Нетребенко О.К. Нарушения питания недоношенных детей (обзор литературы). *Вестник современной клинической медицины*, 2013, 6(6): 90-95.
26. Коровина Н.А., Подзолкова Н.М., Захарова И.Н. Особенности питания беременных и женщин в период лактации: пособие для врачей. М.: Медпрактика-М, 2008. 63 с.



КАФЕДРА ПЕДИАТРИИ
ГБОУ ДПО РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ МЗ РФ



VII Научно-практическая конференция Современные вопросы педиатрии

15 марта 2017

Здание Правительства Москвы

МЕДЗНАНИЯ⁺

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



MedQ+

Доступно на
 Google play

Доступно на
 App Store

О.А. ГРОМОВА¹, д.м.н., профессор, И.Ю. ТОРШИН², к.ф.-м.н., Н.И. ТАПИЛЬСКАЯ³, д.м.н., профессор¹ Ивановская государственная медицинская академия² Московский физико-технический институт, Долгопрудный³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

ПРОТЕОМНЫЙ АНАЛИЗ МАГНИЙ-ЗАВИСИМЫХ БЕЛКОВ

В СИСТЕМЕ «МАТЬ – ПЛОД – РЕБЕНОК»

Системно-биологический анализ более 700 магний-зависимых белков протеома человека указал на 7 важнейших направлений действия магния: (1) эмбриональное развитие, (2) энергетический метаболизм, (3) процессы передачи сигналов от рецепторов, (4) неврологические роли, (5) поддержка структуры соединительной ткани, (6) сердечно-сосудистые и (7) иммунологические роли. Дефицит магния во время беременности будет способствовать развитию пороков развития (скелетных дефектов, рахита, грыж диафрагмы, лицевых пороков, краниосиностоза, нарушений строения сетчатки и зрения, брахидактилий). В раннем возрасте дефицит магния ассоциирован с синдромом внезапной смерти, в дошкольном и подростковом возрасте приводит к нарушениям функции мышц, что в случае миокарда ассоциировано с нарушениями сократимости желудочков сердца и аритмией. Для дефицита магния также характерны митохондриальные нарушения, гиперинсулинемия, нарушения структуры кожи и ее придатков, опухолевые заболевания и заболевания, ассоциированные с нарушениями энергетического метаболизма (в т. ч. гипопаратиреоз и анемия). Эффекты дефицита магния у плода и у детей существенно утяжеляются на фоне недостаточности витамина В6 (пиридоксин). Результаты протеомного анализа позволили указать на соответствующие молекулярно-физиологические механизмы синергизма магния и пиридоксина. В целом результаты настоящего анализа указывают на весьма обширные области для коррекции недостаточности магния и пиридоксина с целью профилактики и терапии широкого круга заболеваний, начиная с периода внутриутробного развития и раннего детства до подросткового периода.

Ключевые слова: протеом, системная биология магния, беременные, плод, дети, подростки, профилактика дефицита магния, пиридоксин (витамин В6).

О.А. GROMOVA¹, I.YU. TORSHIN², N.I. TAPILSKAYA³¹ Ivanovo State Medical Academy² Moscow Institute of Physics and Technology (State University), Dolgoprudny³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University

PROTEOMIC ANALYSIS OF MAGNESIUM-DEPENDENT PROTEINS AND CHILDREN'S HEALTH

Systems biology analysis of over 700 magnesium-dependent proteins in human proteome shown that these proteins affect (1) the embryonic development, (2) energy metabolism, (3) signal transduction processes from receptors, (4) neurological function, (5) support of connective tissue structure, (6) cardiovascular and (7) immunological roles. Magnesium deficiency during pregnancy will stimulate development of congenital malformations (skeletal defects, rickets, hernia of the diaphragm, facial defects, craniosynostosis, structural disorders of the retina and vision, brachydactyly). Magnesium deficiency at an early age is associated with sudden death syndrome in preschool and adolescence leads to impaired function of skeletal muscles and myocardium. Magnesium deficiency is also characterized by mitochondrial disorders, hyperinsulinemia, disorders of the skin structure and its appendages, tumors and diseases associated with impaired energy metabolism (including hypoparathyroidism and anemia). Effects of magnesium deficiency in children significantly heavier on the background of lack of vitamin B6 (pyridoxine). The results of proteomic analysis enable to point out the relevant molecular and physiological mechanisms of synergy between magnesium and pyridoxine. Overall, the results of the analysis indicate a very extensive area for the correction of magnesium and pyridoxine deficiency for the prevention and treatment of a wide range of diseases, from the period of fetal development and early childhood through adolescence.

Keywords: proteomics, systems biology, magnesium, embryo, children, adolescents, prevention of magnesium deficiency, pyridoxine (vitamin B6).

ВВЕДЕНИЕ

Взгляд на магний как специфическое средство, используемое преимущественно для лечения судорог у недоношенных детей [1], устарел по меньшей мере на 50 лет. Воздействие иона магния на организм ребенка вовсе не ограничивается профилактикой судорог, и приводимые в настоящей работе результаты анализа белков протеома человека указывают на широкий спектр возможных применений препаратов магния в педиатрии. Данная

работа продолжает серию работ по системно-биологическим анализам белков и генов, участвующих в реализации эффектов микронутриентов; в одной из первых работ были представлены результаты системно-биологического анализа эффектов витамина D [2].

Магний является одним из четырех важнейших электролитов организма. Обязательное комплексообразование ионов Mg^{2+} с молекулой АТФ, необходимое для синтеза и осуществления функций АТФ, указывает на фундаментальное значение иона магния для поддержки мета-

болизма всех типов клеток. Однако молекулярно-биологические свойства магния далеко не исчерпываются описанными выше ролями.

Известно, например, что ион Mg^{2+} принципиально необходим для ингибирования глутаматных NMDA-рецепторов, метаболизма катехоламинов, поддержания ритма сердца и многих других процессов [3]. Данные роли магния осуществляются посредством специфического связывания ионов Mg^{2+} с определенными белками протеома человека и имеют важное значение для комплексной оценки физиологического воздействия магния на здоровье ребенка.

В период активного роста организма плода и ребенка магний необходим для полноценного развития тканей. Недостаток магния у детей проявляется задержкой роста, слабым развитием мышц. С точки зрения ЦНС, дефицит магния негативно влияет на формирование памяти и познавательной деятельности. При недостаточной обеспеченности магнием дети страдают неусидчивостью, переходящей в гиперактивность, с трудом удерживают внимание [4]. Клинические проявления дефицита магния относительно не специфичны и включают в себя в основном коликообразные боли в животе, которые могут сопровождаться головной болью, тиком, онемением конечностей и/или болями в мышцах, отмечается беспокойный сон.

В нескольких клинических исследованиях было показано, что различные органические соли магния вызывают уменьшение этих симптомов у детей [5]. При этом самым достоверным подтверждением диагноза «E61.2 Недостаточность магния» является исчезновение симптомов после перорального применения органических препаратов магния [6].

Возникновение описанных выше и многих других симптомов дефицита магния у детей [3] связано с нарушением специфических взаимодействий иона магния с белками протеома, которые отвечают за широкий круг биологических ролей. Проведенные нами поиски по базам данных протеома человека (NCBI PROTEIN, EMBL, UNIPROT, Human Proteome Map (HPM), BIOCYC-HUMAN и др.) показали, что в протеоме человека представлено не менее 720 белков, активность которых, так или иначе, регулируется уровнями Mg^{2+} (рис. 1).

Ион магния влияет на структуру и функцию геномной ДНК, РНК, белков протеома и некоторых метаболитов. Однако взаимодействие магния с ДНК и РНК неспецифично, т. к. Mg^{2+} необходимы для стабилизации структуры двойной спирали любых ДНК или РНК. За исключением отдельных метаболитов, прежде всего АТФ, взаимодействие ионов Mg^{2+} с метаболитами также малоспецифично. В то же время взаимодействие Mg^{2+} с белками протеома носит высокоспецифичный характер и затрагивает обширный круг биологических функций и соответствующих заболеваний.

Таким образом, анализ биологических ролей магниезависимых белков протеома позволяет провести комплексную системно-биологическую оценку всех возможных биологических ролей магния и, соответственно, описать спектр клинических применений препаратов магния у детей. В настоящей работе представлены результаты такого системно-биологического анализа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

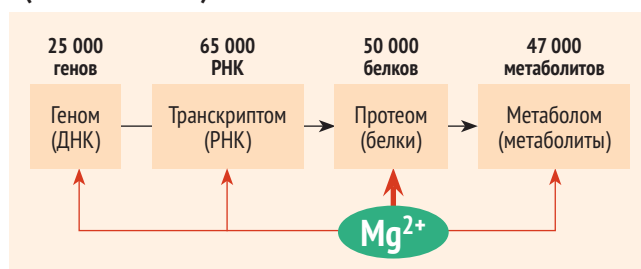
Список из 720 магниезависимых белков анализировался посредством метода функционального связывания [7] на основе имеющихся аннотаций генома человека, представленных в базах данных NCBI PROTEIN, EMBL, UNIPROT и HPM. Анализ функциональных взаимосвязей – одна из информационных технологий современной биоинформатики. Данный метод основан на системном рассмотрении органов, тканей, клеток и их мельчайших компонентов – белков, ДНК, метаболитов (в т. ч. витаминов и других микронутриентов) в рамках фундаментальных основ молекулярной биологии и биохимии. Так, на основе информации определенной геномной ДНК синтезируется соответствующий белок, выполняющий строго очерченный круг специфических функций. Как врожденные мутации гена, так и дефициты кофакторов белка (магния, кальция, определенных витаминов и др.) будут приводить к падению активности тех или иных белков и проявлению той или иной специфической клинической симптоматики (рис. 2).

Метод анализа функциональных взаимосвязей, соединяя данные различных уровней информации (данные о моногенных заболеваниях, биохимические данные о кофакторах белков, данные о клеточных ролях белков, симптоматика и критерии диагностики заболеваний и т. д.), позволяет систематически рассмотреть все возможные биологические роли магния. В целом при использовании метода анализа функциональных взаимосвязей (рис. 2) каждый белок протеома человека представлен строкой в таблице, включающей такие описания белка/гена, как:

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

Далее в полученном списке выделяются гены, соответствующие белкам из списка Mg -зависимых белков, и

Рисунок 1. Ион магния в постгеномной перспективе (геном человека)



на основании статистических критериев проводятся последующие анализы частот встречаемости биологических ролей этих белков. Для статистической обработки результатов исследования использовались методы математической статистики, включающие расчет числовых характеристик случайных величин, проверку статистических гипотез с использованием параметрических и непараметрических критериев, корреляционного и дисперсионного анализа. Сравнение прогнозируемых и наблюдаемых частот встречаемости исследуемых признаков проводилось с помощью критерия χ^2 -критерия, критерия Вилкоксона – Манна – Уитни и теста Стьюдента. Для статистической обработки материала использовались прикладная программа STATISTICA 6.0 и электронные таблицы Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенного анализа среди известных 50 057 белков протеома человека было выделено 20 180 аннотированных белков протеома (т. е. белков, для которых известны хотя бы основные биологические роли). Среди 20 180 белков 720 являлись магний-зависимыми: для данных белков имелась либо информация, подтверждающая связывание одного или нескольких ионов Mg^{2+} соответствующим белком, либо экспериментальная информация о воздействии, пусть даже и косвенном, ионов Mg^{2+} на активность данного белка. Рассмотрение всех этих белков в рамках настоящей статьи не представляется возможным. Поэтому рассмотрим различные способы системно-биологической группировки (кластеризации) этих белков.

Используя методы анализа метрических конфигураций [8–10], мы провели кластерный анализ всех магний-зависимых белков в соответствии с их биохимическими функциями. Биохимические функции белков извлекались из аннотаций биологических ролей белков в соответствии с международной номенклатурой GO (Gene Ontology, см. далее). В качестве метрической функции расстояния использовалась лямбда-метрика [7], позволя-

ющая оценить «расстояние» между биохимическими ролями произвольной пары белков. Результаты кластерного анализа представлены на рисунке 3.

Приведены примеры конкретных белков в каждом кластере. Кластер I «Серин/треониновые протеинкиназы», кластер II «АТФазы», кластер III «Ферменты метаболизма и ремонта ДНК», кластер IV «Mg-зависимые ионные каналы», кластер V «Аденилатциклазы и другие белки цАМФ-зависимой внутриклеточной передачи сигнала от рецепторов», кластер VI «Интегрины и другие белки межклеточного взаимодействия».

Результаты кластерного анализа показывают, что почти половина белков с известными биохимическими ролями не относится к какому-либо кластеру. Иначе говоря, значительная пропорция магний-зависимых белков выполняет существенно различные биохимические роли.

В то же время было выделено 6 кластеров магний-зависимых белков с достаточно близкими биохимическими ролями: кластер I «Серин/треониновые протеинкиназы», кластер II «АТФазы», кластер III «Ферменты метаболизма и ремонта ДНК», кластер IV «Mg-зависимые ионные каналы», кластер V «Аденилатциклазы и другие белки цАМФ-зависимой внутриклеточной передачи сигнала от рецепторов», кластер VI «Интегрины и другие белки межклеточного взаимодействия». Эти группы белков обсуждаются более подробно далее.

Результаты анализа частоты встречаемости ключевых слов в текстовых аннотациях магний-зависимых белков (рис. 4) подтверждают результаты кластерного анализа. Действительно, наиболее частыми ключевыми словами были именно «серин/треониновая киназа», «аденилатциклаза», «ионные каналы», «АТФазы», «фермент биосинтеза и ремонта ДНК», «интегрины» и др.

Анализ биологических ролей Mg-зависимых белков, аннотированных в соответствии с международной номенклатурой Gene Ontology (GO), позволил установить биологические роли белков, специфично ассоциированные именно с эффектами магния (табл. 1). Специфичность ассоциации этих биологических ролей именно с магнием подразумевает, что эти биологические роли встречались

Рисунок 2. Основы системно-биологического подхода к анализу Mg-зависимых белков

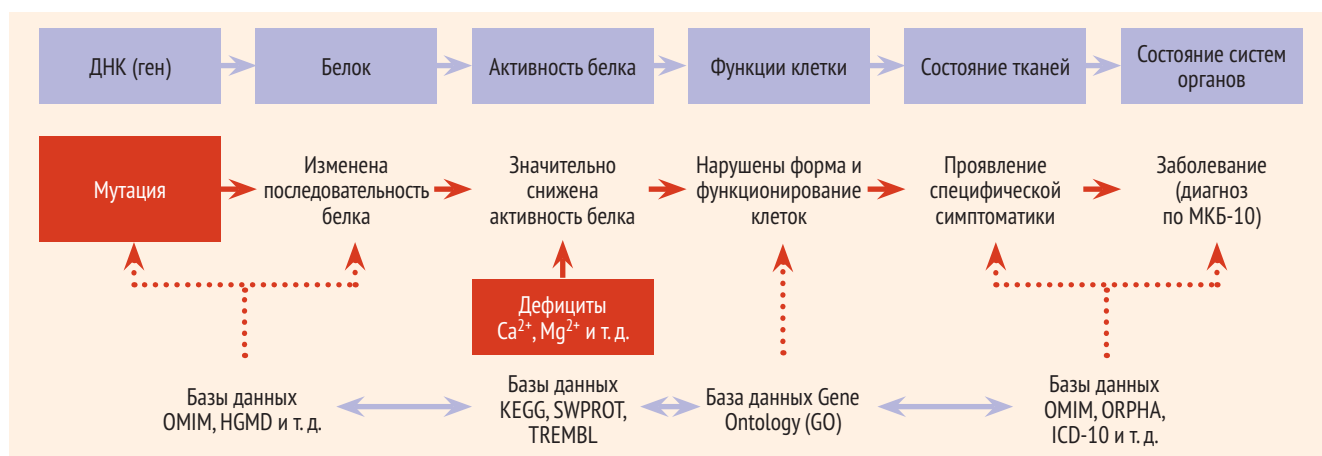
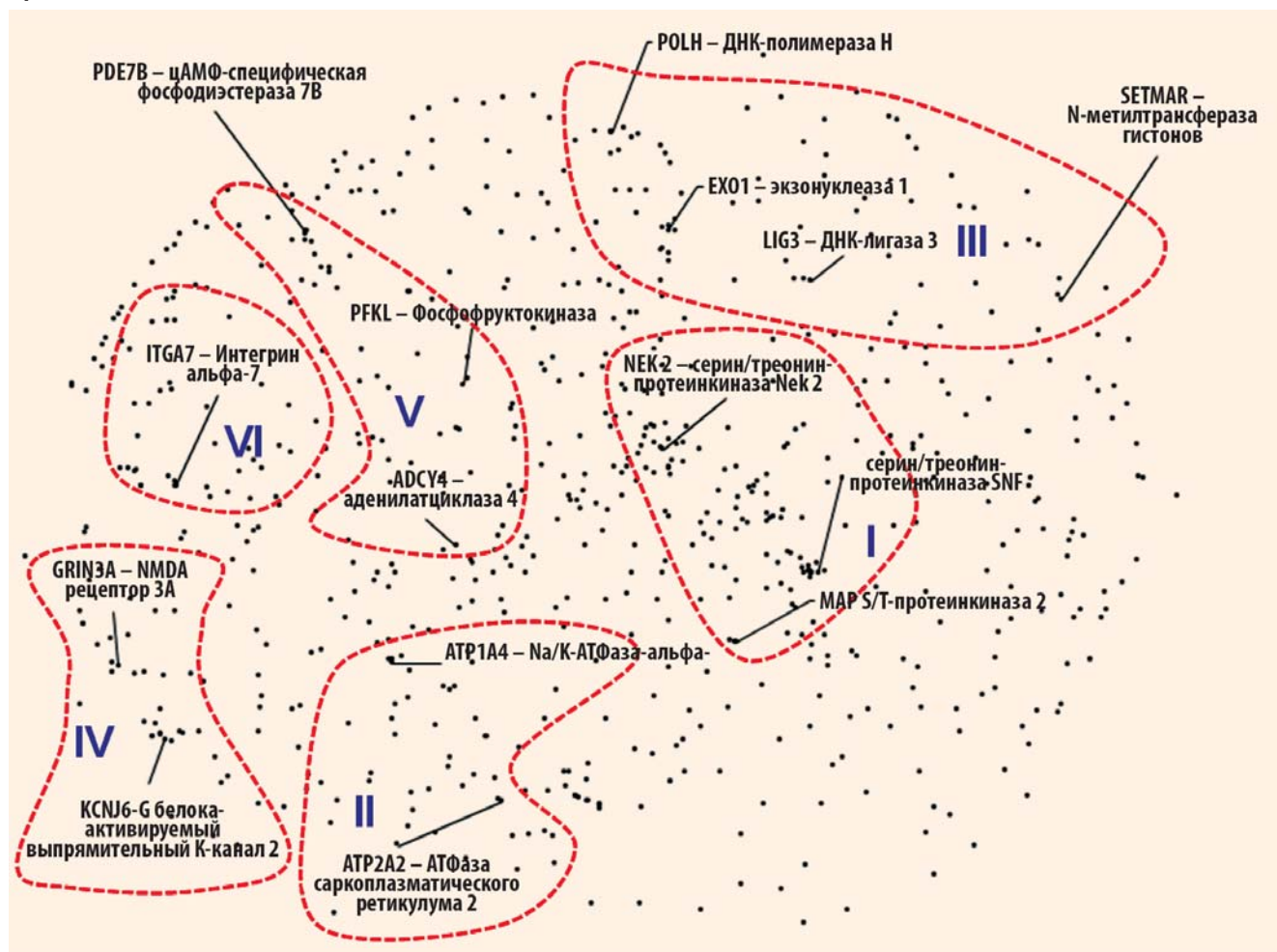


Рисунок 3. Результаты кластеризации магний-зависимых белков протеома человека в соответствии с их биохимическими ролями



достоверно чаще именно в подмножестве магний-зависимых белков, чем в произвольном подмножестве белков протеома человека. Можно сказать, что в осуществление этих биологических активностей вносят существенный вклад именно ионы магния, а не какие-либо другие ионы.

Анализ перечисленных в таблице 1 биологических ролей Mg-зависимых белков показал, что ион магния характеризуется разносторонним специфическим действием на различные системы организма. В целом можно выделить 7 основных направлений воздействия магния на организм:

■ **Энергетический метаболизм** («Связывание АТФ», «Митохондрии», «Митохондриальный матрикс», «Метаболизм глюкозы», «Ответ на глюкозу», «Глюконеогенез»), необходимый для поддержки мембранного потенциала всех видов клеток.

■ **Процессы передачи сигналов от рецепторов внутрь клеток** («Сигнал от рецепторов через S/T-киназы», «Связывание ГТФ», «Метаболизм инозитолфосфатов», «Сигнальный путь Wnt», «Аденилатциклазы», «цАМФ», «Гуанилатциклазы», «Тирозинкиназы»), принципиально необходимые для эмбрионального развития и поддержания функции сердечно-сосудистой, иммунной и нервной

Рисунок 4. Результаты анализа текстовых аннотаций магний-зависимых белков



Таблица 1. Биологические роли Mg-зависимых белков, специфически ассоциированные с действием иона магния

Биологическая роль	n_1	v_1	v_0	О.Ш.	$P(\chi^2)$
Связывание АТФ	306	0,4256	0,0612	6,96	3,2E-289
Серин/треонин (S/T) протеинкиназы	120	0,1669	0,0113	14,82	3,7E-218
Митохондрии	86	0,1196	0,0598	2,00	2,92E-09
Связывание гуанозинтрифосфата (ГТФ)	56	0,0779	0,0166	4,70	2,24E-30
Митохондриальный матрикс	39	0,0542	0,0149	3,64	2,09E-14
Сигнал от рецепторов через S/T-киназы	28	0,0389	0,0013	29,60	5,34E-79
Апоптоз	27	0,0376	0,0239	1,57	-
Деление клеток	24	0,0334	0,0161	2,08	0,005388
Репарация ДНК	23	0,0320	0,0090	3,55	3,46E-08
Транспорт ионов калия в клетку	22	0,0306	0,0003	96,89	8,66E-97
Репликация ДНК	22	0,0306	0,0066	4,65	1,11E-11
Регуляция воспаления	20	0,0278	0,0182	1,53	-
Врожденный иммунный ответ	19	0,0264	0,0203	1,30	-
Регуляция электрической активности сердца	18	0,0250	0,0019	13,21	2,99E-29
Структура внеклеточного матрикса	18	0,0250	0,0091	2,77	0,00034
Постсинаптическая мембрана	17	0,0236	0,0098	2,40	0,004881
Внутриутробное развитие эмбриона	16	0,0223	0,0084	2,64	0,00183
Рост нейритов	16	0,0223	0,0112	1,99	0,061274
Ответ на окислительный стресс	14	0,0195	0,0045	4,35	7,73E-07
Регулирование активности NF-kb	14	0,0195	0,0061	3,19	0,000287
Визуальное восприятие	14	0,0195	0,0097	2,00	0,086879
Функция почек	13	0,0181	0,0010	18,08	7,31E-27
Ответ на гипоксию	13	0,0181	0,0085	2,13	0,062628
Ангиогенез	13	0,0181	0,0108	1,67	-
Саркоlemma миоцитов	12	0,0167	0,0041	4,07	2,32E-05
Развитие сердца	12	0,0167	0,0085	1,96	-
Активность кальциевых каналов	11	0,0153	0,0028	5,38	3,69E-07
Метаболизм инозитолфосфатов	10	0,0139	0,0019	7,34	2,51E-09
Взаимодействие «клетка – матрикс»	10	0,0139	0,0043	3,26	0,002865
Развитие мозга	10	0,0139	0,0096	1,44	-
Синаптическая передача сигнала	10	0,0139	0,0115	1,21	-
Метаболизм глюкозы	9	0,0125	0,0028	4,40	0,000143
Чувствительность клеток к глюкозе	9	0,0125	0,0032	3,96	0,000583
Активация тромбоцитов	9	0,0125	0,0054	2,33	-
Коагуляция крови	9	0,0125	0,0085	1,48	-
Биосинтез холестерина	8	0,0111	0,0015	7,55	9,92E-08
Связывание NAD	8	0,0111	0,0016	6,82	6,23E-07
Регулирование АД	8	0,0111	0,0031	3,64	0,003606
Сигнальный путь Wnt	8	0,0111	0,0088	1,27	-
Активность NMDA-рецепторов	7	0,0097	0,0001	184,98	1,68E-34
Глюконеогенез	7	0,0097	0,0019	5,00	0,00029

Примечание. Биологические роли приведены в соответствии с номенклатурой Gene Ontology (GO). n_1 – число Mg-зависимых белков с данной биологической ролью, v_1 – частота встречаемости биологической роли в выборке Mg-зависимых белков, v_0 – общая частота встречаемости биологической роли во всем протеоме, О.Ш. – отношение шансов (v_1/v_0), $P(\chi^2)$ – достоверность ассоциации. Биологические роли в таблице упорядочены в соответствии со значением числа Mg-зависимых белков (n_1).

систем, а также для осуществления биологических эффектов многочисленных гормонов, в т. ч. инсулина и репродуктивных белковых гормонов (ГНВГ, ЛГ, ФСГ).

■ **Эмбриональное развитие** («Внутриутробное развитие эмбриона», «Апоптоз», «Деление клеток», «Репарация ДНК», «Репликация ДНК», «Ангиогенез», «Развитие мозга», «Развитие сердца»).

■ **Структура соединительной ткани** («Структура внеклеточного матрикса», «Взаимодействие «клетка – матрикс»»).

■ **Сердечно-сосудистые роли** («Функция почек», «Импорт ионов калия», «Саркоlemma», «Активность кальциевых каналов», «Регуляция электрической активности сердца», «Регулирование АД», «Биосинтез холестерина», «Активация тромбоцитов», «Коагуляция крови»).

■ **Иммунологические роли** («Воспалительная реакция», «Врожденный иммунный ответ», «Регулирование активности NF-kb», «Ответ на окислительный стресс», «Ответ на гипоксию»).

■ **Неврологические роли** («Синаптическая передача сигнала», «Постсинаптическая мембрана», «Рост нейритов», «Визуальное восприятие», «Активность NMDA-рецепторов»).

Анализ биологических ролей отдельных белков в соответствии с GO-номенклатурой указывает на отдельные биологические процессы, для нормофизиологического протекания которых необходимы адекватные уровни магния как внутри клеток, так и во внеклеточной среде. Нормофизиологическое протекание всех этих биологических процессов является обязательным условием для здоровья плода и роста организма ребенка.

Следует также отметить, что многие из этих биологических процессов зависят от обеспеченности организма не только магнием, но и витамином B6. Например, такие биологические роли магния, как «регуляция воспаления», «биосинтез холестерина», «метаболизм глюкозы» и др., не могут быть реализованы в организме без участия B6-зависимых ферментов, в которые входит кофактор пиридоксаль-5-фосфат [3]. B6-зави-

симые ферменты участвуют в регуляции уровней гомоцистеина – независимого фактора воспаления [11]. Витамин В6 улучшает переработку глюкозы и профилактирует развитие инсулинрезистентности, нарушений липидного профиля и эндотелиальной дисфункции [12]. Существование витамин-В6-зависимых пороков развития указывает на важность витамина В6 для ролей «внутриутробное развитие эмбриона» и «развитие мозга» [13].

Представляет интерес оценить, как ионы магния могут влиять на более «крупные» фрагменты метаболизма – внутриклеточные сигнальные каскады, биосинтетические каскады и другие элементы реактома человека (реактом – совокупность всех химических реакций, протекающих в клетках и вне клеток данного организма). Данный анализ был проведен с использованием аннотаций белков протеома человека, приведенных в базе данных REACTOME (рис. 5, табл. 2).

Анализ с использованием данных реактома человека существенно детализирует молекулярные механизмы осуществления упоминаемых выше биологических эффектов магния. С учетом реактомных данных молекулярные механизмы осуществления приведенных выше 7 основных направлений воздействия магния на организм детализируются следующим образом.

■ **Энергетический метаболизм** – помимо участия в митохондриальном синтезе АТФ, магний принимает участие в важнейших реактомных путях метаболизма углеводов: активации протеинкиназы-А и сигнальном каскаде рецептора глюкагона, регулировании секреции инсулина, гликолизе.

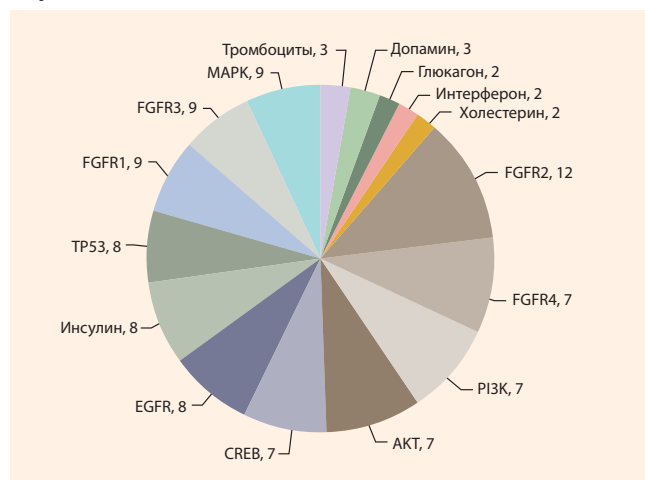
■ **Процессы передачи сигналов от рецепторов внутрь клеток** осуществляются при участии сигнальных G(s), G(i)- и G(z)-белков (которые, в частности, управляют активацией G-белок-управляемых калиевых каналов), сигнальных каскадов с участием ионов кальция, PLC (фосфолипаза C), фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, инозитолфосфатов (каскады RAF/MAPK/MEKK/ AKT/PI3K) и фосфорилирования CREB.

Таблица 2. Реактомные роли Mg-зависимых белков, специфически ассоциированные с действием иона магния

Элементы реактома	n_1	v_1	v_0	О.Ш.	$P(\chi^2)$
Ионные каналы, АТФазы	36	0,0501	0,0010	50,07	1,2E-129
Внутриклеточная передача сигнала G(s) белками	30	0,0417	0,0059	7,02	1,6E-26
Внутриклеточная передача сигнала G(i) белками	19	0,0264	0,0117	2,26	0,005934
Внутриклеточная передача сигнала G(z) белками	16	0,0223	0,0016	14,09	2,14E-27
Взаимодействие интегрин с внеклеточной матрицей и другими клетками	14	0,0195	0,0038	5,14	1,55E-08
Регулирование антионкогена TP53 посредством фосфорилирования	13	0,0181	0,0040	4,52	1,05E-06
Каскады киназ RAF/MAPK/MEKK/АКТ/PI3K	12	0,0167	0,0054	3,11	0,001471
Сигнальный каскад фактора роста Sonic Hedgehog (Shh)	12	0,0167	0,0023	7,37	3,24E-11
Регуляция вазопрессинном почечного гомеостаза через аквапорины	12	0,0167	0,0016	10,23	1,45E-15
Активация протеинкиназы-А (рецепторглюкагона)	11	0,0153	0,0003	48,45	6,68E-39
Гликолиз	10	0,0139	0,0012	12,01	5,42E-15
Сигнальный каскад рецептора глюкагона	10	0,0139	0,0008	16,52	2,39E-19
Активация G-белок-управляемых калиевых каналов	10	0,0139	0,0008	17,62	2,79E-20
Регулирование секреции инсулина	8	0,0111	0,0013	8,46	1,11E-08
Передача сигнала через фосфолипазу C	8	0,0111	0,0004	26,43	4,32E-21
Передача сигнала ионами Ca^{2+}	7	0,0097	0,0027	3,56	0,009857
Синтез фосфатидилхолина	7	0,0097	0,0007	14,23	4,16E-12
Синтез фосфатидилэтаноламина	7	0,0097	0,0003	30,83	4,26E-20
Протеогликаны внеклеточного матрикса	6	0,0083	0,0036	2,30	-
Ремонт коротких обрывов ДНК	6	0,0083	0,0029	2,83	-
Сигнальный путь тромбина через протеиназа-активированные рецепторы	6	0,0083	0,0014	6,10	0,000115
Фосфорилирование CREB через активацию кальмодулин-киназы (CaMKII)	6	0,0083	0,0005	17,62	3,34E-12
Сигнальный путь интерферона-гамма	5	0,0070	0,0085	0,82	-
Регуляция выделения синтезируемых в тромбоцитах стимуляторов агрегации тромбоцитов	5	0,0070	0,0053	1,32	-
Сигнальный путь фактора ангиогенеза VEGF	5	0,0070	0,0030	2,32	-
Метаболизм гликофинголипидов	5	0,0070	0,0019	3,67	0,035967
Сигнальный путь интерлейкина-1	5	0,0070	0,0016	4,40	0,010223
Метаболизм длинноцепочечных жирных кислот посредством CoA	5	0,0070	0,0011	6,61	0,000266
Сигнальный путь тромбоксана	5	0,0070	0,0009	7,34	8,47E-05
Сигнальные пути факторов роста фибробластов (FGFR2, FGFR3, FGFR1, FGFR4, EGFR)	5	0,0070	0,0009	7,34	8,47E-05
Биосинтез холестерина	5	0,0070	0,0007	9,44	3,96E-06
Регуляция NMDA-рецепторов	5	0,0070	0,0006	11,01	4,86E-07
Фосфорилирование CREB через аденилатциклазы	5	0,0070	0,0001	66,06	1,01E-19
Регуляция адгезии тромбоцитов к коллагену	4	0,0056	0,0006	9,61	4,79E-05

Примечание. n_1 – число Mg-зависимых белков с данной реактомной ролью, v_1 – частота встречаемости реактомной роли в выборке Mg-зависимых белков, v_0 – общая частота встречаемости в протеоме, О.Ш. – отношение шансов (v_1/v_0), $P(\chi^2)$ – достоверность ассоциации. Реактомные роли в таблице упорядочены в соответствии со значением числа Mg-зависимых белков (n_1).

Рисунок 5. Аннотации магний-зависимых белков протеома человека в базе данных REACTOME



■ **Эмбриональное развитие** поддерживается ионами магния при участии описанных выше сигнальных каскадов, в т. ч. при участии регулирования апоптоза посредством белка TP53, сигнального каскада Sonic Hedgehog (участвующего в процесса раннего развития и формирования левой/правой симметрии тела, прорезывании зубов, разделении пальцев на руках и на ногах), ремонта ДНК, сигнального пути фактора ангиогенеза VEGF и сигнального пути Wnt, а также с помощью молекулярных механизмов воздействия магния на соединительную ткань. Важно отметить, что более 100 магний-зависимых белков являются плацентарными белками [14].

■ **Поддержка структуры соединительной ткани** ионами магния осуществляется через реактомные пути рецепторов факторов роста фибробластов (FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4), фактора роста эпидермиса EGFR, взаимодействие интегринов с внеклеточной матрицей и с другими клетками, биосинтеза протеогликанов внеклеточного матрикса.

■ **Сердечно-сосудистые роли** магния осуществляются за счет поддержки цикла сокращения/расслабления сарколеммы мышц, регуляции активности кальциевых и калиевых каналов, регуляции вазопрессинном почечного гомеостаза через аквапорины, поддержки метаболизма холестерина и длинноцепочечных жирных кислот посредством кофермента-А, регуляции свертывания крови (дегрануляция тромбоцитов, сигнальный путь тромбина через протеиназа-активированные рецепторы, сигнальный путь тромбоксана, адгезии тромбоцитов к коллагену).

■ **Иммунологические роли** – ионы магния проявляют противовоспалительный эффект за счет регулирования активности NF- κ B, сигнального пути интерферона-гамма и сигнального пути интерлейкина-1.

■ **Неврологические роли** магния осуществляются при участии иона Mg^{2+} в синаптической передаче сигнала с участием допамина, NMDA-рецепторов, в многочисленных сигнальных путях опосредования эффектов других нейротрансмиттеров (сигнальных G(s)-, G(i)- и G(z)-белков, ионов кальция, фосфолипазы C, которые участвуют в осуществлении эффектов катехоламинов, серотонина, до-

памина и др.). Нарушение активности этих белков будет приводить к дефициту внимания и гиперактивности, коморбидных дефициту магния [4, 15–17]. При этом при дефиците витамина B6 будет наблюдаться дефицит нейротрансмиттеров, который проявится у детей в задержке развития, у детей и взрослых – в дисфункции периферической нервной системы, гипотония и гипокинезия [18]. Нейротрофические роли магния осуществляются при участии сигнальных путей МАРК/МЕКК/ PI3K и фосфорилирования белка CREB через активацию кальмодулин-киназы и ряда аденилатциклаз.

Очевидно, что приведенные выше молекулярные механизмы действия магния весьма обширны и не могут быть детально проанализированы в рамках настоящей статьи. Рассмотрим более подробно один пример: воздействие магния на структуру соединительной ткани посредством участия в осуществлении эффектов факторов роста фибробластов – основной группы ростовых факторов, регулирующих рост и структурирование соединительнотканной основы паренхимы всех систем органов.

Факторы роста фибробластов (ФРФ) индуцируют деление клеток соединительной ткани [19]. Соединительная ткань, которая составляет около 50% всей массы тела и скрепляет воедино все ткани организма, формируется с первых дней жизни плода. Механически слабая соединительная ткань – основа морфофункциональных изменений не только при сколиозе, остеопорозе и других патологиях хрящевой и костной ткани, но и при сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваниях. Важно также отметить, что многие исследователи рассматривают нарушения формирования соединительной ткани (дисплазия соединительной ткани – ДСТ) как клиническую форму первичного магниевого дефицита, а использование препаратов магния рассматривается многими как средство патогенетического лечения ДСТ [20].

ДСТ у детей и подростков характеризуется широчайшим диапазоном проявлений. Детский и подростковый сколиоз, рахит, плоскостопие, нарушения фиксации органов (гастроптоз, нефроптоз, колоноптоз), пролапс митрального клапана, аневризмы сосудов, варикозное расширение вен, миопия, стрии в пубертате – все эти патологические состояния, так или иначе, связаны с патологией соединительной ткани. Если у взрослых дисплазия соединительной ткани чаще проявляется как аневризмы, гастроптозы, варикозное расширение вен, то у детей дисплазия проявляется пупочной, паховой или диафрагмальной грыжей, мальформациями легких, болезнью гиалиновых мембран и даже аномалиями развития (дивертикулы, гастрошизис, пороки сердца, незаращение дужек позвонков). Роль дефицита магния в синдроме внезапной смерти у детей известна педиатрам более 40 лет [1, 21].

Настоящий анализ показал, что магний участвует в осуществлении внутриклеточной передачи сигнала от всех четырех видов рецепторов ФРФ – FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, которые связывают белки ФРФ [22] и активируют процессы роста соединительной ткани организма ребенка. Сигнальный каскад рецепторов ФРФ достаточно сложен и включает взаимодействие десятков ферментов

и других белков. Активность многих из этих ферментов зависит от определенных нутриентных кофакторов, прежде всего магния, цинка и кальция. Дефициты магния и других соответствующих нутриентов будут способствовать нарушениям активности сигнального каскада ФРФ-рецепторов и, следовательно, нарушениям структуры соединительной ткани, т. к. молекулы ФРФ важны для дифференцировки, миграции, выживания и апоптоза клеток соединительной ткани внутренних органов, хряща и костей [23].

Результаты настоящего анализа показали, что магний вовлечен в многочисленные сигнальные каскады (фактор роста фибробластов, каскад рецепторов ФНО, трансформирующий фактор роста и др.), сбалансированная активность которых принципиально важна для поддержания соединительнотканной структуры кости. Дефицит магния приводит к нарушению активности этих сигнальных каскадов, что, в свою очередь, является причиной усиления процессов воспаления, преждевременного апоптоза остеобластов, усиленного деления деградирующих костную ткань остеокластов и, соответственно, приводит к усилению резорбции кости и снижению минеральной плотности кости (рис. 6). Пиридоксин, являясь фармакокинетическим и фармакодинамическим синергистом иона Mg^{2+} , не только способствует усиленному всасыванию магния, но и проявляет самостоятельные эффекты в поддержке структуры соединительной ткани кости [24].

Выше был описан весьма обширный спектр «специфических» биологических ролей белков протеома человека, активность которых прямо или косвенно зависит от концентраций ионов магния в тканях организма. Совокупность столь разнородных ролей обуславливает не менее широкий спектр заболеваний, специфически ассо-

циированных с нарушениями активации магний-зависимых белков протеома человека (табл. 3, рис. 7).

Подчеркнем, что приведенные в таблице 3 симптомы и заболевания ассоциированы с нуклеотидными дефектами генов, кодирующих обсуждаемые магний-зависимые белки протеома (см. «Материалы и методы»). Поскольку биологическая активность этих белков в существенной мере зависит от обеспеченности организма магнием, то дефицит магния будет приводить к симптоматике, схожей с проявлениями генетических дефектов.

Так, дефицит магния во время беременности будет способствовать развитию скелетных дефектов, рахита, брахидактилии, краниосиностозов, нарушений строения ретины и зрения. В любом возрасте дефицит магния, как известно, приводит к нарушениям функции мышц (прежде всего, судороги) и миопатии, что в случае миокарда ассоциировано с желудочковыми нарушениями и аритмией. Для дефицита магния также характерны митохондриальные нарушения, гиперинсулинемия, нарушения пигментации кожи и ксеродерма (рис. 7).

Анализ данных симптомов с учетом данных, представленных в базах данных OMIM, ORPHA, ICD-10, позволил выделить диагнозы по МКБ-10, специфически ассоциированные с магний-зависимыми белками протеома человека (рис. 8). Дефицит магния ассоциирован с пороками развития (Q87. Другие уточненные синдромы врожденных аномалий [пороков развития], затрагивающих несколько систем, Q04. Другие врожденные аномалии [пороки развития] мозга, Q80. Врожденный ихтиоз); опухолевыми заболеваниями (Z80. Злокачественное новообразование в семейном анамнезе); заболеваниями, ассоциированными с нарушениями энергетического метаболизма (E74. Другие нарушения обмена углеводов, E72. Другие нару-

Рисунок 6. Молекулярно-физиологические механизмы воздействия магния на структуру и функцию костной ткани

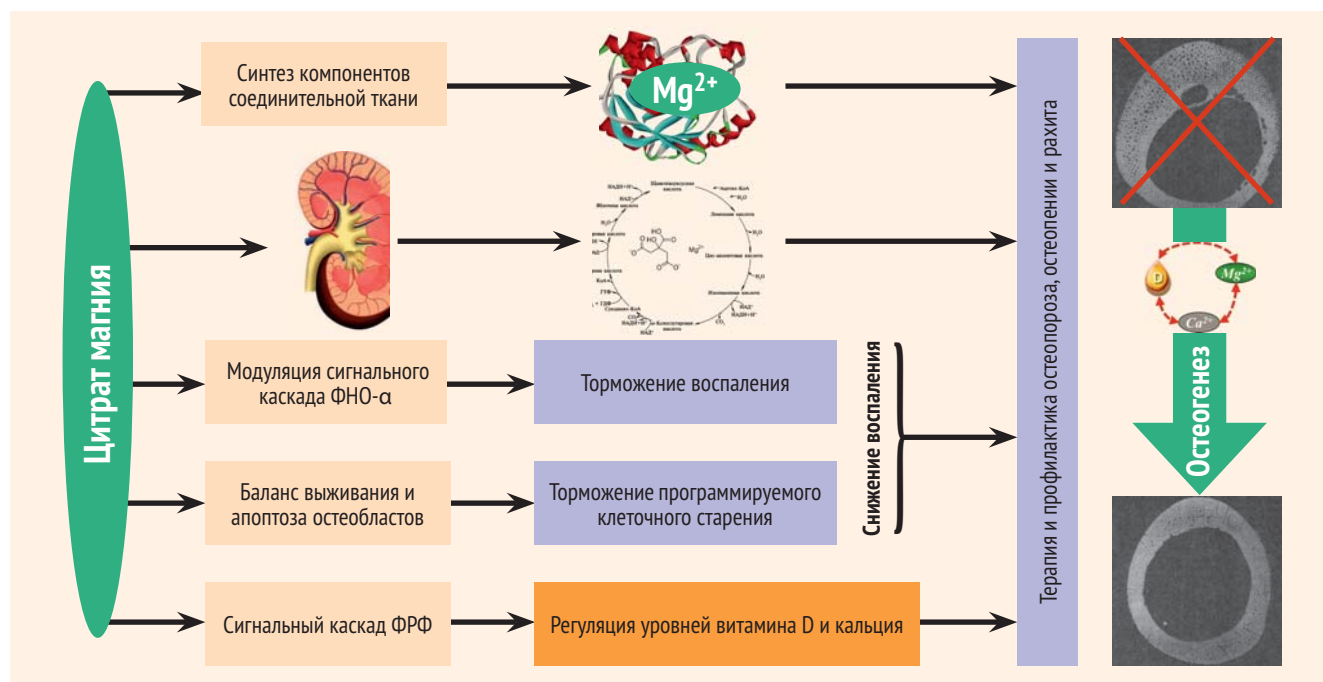


Таблица 3. Генетически обусловленные заболевания в номенклатуре МКБ-10 и соответствующие симптомы, специфически ассоциированные с Mg-зависимыми белками

Заболевание/симптоматика	n_1	v_1	v_0	О.Ш.	$P(\chi^2)$
Z80 (Злокачественное новообразование в семейном анамнезе)	25	0,0341	0,0002	221,23	5,08E-43
Аритмогенный эффект	22	0,0307	0,0003	99,55	1,92E-34
G72 (Другие миопатии)	15	0,0205	0,0006	33,18	3,58E-16
Нарушения пигментации кожи	34	0,0478	0,0020	23,82	7,16E-32
Ксеродерма	34	0,0478	0,0026	18,22	5,01E-27
E83 (Нарушения минерального обмена)	49	0,0683	0,0046	14,75	2,26E-33
E20 (Гипопаратиреоз)	20	0,0273	0,0019	14,75	2,55E-13
Гиперинсулинемия	30	0,0410	0,0042	9,83	2,65E-14
Рахит	20	0,0273	0,0031	8,85	1,09E-08
D55 (Анемия вследствие ферментных нарушений)	20	0,0273	0,0034	8,04	6,31E-08
L67 (Аномалии цвета волос и волосяного стержня)	15	0,0205	0,0028	7,37	1,63E-05
E79 (Нарушения обмена пуринов и пиримидинов)	20	0,0273	0,0037	7,37	2,9E-07
Желудочковые нарушения	25	0,0341	0,0059	5,82	5,65E-07
Q80 (Врожденный ихтиоз)	20	0,0273	0,0059	4,66	0,000259
H35 (Другие болезни сетчатки)	20	0,0273	0,0065	4,21	0,000856
G31 (Другие дегенеративные болезни нервной системы)	15	0,0205	0,0062	3,32	0,036588
Митохондриальные нарушения	34	0,0478	0,0164	2,92	0,00118
E74 (Другие нарушения обмена углеводов)	30	0,0410	0,0145	2,82	0,005239
Нарушения функции мышц	59	0,0819	0,0319	2,56	9,3E-05
Брахидактилия	39	0,0546	0,0218	2,51	0,003905
Q82 (Другие уточненные врожденные аномалии кожи)	30	0,0410	0,0173	2,37	0,032859
G71 (Первичные поражения мышц)	59	0,0819	0,0355	2,31	0,000797
Скелетные дефекты	32	0,0444	0,0193	2,30	0,031498
Q87 (Другие уточненные синдромы врожденных аномалий [пороков развития], затрагивающих несколько систем)	128	0,1775	0,0839	2,11	1,04E-06
E72 (Другие нарушения обмена аминокислот)	30	0,0410	0,0194	2,11	0,08949
Дефекты зрения	27	0,0375	0,0182	2,06	-
Краниосиностозы	20	0,0273	0,0176	1,55	-
Нарушения сетчатки	34	0,0478	0,0322	1,48	-
Q04 (Другие врожденные аномалии [пороки развития] мозга)	25	0,0341	0,0238	1,44	-
E75 (Нарушения обмена сфинголипидов и другие болезни накопления липидов)	20	0,0273	0,0235	1,16	-

Примечание. n_1 – число Mg-зависимых белков, соответствующих заболеванию/симптому, v_1 – частота встречаемости заболевания/симптома в выборке Mg-зависимых белков, v_0 – общая частота встречаемости в протеоме, О.Ш. – отношение шансов (v_1/v_0), $P(\chi^2)$ – достоверность ассоциации. Заболевания/симптомы в таблице упорядочены в соответствии со значением О.Ш., т.е. от наиболее специфических для магния к наименее специфическим.

шения обмена аминокислот, E79. Нарушения обмена пуринов и пиримидинов, E75. Нарушения обмена сфинголипидов и другие болезни накопления липидов, E20. Гипопаратиреоз, D55. Анемия вследствие ферментных нарушений); дисфункцией мышц (G71. Первичные поражения мышц, G72. Другие миопатии); заболеваниями глаз (H35. Другие болезни сетчатки); нарушениями структуры кожи и ее придатков (Q82. Другие уточненные врожденные аномалии кожи, L67. Аномалии цвета волос и волосяного стержня, например локальная седина волос у детей, G31. Другие дегенеративные болезни нервной системы).

По данным экспериментальных и клинических исследований, нарушения обмена магния действительно связаны с повышенным риском формирования пороков развития. Например, неотъемлемым элементом обмена магния в организме является Mg-транспортирующий канал TRPM6 (переходный рецепторный потенциал меластатина, подтип 6), обеспечивающий транспорт магния и абсорбцию магния в дистальных извитых канальцах нефрона [25].

Низкая или отсутствующая экспрессия/активность магниевого канала TRPM6 нарушает развитие эмбриона. Мутации гена ассоциированы с семейной гипомагниемией. Без лечения специальными препаратами магния дети с мутациями гена TRPM6 характеризуются задержкой умственного и физического развития, а также страдают от судорог [26, 27]. Фундаментальные исследования показали, что экспрессия TRPM6 регулируется рядом гормонов (эпидермальный фактор роста, эстрогены и др.), внутриклеточными концентрациями Mg^{2+} , pH (ацидоз снижает экспрессию гена) и АТФ [28]. Определенные препараты (циклоsporин, тиазидные диуретики) вызывают снижение экспрессии и активности TRPM6, приводя к гипомагниемии во внутриутробном периоде.

Следует подчеркнуть, что многие из этих факторов, негативно влияющих на экспрессию и активность магниевого канала TRPM6, также ассоциированы и с повышенным

Рисунок 7. Симптомы, специфически ассоциированные с магнием-зависимыми белками протеома человека



риском пороков развития. В эксперименте делеции Mg-транспортирующего канала TRPM6 приводят к формированию тяжелых пороков развития: дефектов нервной трубки, экзэнцефалии, расщелин позвоночника [29]. В клинической практике тератогенные эффекты циклоспорина, тиазидных диуретиков, аминогликозидов, фторхинолонов хорошо известны. Напомним, что все эти препараты вызывают глубокий дефицит магния в организме [30].

О КОМПЕНСАЦИИ ДЕФИЦИТОВ МАГНИЯ И ПИРИДОКСИНА

Дефицит магния у детей приводит к слабости скелетных мышц, дисплазии соединительной ткани, нарушениям осанки, пролапсу митрального клапана, раннему развитию гипертонии и перебоев в сердце. Дети с низкой обеспеченностью магнием страдают астеническими состояниями, избыточной массой тела, нарушениями липидного обмена, инсулинрезистентностью [3].

Проводимые в России крупномасштабные исследования указывают на необходимость проведения коррекции недостаточной обеспеченности магнием и витамином B6 в различных возрастных группах. Так, в результате многоцентрового скринингового исследования было установлено, что недостаточная обеспеченность витамином B6 встречалась более чем у половины обследованных [8]. При проведении коррекции недостаточности магния следует стремиться к достижению значений уровня магния в плазме крови более 0,83 ммоль/л (именно этот уровень соответствует достоверному снижению риска коморбидных дефициту магния патологий [8, 9]), а уровня магния в эритроцитах – более 1,65 ммоль/л [31].

Несмотря на большое количество продуктов – концентраторов магния и пиридоксина, компенсировать имеющиеся у ребенка дефициты магния и пиридоксина только за счет диеты не представляется возможным. Формально продукт может содержать значительное коли-

чество магния. Например, различные виды морских водорослей содержат магний в количестве 600...1000 мг/100 г, что соответствует 400...600 мг/100 г растворимого магния. Тем не менее анализ съедобных японских водорослей показал, что, несмотря на высокое содержание магния, биодоступность магния из водорослей сравнима с биодоступностью магния из оксида магния (т. е. менее 5%) [32]. Низкая биодоступность магния из продуктов – концентраторов магния связана, во-первых, с наличием в этих продуктах фитатов или оксалатов и, во-вторых, с состоянием секреции соляной кислоты желудочного сока у конкретного ребенка. Высококалорийная диета с избытком насыщенных жиров и соли, недостатком клетчатки, инулинов и продуктов – доноров позитивной микробиоты (лактобактерий и др.) не обеспечивает ребенка магнием, провоцирует провоспалительный ответ и нарушает иммунную защиту.

Поэтому компенсация дефицита магния должна быть комплексной. На фоне рекомендаций по оптимизации диеты (исключение «синтетической» высококалорийной, жирной пищи, включение продуктов – доноров магния с низким содержанием фитатов, дополнение диеты клетчаткой и инулин-содержащими продуктами и т. д.) следует также обеспечить прием достаточного количества элементного магния в составе органических солей (лактата, цитрата, пироглутамата магния и т. д.). Детям в возрасте одного года и старше для компенсации дефицита магния дают питьевой раствор пироглутамата магния Магне В6 (ампулы по 10 мл, 100 мг элементного магния, 10 мг пиридоксина). С 6-летнего возраста также может использоваться таблетированная форма Магне В6 (в 1 таблетке 48 мг элементного магния в форме лактата магния и 5 мг пиридоксина). Коррекция недостаточной обеспеченности детей магнием должна осуществляться в достаточных дозах в рамках курсового приема препаратов, содержащих магний и пиридоксин.

Рисунок 8. Заболевания в номенклатуре МКБ-10, специфически ассоциированные с магнием-зависимыми белками протеома человека



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Долгое время считалось, что ионы магния регулируют активность всего 300 белков, включая ферменты. Подобная точка зрения существенно устарела: проведенный нами системно-биологический анализ протеома человека указал на наличие по меньшей мере 720 магний-зависимых белков. Эти белки могут быть условно подразделены на 7 основных групп по основному направлению действия (энергетический метаболизм, процессы передачи сигналов от рецепторов, эмбриональное развитие, поддержка структуры соединительной ткани, сердечно-сосудистые, иммунологические и неврологические роли). Активность большинства магний-зависимых белков начинается с внутриутробного периода развития и очень важна для прохождения этапов развития в детстве. Поэтому дефицит магния нарушает программу развития плода и ребенка, а затем приводит к формированию многочисленных хронических патологий.

Среди достаточно интересных результатов настоящей работы является установление, например, того факта, что

ионы магния принципиально необходимы для осуществления биологических эффектов таких важнейших сигнальных путей, как Wnt, и сигнальных путей, регулирующих активность транскрипционного фактора NF-kb. Новейшие данные показывают, что нарушения регуляции активности NF-kb ассоциированы с укорочением длительности жизни [33]. Нарушения активности сигнального пути Wnt, который также содержит магний-зависимые белки, ассоциированы с развитием нейродегенеративных заболеваний [34].

Одним из важных результатов настоящей работы является то, что недостаточная активность магний-зависимых белков достоверно сопряжена с риском злокачественных новообразований в семейном анамнезе (диагноз Z80 по МКБ-10). Кроме того, дефицит магния во время беременности будет способствовать развитию пороков развития (скелетных дефектов, рахита, брахидактилии, краниосиностозов, нарушений строения сетчатки и зрения). Без компенсации дефицита магния у детей будет наблюдаться обширный круг отклонений развития и заболеваний, которые были рассмотрены в настоящей статье в ходе анализа магний-зависимых белков протеома человека.



ЛИТЕРАТУРА

1. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных, СПб., 2001, 219.
2. Громова О.А., Торшин И.Ю., Спиричев В.Б. Полногеномный анализ сайтов связывания рецептора витамина D указывает на широкий спектр потенциальных применений витамина D в терапии. *Медицинский совет*, 2016, 01: 12-22.
3. Torshin I.Y., Gromova O.A. Magnesium and pyridoxine: fundamental studies and clinical practice. *Nova Science Publ.*, 2011. 196 p.
4. Starobrat-Hermelin B., Koziol T. The effects of magnesium physiological supplementation on hyperactivity in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Positive response to magnesium oral loading test. *Magnes Res*, 1997, 10: 149-56.
5. Paupre JR, Ducroux T. La magnesiotherapie chez l'enfant spasmodique. A propos de 292 observations. *Med Nutr*, 1980, 16: 37-42.
6. Baerlocher K. Magnesium in der paediatric. *Paediatrica*, 1998, 9(5). <http://www.swisspaediatrics.org/paediatrica/vol9/n6/mg-ge.htm>.
7. Torshin I.Yu. Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. *Nova Biomedical Books*, NY, USA, 2009, in "Bioinformatics in the Post-Genomic Era" series, ISBN 1-60692-217-0.
8. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю. с соавт. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. *Фарматека*, 2013, 6(259): 115-29.
9. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Гоголева И.В. с соавт. Анализ взаимосвязи между обеспеченностью магнием и риском соматических заболеваний у россиян 18–45 лет методами интеллектуального анализа данных. *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология*, 2014, 2: 10-23.
10. Torshin I.Y. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: density properties. *Pattern Recognition and Image analysis*, 2016, 3.
11. Lan X, Dang SN, Zhao YL, Yan H, Yan H. Meta-analysis on effect of combined supplementation of folic acid, vitamin B12 and B6 on risk of cardio-cerebrovascular diseases in randomized control trials. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za*
12. Liu Z, Li P, Zhao ZH, Zhang Y, Ma ZM, Wang SX. Vitamin B6 Prevents Endothelial Dysfunction, Insulin Resistance, and Hepatic Lipid Accumulation in ApoE (-/-) Mice Fed with High-Fat Diet. *J Diabetes Res*, 2016, 2016: 1748065. doi: 10.1155/2016/1748065. Epub 2015 Dec 31.
13. Gu Q1, Li Y, Cui ZL, Luo XP. Homocysteine, folate, vitamin B12 and B6 in mothers of children with neural tube defects in Xinjiang, China. *Acta Paediatr*, 2012 Nov, 101(11): e486-90. doi: 10.1111/j.1651-2227.2012.02795.x. Epub 2012 Aug 24.
14. Сухих Г.Т., Торшин И.Ю., Громова О.А., Рудаков К.В. Молекулярные механизмы регуляции магнием плацентарных белков. *Росс. Вестн. Акуш. Гинекол.*, 2008, 6: 9-16.
15. Громова О.А., Буртsev Е.М., Федотова Л.Е. Rola magnezu w leczeniu dysfunkcji mozgowej u dzieci. *Zjazd Towarzystwa Magnezologicznego im. Prof. Dr. Juliana Aleksandrowicza Poznan*, 1998 15-16.10., 111: 92-98.
16. Mousain-Bosc M, Roche M, Rapin J, Bali JP. Magnesium VitB6 intake reduces central nervous system hyperexcitability in children. *J Am Coll Nutr*, 2004, 23(5): 545S-548S.
17. Nogovitsina OR, Levitina EV. Effect of MAGNE-B6 on the clinical and biochemical manifestations of the syndrome of attention deficit and hyperactivity in children. *Eksp Klin Farmakol*, 2006, 69(1): 74-77.
18. Pons R, Ford B, Chiriboga CA, Clayton PT, Hinton V, Hyland K, Sharma R, De Vivo DC. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: clinical features, treatment, and prognosis. *Neurology*, 2004 Apr 13, 62(7): 1058-65.
19. Moursi AM, Winnard PL, Winnard AV, Rubenstrunk JM, Mooney MP. Fibroblast growth factor 2 induces increased calvarial osteoblast proliferation and cranial suture fusion. *Cleft Palate Craniofac J*, 2002 Sep, 39(5): 487-96.
20. Нечаева Г.И., Викторова И.А. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов. Омск: Бланком, 2007. 188 с.
21. Викторова И.А. Методология курации пациентов с дисплазией соединительной ткани семейным врачом в аспекте профилактики ранней и внезапной смерти: дис. ...док. мед. наук. Омск, 2005. 432 с.
22. Zhang X, Ibrahim OA, Olsen SK, Umemori H, Mohammadi M, Ornitz DM. Receptor specificity of the fibroblast growth factor family. The complete mammalian FGF family. *J Biol Chem*, 2006 Jun 9, 281(23): 15694-700.
23. Prié D, Friedlander G. Reciprocal control of 1,25-dihydroxyvitamin D and FGF23 formation involving the FGF23/Klotho system. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010 Sep, 5(9): 1717-22.
24. 25961321 Dai Z, Koh WP. B-vitamins and bone health – a review of the current evidence. *Nutrients*, 2015 May 7, 7(5): 3322-46. doi: 10.3390/nu7053322.
25. Xi Q, Hoenderop JG, Bindels RJ. Regulation of magnesium reabsorption in DCT. *Pflugers Arch*, 2009, 458(1): 89-98.
26. Jalkanen R, Pronicka E, Tyynismaa H, Hanauer A, Walder R, Alitalo T. Genetic background of HSH in three Polish families and a patient with an X;9 translocation. *Eur J Hum Genet*, 2006, 14(1): 55-62.
27. 26039815 Salam RA, Zuberi NF, Bhutta ZA. Pyridoxine (vitamin B6) supplementation during pregnancy or labour for maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015 Jun 3;(6):CD000179. doi: 10.1002/14651858.CD000179.pub3.
28. van der Wijst J, Hoenderop JG, Bindels RJ. Epithelial Mg2+ channel TRPM6: insight into the molecular regulation. *Magnes Res*, 2009, 22(3): 127-132.
29. Walder RY, Yang B, Stokes JB. Mice defective in Trpm6 show embryonic mortality and neural tube defects. *Hum Mol Genet*, 2009, 18(22): 4367-75.
30. Campo S, Breda E, Di Girolamo M. Hypomagnesaemia on antibiotic therapy. *Postgrad Med J*, 1988 Apr, 64(750): 336-7.
31. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю., Гришина Т.П., Семенов В.А. Диагностика дефицита магния. Концентрации магния в биосубстратах в норме и при различной патологии. *Кардиология*, 2014, 10: 63-71.
32. Nakamura E, Yokota H, Matsui T. The in vitro digestibility and absorption of magnesium in some edible seaweeds. *J Sci Food Agric*, 2012, 92(11): 2305-9.
33. Bernal GM, Wahlstrom JS, Crawley CD, Cahill KE, Pytel P, Liang H, Kang S, Weichselbaum RR, Yamini B. Loss of Nfkb1 leads to early onset aging. *Aging (Albany NY)*, 2014 Nov, 6(11): 931-43.
34. Libro R, Bramanti P, Mazzon E. The role of the wnt canonical signaling in neurodegenerative diseases. *Life Sci*, 2016 Jun 28. pii: S0024-3205(16)30380-0.

Магний — женский минерал №1*

Устранение дефицита магния способствует

Уменьшению симптомов
предменструального
синдрома

- раздражительность • депрессии
- головные боли • отечность
- боли внизу живота¹



Уменьшению риска
прерывания беременности
и преэклампсии

- нормализация тонуса матки
- улучшение маточно-плацентарного кровообращения
- предупреждение эндотелиальной дисфункции²

Коррекции психовегетативных расстройств
при климактерическом синдроме³

Магне В₆[®] показан для устранения дефицита магния^{4, 5}



Удобная форма приема —
одна таблетка вместо двух**.



Рег.уд. МЗ РФ П №013203/01, Рег.уд. ЛСР-007053/09 от 07.09.2009

*Тетраушлив Н.К. Магний: Женский минерал №1. Ждем ребенка. 12. М. 2010. Акарачкова Е.С. Стрессоустойчивость и дефицит магния у женщин. Проблемы женского здоровья, № 3, том 2, 2007, стр.67

**В отличие от формы приема Магне В₆ №50

¹Прилещкая В. Н. и соавт. Роль магния в развитии предменструального синдрома. М. Гинекология Т5/№ 2, 2003. ²Кошелева Н. Г. и соавт. Роль гипомagneмии в акушерской патологии. Применение препаратов магния. Метод, рекомендации. С. Петербург, 2007, 36 стр. ³Сметник В. П. и соавт. Магне В₆ в коррекции психовегетативных расстройств у женщин в постменопаузе // Фарматека, 2004, стр. 15. ⁴Инструкция по медицинскому применению препарата Магне В₆. ⁵Инструкция по медицинскому применению препарата Магне В₆ форте.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Магне В₆. Состав. Таблетки, покрытые оболочкой: магния лактата дигидрат** — 470 мг, пиридоксина гидрохлорид — 5 мг. Раствор для приема внутрь. Действующие вещества: магния лактата дигидрат** — 186,00 мг, магния гидрофосфат*** — 936,00 мг, пиридоксина гидрохлорид — 10,00 мг. *Эквивалентно содержанию магния (Mg++) 48 мг. **Эквивалентно суммарному содержанию магния (Mg++) 100 мг. **Показания к применению.** Установленный дефицит магния, ассоциированный или связанный с другими дефицитами, состояниями, сопровождающимися такими симптомами, как: повышенная раздражительность, незначительные нарушения сна, желудочно-кишечные спазмы или учащенное сердцебиение, повышенная утомляемость, боли и спазмы мышц, ощущение покалывания. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к компонентам препарата, выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/минуту), фенилкетонурия, детский возраст до 6 лет (для таблетированной лекарственной формы) и до 1 года (для раствора), при непереносимости фруктозы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции, дефицитом сахаразы-изомальтазы (только для препарата в форме таблеток из-за наличия в составе сахаразы), одновременный прием леводопы. **С осторожностью.** При умеренной недостаточности функции почек, так как существует риск развития гипермагниемии. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Препарат Магне В₆ может применяться в период беременности только при необходимости, по рекомендации врача. Магний проникает в грудное молоко. Следует избегать применения препарата в период лактации и кормления грудью. **Способ применения и дозы.** Перед приемом препарата необходимо проконсультироваться с врачом. Таблетки, покрытые оболочкой. Взрослым рекомендуется принимать 4-6 таблеток в сутки. Детям старше 6 лет (массой тела более 20 кг) 4-6 таблеток в сутки. Раствор для приема внутрь: взрослым рекомендуется принимать 2-4 ампулы в сутки. Для детей старше 1 года (массой тела более 10 кг) суточная доза составляет 10-30 мг магния/кг веса (0,4-1,2 ммоль магния/кг) и равняется 1-4 ампулам. Суточную дозу следует разделить на 2-3 приема, принимать во время еды, запивая стаканом воды. Раствор в ампулах растворяют в 1/2 стакана воды для приема 2-3 раза в день во время еды. В среднем продолжительность лечения 1 месяц. Лечение следует прекратить сразу же после нормализации концентрации магния в крови. **Внимание.** Самоконтроль содержания магния в крови. Магне В₆ не требует использования пачки. Чтобы отследить ампулу, возьмите ее за кончик, предельно покрыв ее куском ткани, и отложите ее резким движением. **Побочное действие.** Нарушения со стороны иммунной системы: аллергические реакции, включая кожные реакции. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** диарея, боли в животе, тошнота, рвота, метеоризм. **Передозировка.** Симптомы. При нормальной функции почек передозировка магния при его приеме внутрь обычно не приводит к возникновению токсических реакций. Однако в случае почечной недостаточности возможно развитие отравления магнием. Симптомы передозировки, выраженность которых зависит от концентрации магния в крови: снижение артериального давления, тошнота, рвота, угнетение центральной нервной системы, снижение рефлексов, изменения на электрокардиограмме, угнетение дыхания, кома, остановка сердца и паралич дыхания, анурический синдром. **Лечение.** Репаргитация, форсированный диурез. При почечной недостаточности необходим гемодиализ или перитонеальный диализ. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** **Противопоказанные комбинации:** с леводопой. **Нерекомендуемые комбинации:** одновременное применение психотропов, содержащих фосфаты или соли кальция, может ухудшить всасывание магния в кишечнике. **Комбинации, которые следует принимать во внимание:** при назначении внутрь тетрациклинов необходимо соблюдать интервал не менее трех часов между приемом внутрь тетрациклина и Магне В₆, так как препараты магния уменьшают всасывание тетрациклина. **Особые указания.** Препарат в форме таблеток предназначен только для взрослых и детей старше 6 лет. Для детей младшего возраста (старше 1 года) рекомендуется препарат в форме раствора для приема внутрь.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Магне В₆ форте. Состав. Таблетки, покрытые оболочкой. Действующие вещества: магния цитрат — 618,43 мг, что соответствует 100 мг магния (Mg++), пиридоксина гидрохлорид — 10 мг. **Показания к применению.** Установленный дефицит магния, ассоциированный или связанный с другими дефицитами, состояниями, сопровождающимися такими симптомами, как: повышенная раздражительность, незначительные нарушения сна, желудочно-кишечные спазмы, учащенное сердцебиение, боли и спазмы мышц, ощущение покалывания или онемения, повышенная утомляемость, боли и спазмы мышц, ощущение покалывания. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/минуту), фенилкетонурия, возраст до 6 лет (эффективность и безопасность не установлены), наследственная галактоземия, синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы или недостаточность лактазы (в связи с присутствием в составе препарата лактозы), одновременный прием леводопы (симптомы). **С осторожностью:** умеренная почечная недостаточность (опасность развития гипермагниемии). **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Препарат Магне В₆ форте может применяться в период беременности только при необходимости, по рекомендации врача. Магний проникает в материнское молоко, при необходимости приема препарата рекомендуется прекратить кормление грудью. **Способ применения и дозы.** Таблетки следует принимать целиком, запивая стаканом воды. Взрослые: 3-4 таблетки в сутки, разделенные на 2-3 приема, во время еды. Дети в возрасте старше 6 лет (весом около 20 кг): 10-30 мг/кг массы тела (0,4-1,2 ммоль/кг массы тела), то есть детям старше 6 лет (весом около 20 кг) 2-4 таблетки в сутки, разделенные на 2-3 приема, во время еды. Продолжительность лечения составляет один месяц. **Побочное действие.** Нарушения со стороны иммунной системы: аллергические реакции, включая кожные реакции. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** диарея, боли в животе, тошнота, рвота, метеоризм. **Передозировка.** Симптомы. При нормальной функции почек передозировка магния при его приеме внутрь обычно не приводит к возникновению токсических реакций. Однако в случае почечной недостаточности возможно развитие отравления магнием. Симптомы передозировки, выраженность которых зависит от концентрации магния в крови: снижение артериального давления, тошнота, рвота, угнетение центральной нервной системы, снижение рефлексов, изменения на электрокардиограмме, угнетение дыхания, кома, остановка сердца и паралич дыхания, анурический синдром. **Лечение.** Репаргитация, форсированный диурез. При почечной недостаточности необходим гемодиализ или перитонеальный диализ. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** **Противопоказанные комбинации:** с леводопой. **Нерекомендуемые комбинации:** одновременное применение препаратов, содержащих фосфаты или соли кальция, может ухудшить всасывание магния в кишечнике. **Комбинации, которые следует принимать во внимание:** при назначении внутрь тетрациклинов необходимо соблюдать интервал не менее трех часов между приемом внутрь тетрациклина и Магне В₆ форте, так как препараты магния уменьшают всасывание тетрациклина. **Особые указания.** Таблетки предназначены только для взрослых и детей старше 6 лет.

SANOFI

АО Санофи Россия. 125009, Москва, ул. Тверская, 22.
Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru

для получения более подробной информации ознакомьтесь
с полной инструкцией по медицинскому применению

И.Н. ХОЛОДОВА¹, д.м.н., профессор, Т.Н. СЫРЬЕВА², к.м.н.¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва² Детская городская поликлиника №155 г. Москвы

ГОМЕОПАТИЯ И КОНСТИТУЦИЯ

В статье авторы знакомят читателя с понятием гомеопатический тип конституции. На примере наиболее часто встречающихся гомеопатических типов показывают, как используется конституционный подход в лечебных программах. Кроме этого, анализируется роль конституционных препаратов при назначении комплексных гомеопатических препаратов.

Ключевые слова: гомеопатия, конституционный тип, конституционный гомеопатический препарат.

I.N. KHOLODOVA¹, MD, Prof., T.N. SYRIEVA², PhD in medicine¹ Russian Medical Continuous Professional Training Academy, Moscow² Municipal pediatric hospital No.155, Moscow

HOMEOPATHY AND THE CONSTITUTION

In the article the authors present to the reader to the concept of homeopathic constitution. On the example of the most common homeopathic types they show how to use the constitutional approach in treatment programs. In addition, the article analyzes the role of constitutional medicines in the prescription of complex homeopathic drugs.

Keywords: homeopathy, a constitutional type, a constitutional homeopathic remedy.

В настоящее время Всемирной организацией здравоохранения подчеркивается роль традиционных методов лечения в программах профилактики и лечения. Особенно важно применение данных технологий в педиатрии. Ведущая роль в лечении и профилактике всегда отводилась особенностям течения заболевания у данного конкретного пациента, назначая терапию, всегда ориентировались на конституцию человека, предрасположенность к тем или иным патологическим процессам. В последнее время с повсеместным введением в программы лечения протоколов и стандартов роль конституции несколько утратила свои позиции и значение. Однако существует вид терапии, при котором конституция человека всегда будет играть основополагающую и определяющую роль в протоколе лечения, – это гомеопатическая терапия. В гомеопатической терапии ведущая роль в профилактике патологических состояний принадлежит конституциональным средствам. Конституциональное лекарственное средство – это такое гомеопатическое лекарство, которое максимально соответствует морфологическим, физиологическим, психологическим чертам личности, в описание симптомов которого входит большинство патологических симптомов, возникающих у пациента. Является единственным и верным лекарством для этой личности. В гомеопатической терапии ведущая роль в профилактике патологических состояний принадлежит конституциональным средствам. Гомеопатические препараты могут использоваться как конституциональная терапия, так и в качестве лечения различных патологических состояний в составе комплексной терапии. Именно гомеопатические лекарственные средства обеспечивают высокую эффективность при отсутствии каких-либо побочных и токсических явлений, следствием их действия является общее регулирующее воздействие на организм ребенка, а также ликвидация патологических симптомов. В гомеопатии существует столько конституциональных средств, сколько в природе есть растений,

металлов, солей. На примере наиболее часто встречающихся в гомеопатии детских конституциональных типов мы покажем, как используется этот подход при составлении программ лечения.

Один из самых часто встречающихся детских типов – **Calcium carbonicum**. Рассмотрим его подробнее: такой ребенок, как правило, пухлый, неуклюжий, рыхлый, «квадратный», ласковый, нежный, чувствительный, медлительный, флегматичный, усидчивый, уже на первом году жизни у него признаки лимфаденопатии, проявления рахита, атопического дерматита, ожирение, склонность к запорам, частые ОРЗ. У него большая голова, которая часто потеет. Очень характерна молочная корка на голове, которая плохо вычесывается. Этот тип очень напоминает нам детей лимфатико-гипопластической аномалии конституции. В последующие годы – это, как правило, крепыши с русыми шелковистыми волосами и длинными ресницами. Костная система крепкая, плечи широкие, кисти квадратные. Они неловкие и медлительные, не склонны к физическим усилиям, напряжению, быстро устают в игре. Требуют постоянных уточнений. Не любят, когда им мешают играть, когда их огорчают. Часто страдают энурезом, увеличением аденоидов, миндалин, различными катарам. Из еды обожают яйца, сладкое, мучное. Не любят молоко. В школе это рыхлые подростки среднего роста, с предрасположенностью к полноте, с бледной кожей, вялыми и дряблыми мышцами, апатичные, начинающие меньше болеть. Это ученики-труженики, память у них долгая, но усваивают знания медленно. Однако среди них могут быть и ленивые, депрессивные личности. В пубертате: девочки – белокурые, быстро выросшие, полные, с задержкой становления менструальной функции, опять начинают болеть. Нежные, спокойные, ласковые, с мягким характером, не энергичные, очень чувствительные к полнолунию (и девочки, и мальчики), часто плаксивые. Юноши – явная склонность к ожирению по женскому типу. Ищут покоя и отдыха.

Нежные, ласковые, подверженные влиянию матери, инфантильные, упрямые, не выносят давления. Хорошие семьянины. В последующем для этого типа будут характерны легочные инфекции (неспособность экспекторации катара), кожные инфекции (замедленные кожные реакции), аллергии (иммунодефицит), к старости возможны неоплазии длительного развития в области легких, простаты, кишечника, связанные с низкой реактивностью [1–3].

Пример лечения: если описанному выше ребенку назначить препарат Calcium carbonicum 200, то можно улучшить у него обменные процессы, повысить уровень иммунитета, увеличить физическую и психическую активность, уменьшить заболеваемость ОРЗ, способствовать сокращению аденоидных вегетаций и уменьшению проявления лимфоаденопатии, рахита. Данное лекарственное средство, назначенное в высоком разведении, будет способствовать профилактике различных патологических состояний у детей этого типа.

Тип Calcium phosphoricum (также часто встречаемый тип) – худые, высокие, узкогрудые, светловолосые дети. Лицо – грязновато-белого цвета, верхняя губа припухшая, зубы – длинные, желтые, часто рано выпадают. Предрасположены к заболеваниям желез и нервной системы. На первом году жизни для детей этого типа характерны большая голова, напоминающая гидроцефалию, долго незакрывающиеся роднички, кости тонкие и хрупкие. Позвоночник, шея – слабые, на шее «болтается» большая голова. Тургор тканей снижен. Зубы развиваются медленно, ранний кариес. Ходить начинают поздно. В это время дети плохо концентрируются и медленно соображают. Но характер их веселый и непоседливый. Им все интересно, все надо. Это дети с ярко выраженными последствиями рахита, роднички у них поздно закрываются, возможно их последующее открытие. Слабость мускулатуры, увеличенные лимфоузлы. Частые ОРЗ. Быстро утомляются, не могут довести ни одного дела до конца, плохая концентрация. Любят быть в центре внимания, быть лидерами, но из-за того, что не доводят ни одно дело до конца, возникает конфликт в коллективе. В первые годы жизни напоминают героя сказок Гофмана Степку-растрепку. Подростки – высокие, стройные, скелет быстро удлиняется, грудь – узкая, астеничные, внешний вид напоминает синдром Морфана. Раздражительные, вспыльчивые, часто печальные. Трудности в учебе из-за неусидчивости и внезапно посещающих их идей. Повышенная кровоточивость. В период пубертата часто возникает желание уйти из дома, но, находясь вне дома, тоскуют, стремятся вернуться. Часто меняют окружение, частая смена половых партнеров. Не любят молоко, любят копченое [1–3].

Пример лечения: в детстве таким детям часто ставят диагноз «синдром дефицита внимания и гиперактивности» (СДВГ), назначение детям данной конституции Calcium phosphoricum 200 помогает улучшить их поведение, метаболические процессы, сконцентрировать их внимание, повысить усидчивость, уменьшить заболеваемость ОРЗ.

Тип Calcium fluoricum – коренастые гипотрофики с асимметрией лица, с выступающей верхней челюстью; деформации костной системы, дефекты зубной эмали, ранний кариес. Суставы недостаточно подвижны, связки и мышцы лишены тонуса. Часто подвывихи, вывихи, растяжения. Компенсаторно-пониженная подвижность суставов. Возможны врожденные паховые, пупочные грыжи, подвывих хрусталика. Задержка психомоторного развития на первом году жизни, при условии хорошей прибавки в массе и росте тела. Второй – третий годы жизни: нервозность, неуравновешенность, капризные. Костно-суставные нарушения нарастают, появляется нарушение аппетита. С трудом поддаются воспитанию. В последующем – плохо учатся, недисциплинированы. Всегда обращают на себя внимание: или резко притягивают, или резко отталкивают, середины нет. Это «маленькие бизнесмены», у них все есть, но они берут что-то из дома, чтобы продать, поменять. Пубертат: отсутствие физической и психической стабильности; непредвиденные, быстрые, короткие реакции; свойственно плохое подавленное настроение; нерешительность, беспокойство, беспричинный страх. С детства у них богатая фантазия, и, когда они сталкиваются с реальным миром, испытывают разочарование (мир – другой!). Но быстро приспосабливаются, хотя тяжело переживают. Никогда не бывают последовательными в выборе друзей, в поступках, в суждениях. В действиях нет системы, склонны к компромиссам. В дальнейшем это очень практичные люди, могут преступить моральную черту, чтобы получить материальную выгоду. Любят деньги, хорошо знают их цену, стремятся их получить, чтобы с ними проводить различные операции [1–3].

В гомеопатической терапии ведущая роль в профилактике патологических состояний принадлежит конституциональным средствам. Гомеопатические препараты могут использоваться как конституциональная терапия, так и в качестве лечения различных патологических состояний в составе комплексной терапии

Пример лечения: если описанному выше ребенку назначить препарат Calcium fluoricum 200, то можно улучшить его поведение, повысить мотивацию к обучению, улучшить настроение и социально адаптировать. Кроме этого, улучшить подвижность в суставах, уменьшить костные деформации, улучшить трофику тканей.

Если у пациента есть гемангиомы, келоидные рубцы, паховые или пупочные грыжи, то прием Calcium fluoricum 6 или 30 будет способствовать их уменьшению и даже исчезновению.

Тип Belladonna – полнокровные, тучные, флегматичные. Лицо – чистое, глаза – голубые с широкими зрачками. Кожа – белая, нежная, иногда румянец на лице. Не по годам умственно развиты, хорошо со вкусом одеваются. Ласковые, милые, оживлены, довольны и веселы (если

Рисунок 1. Портрет Delphinium staphisagria [3]



Рисунок 2. Портрет Valeriana officinalis [3]



Рисунок 3. Портрет Chamomilla recutita [3]



чувствуют себя хорошо). Когда болеют – гневливы и неразговорчивы. Болезни развиваются, всегда остро, внезапно, бурно. Если ОРЗ, то, как правило, с гипертермической реакцией, бредом, галлюцинациями, возможны судороги. Лицо красное, тело горячее, обильный пот. Повышенная нервозность, очень впечатлительные, с быстрой, сильной, но непродолжительной реакцией («хочется рвать и метать»). Интеллектуалы. Отличники. Характерен синдром Стендаля (потрясение после больших, глубоких впечатлений). Любят «высокое» искусство (классическое, эстрада не для них). Настроение разное, то веселое, то грустное, то меланхоличное. У них может быть бред преследования и фантастические страхи. Очень артистичные [1–3].

Пример лечения: если описанный выше ребенок болен ОРЗ и его заболевание началось внезапно, при этом отмечается выраженная гипертермия, широкие зрачки, красное лицо, галлюцинации, профузный пот, то назначение Belladonna 3 или 6 будет способствовать быстрому снижению температурной реакции и ускоренному выздоровлению.

В современной терапии часто используются комплексные препараты, состоящие из различных гомеопатических составляющих, воздействующие на различные типы людей. Комплексные препараты назначаются с учетом разработанных показаний, могут использоваться врачом любой специальности, даже не имеющие специальной подготовки по гомеопатии. На примере комплексного препарата **Киндинорм**, который используется при лечении детей с СДВГ и ВСД, покажем, как можно их использовать. В его состав входят:

Delphinium staphisagria D12 – действует на раздражительность, подавленность, нарушения памяти, заикание, страшные сновидения, соматоформную патологию (рис. 1).

Valeriana officinalis D6 – беспокойство, тревожность, страх, возбудимость, гиперактивность, нарушения сна, истерические судороги рук, ног, «комков в горле», обмороки (рис. 2).

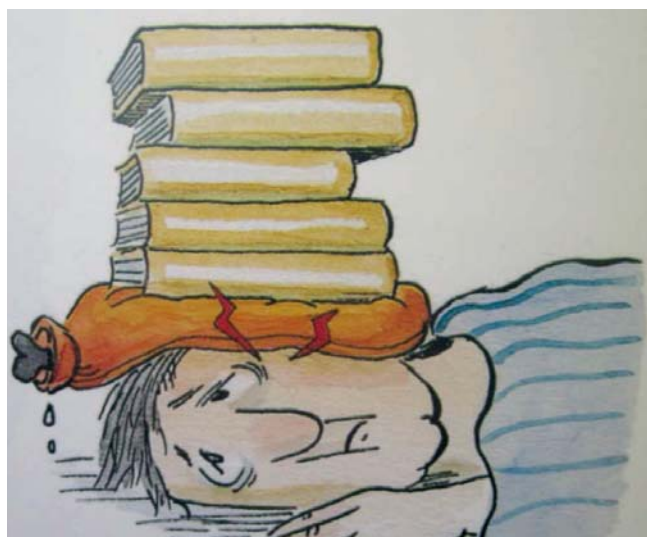
Chamomilla recutita D12 – непереносимость боли, злость, судороги, подергивания век, обмороки после наказания, гиперактивность, импульсивность, плаксивость, демонстративное поведение (агрессивность, драчливость), раздражительность, снижение когнитивных функций (рис. 3).

Kalium phosphoricum D6 – умственное переутомление со снижением когнитивных функций, нервозность (дрожь, тики, нервная диарея), тревожность, депрессия, нарушения сна, раздражительность от слабости (рис. 4).

Calcium hypophosphorosum D4 – утомляемость от умственной работы, цефалгия, неусидчивость, гиперактивность, задержка в умственном развитии, нарушения сна, страх прослыть «глупой ослицей», судороги, тики, заикание (рис. 5).

Cuprum metallicum D10 – демонстративное поведение: сильная агрессия с разрушением со сменой на шутовство, болтливость; внутренняя зажатость у истериков с выходом в виде судорог и спазмов; тики, обмороки,

Рисунок 4. Портрет Kalium phosphoricum [3]



заикания после испуга, гиперактивность, импульсивность, слабая память, рассеянность, беспокойный сон (рис. 6).

Исходя из состава, препарат Киндинорм показан крикливым, импульсивным, раздражительным, тревожным детям с внутричерепной гипертензией, с головными болями напряжения, тревожным сном, с трудностями обучения.

Показания к применению Киндинорма у детей с 1 года до 7 лет – повышенная возбудимость, неусидчивость, расстройство сна, СДВГ; у детей с 7 лет и у взрослых – нарушения концентрации внимания, поведенческие реакции, расстройство сна, СДВГ, ВСД. Схема приема: дети от 1 года до 10 лет по 1 грануле на каждый год жизни 3 раза в день; дети от 10 до 18 лет по 10 гранул 3 раза в день, взрослые по 20 гранул 3 раза в день. Курс не менее 1 месяца, возможен до 1,5–2 мес.

Таким образом, использование у детей конституциональных гомеопатических лекарственных средств дает возможность раннего проведения лечебных и реабилитационных мероприятий с быстрой положительной динамикой патологических симптомов, обеспечивает увеличение коридора адаптации у них, более правильное гармоничное развитие, а также улучшает качество их жизни. Знание конституциональных особенностей пациента не только смягчает патологические симптомы при назначении конституциональных средств, но и позволяет окружающим, родителям, учителям, врачам правильно воспринимать личность, не подавлять, не разрушать, а проводить целенаправленные мероприятия по улучшению его социализации, а главное, глубже понять и изменить свое отношение к нему.



Рисунок 5. Портрет Calcium hypophosphorosum [3]

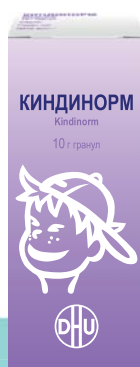


Рисунок 6. Портрет Cuprum metallicum [3]



ЛИТЕРАТУРА

1. Ванье Л. Гомеопатические конституции. Диагностика и терапия. М.: «Медицина», 2004.
2. Готе А., Дринненберг Д. Гомеопатические картины. Пер. с нем. М.: Арнебия, 2012.
3. Gothe A, Drinnenberg J. Homeopathic Remedy Pictures. Illustrating the Suitable Remedy. Part 1. Homeolinks publishers.



КИНДИНОРМ

- ✓ Быстро* улучшает концентрацию внимания
- ✓ Снижает гиперактивность детей

* Марценковский И.А., Ткачова О.В. / «Гиперкинетические расстройства у детей дошкольного и младшего школьного возраста (принципы диагностики и терапии)» // Педиатрия, акушерство и гинекология. Том 3, 2007



Официальный представитель в России: ООО «Альпен Фарма»
Россия, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д.6,
тел./факс: +7 (495) 609-68-72,
www.alpenpharma.com, info.russia@alpenpharma.com



Регистрация

ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ОРИ

СРЕДСТВАМИ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

В статье авторы рассматривают проблему лечения осложненного течения острой респираторной инфекции (ОРИ) средствами природного происхождения. Обсуждаются вопросы эффективности и побочных реакций средств официальной медицины и комплексных гомеопатических лекарственных препаратов. Излагаются основные положения гомеопатического метода лечения. Приводятся данные международных и российских исследователей, доказывающих целесообразность и эффективность лечения симптомов кашля и ринита средствами природного происхождения. Предлагаются схемы лечения на примере нескольких комплексных гомеопатических препаратов.

Ключевые слова: ОРИ, гомеопатия, Ганеман, комплексный гомеопатический препарат, лечение осложненного течения ОРИ.

KHOLODOVA I.N., MD, Prof., ZAKHAROVA I.N., MD, Prof., IVAKHNENKO Y. I., PhD

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

TREATMENT OF THE COMPLICATED COURSE ORI BY MEANS OF NATURAL ORIGIN

In the article the authors consider the problem of treatment of the complicated course of acute respiratory infection (ARI) by natural origin drugs. The efficacy and adverse reactions of official medicine drugs and complex homeopathic medicines are discussed. The basic principles of homeopathic treatment are set forth. Data of international and Russian researchers are provided to prove the feasibility and effectiveness of treating symptoms of cough and rhinitis by natural origin drugs. Schemes of treatment by the example of some complex homeopathic preparations are proposed.

Key words: ARI, homeopathy, Hahnemann, complex homeopathic medication, treatment of complicated course of acute respiratory infections.

Острые респираторно-вирусные заболевания занимают одно из ведущих мест в патологии как детского возраста, так и взрослых. По мнению академика Ф.И. Ершова, сегодня мы имеем плохо контролируемую сезонную ежегодную заболеваемость гриппом и ОРИ [1]. Возникла парадоксальная ситуация, когда медицина приобрела большое количество противовирусных препаратов, но не научилась контролировать эту инфекцию. Вот некоторые причины распространения гриппа и ОРИ в популяции: высокая контагиозность (каждый 2-й человек заболевает гриппом или ОРИ, контактируя с инфицированным); полиэтиологичность вирусов (в природе насчитывается более 200 вирусов, вызывающих ОРИ, а известные противовирусные препараты действуют строго избирательно); в последние 10 лет, в период сезонной вспышки заболеваемости, одновременно циркулируют 3–4 возбудителя (это грипп А, грипп В, аденовирусы); быстро вырабатывается резистентность ко всем противовирусным препаратам, поэтому они действуют кратковременно; невозможно собрать адекватное количество вакцин для одновременной профилактики всего населения; урбанизация способствует снижению общего иммунитета населения.

Кроме этого, неадекватная профилактика и терапия ОРИ, осуществляемая средствами официальной медицины, приводит к развитию бактериально-вирусных осложнений, таких как отиты, риносинуситы, бронхиты и другое, что требует включения в программу лечения пациента большого арсенала препаратов: антибиотики, жаропонижающие, седативные средства, муколитики и бронхоспазмолитики, капли от насморка и др. Несомненно, что все эти препараты способствуют сдержива-

нию воспалительного процесса, приводят к улучшению состояния больного и выздоровлению. Однако есть большая группа больных, у которых данная терапия не дает ожидаемого эффекта или имеет ограничение в применении в связи с сопутствующими заболеваниями (например, аллергические реакции на препараты, атопический дерматит, синдром избыточного бактериального роста (СИБР) и др.). Неэффективность терапии, прежде всего, может быть связана с тем, что частое применение антибактериальных средств снижает чувствительность к ним микробов-возбудителей, приводит к снижению собственной иммунной защиты человека, вызывает множество аллергических реакций. Все это учащает и утяжеляет течение последующего ОРИ.

Необходимо также отметить и большое количество побочных и нежелательных реакций у химиотерапевтических препаратов.

Следовательно, назрела необходимость более широкого использования в профилактических и лечебных программах средств с доказанным противовирусным действием независимо от типа возбудителя и не способствующих снижению активности иммунной системы, а наоборот, обладающих регулирующим иммунитет действием.

В последние годы наметилась определенная тенденция широкого использования с этой целью гомеопатических препаратов. Официальным признанием гомеопатии и юридической базой для интеграции гомеопатии в существующую терапевтическую систему явился Приказ № 335 Минздрава Российской Федерации от 29.11.1995 «Об использовании метода гомеопатии в практическом здравоохранении», позволяющий использование и назначение ее врачами различных специальностей, даже не

прошедших обучение по гомеопатии, с учетом разработанных показаний.

Гомеопатия как метод лечения была разработана и предложена профессором Лейпцигского университета Кристианом Фридрихом Самуэлем Ганеманом в конце XVIII – начале XIX в. Она родилась из наблюдения, эксперимента, практики. На основании собственных наблюдений Ганеман пришел к выводу, что лекарства могут быть целебными, если их воздействие сходно с признаками заболевания. 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. Таким образом, в 2016 г. гомеопатии исполнилось 220 лет.

В своем главном научно-практическом труде «Органон врачебного искусства» Ганеман изложил основные положения своего учения, утверждая, что «болезни всего вернее, скорее, безопаснее и успешнее излечиваются теми лекарствами, которые в известных условиях в состоянии вызвать в здоровом организме в высшей степени сходную болезнь». Это положение, ставшее основным законом гомеопатии, Ганеман кратко сформулировал как «подобное лечится подобным». В процессе лечения Ганеман заметил, что чем меньше лекарства, тем эффект от терапии больше. Так появился второй закон гомеопатии – лечение малыми дозами. Гомеопатические препараты изготавливают из многих органических и неорганических веществ (растения, минералы, яды животного и растительного происхождения). Существует множество форм лекарственных средств: жидкости, горошки, крупинки, таблетки, мази, свечи, растирания. Крупинки (гранулы) и таблетки готовят из смеси сахарозы и лактозы, затем их пропитывают лечебным раствором и высушивают.

Открытие Ганемана намного опередило теоретическое обоснование данного метода. И сейчас, через 220 лет, еще не изучены все процессы, происходящие на клеточном, молекулярном, тканевом, органном уровнях. Однако сегодня опубликовано значительное количество работ, посвященных научному обоснованию и эффективности использования гомеопатического метода лечения. Накопленный опыт по применению средств природного происхождения как у детей, так и у взрослых позволяет с уверенностью рекомендовать их для лечения различных состояний и заболеваний, в том числе и ОРИ. Важно подчеркнуть безвредность гомеопатических средств, не вызывающих побочных воздействий у детей.

Так, например, самым частым поводом для обращения к врачу-педиатру становится кашель. Причины возникновения кашля могут быть различными. Наиболее часто кашель у детей является проявлением острой респираторной инфекции (ОРИ).

Перед врачом стоит сложная задача – определить причину кашля и назначить эффективную и безопасную терапию.

Основные направления при лечении кашля при ОРИ у детей включают в себя мероприятия по улучшению дре-

нажной функции бронхов, восстановлению мукоцилиарного клиренса, воспалительной и при необходимости бронхолитической терапии. При ОРИ у детей в первые дни терапии целесообразно использование препаратов, влияющих одновременно на несколько компонентов патологического процесса.

Наряду с этим, использование комплексных гомеопатических препаратов представляется актуальным и перспективным. Одним из таких перспективных натуропатических препаратов является гомеопатический сироп Стодаль® («Буарон», Франция, регистрационный номер 015706/01). Сироп от кашля Стодаль® может назначить врач-аллопат, а не только врач-гомеопат, так как формула сиропа составлена таким образом, что 10 лекарственных компонентов в его составе обеспечивают комплексное положительное воздействие на кашель у большинства пациентов.

Стодаль® – это комплексный препарат, в состав которого входят природные активные вещества, обладающие комбинированным противовоспалительным, противоотечным и муколитическим действием, что особенно актуально при острых респираторных заболеваниях, в том числе у детей раннего возраста.

При ОРИ у детей в первые дни терапии целесообразно использование препаратов, влияющих одновременно на несколько компонентов патологического процесса

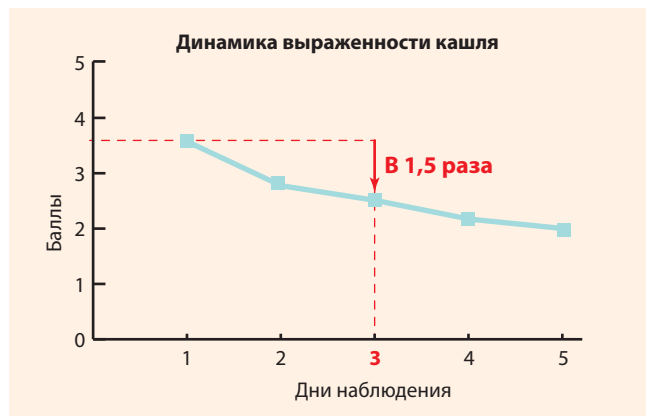
Многокомпонентное действие препарата позволяет его использовать при лечении продуктивного и непродуктивного кашля у детей с респираторной инфекцией, локализованной в верхних и нижних отделах респираторного тракта. Состав подобран таким образом, что часть компонентов воздействует на сухой кашель, часть – на влажный, часть на сухой и влажный, что соответствует этапности кашля при ОРИ. Кашель в начале заболевания, как правило, сухой, болезненный, «царапающий», навязчивый. Именно на такой кашель воздействуют компоненты *Rumex* (Щавель курчавый), *Bryonia* (Переступень двудомный), *Spongia* (Морская губка), *Sticta* (Легочный мох), *Drosera* (Роснянка), которые обладают противовоспалительным и смягчающим действием. По мере прогрессирования заболевания кашель становится влажным. На влажный кашель воздействуют *Pulsatilla* (Прострел луговой), *Antimonium* (Рвотный камень), сиропы полгала и толуанский.

Стодаль® выпускается в виде сиропа и назначается по 5 мл 3–5 раза в день.

Клиническая эффективность и безопасность применения препарата Стодаль® в комплексной терапии кашля в разных возрастных группах была доказана многочисленными зарубежными и российскими клиническими наблюдениями [1–8].

Так, в открытом мультицентровом нерандомизированном исследовании, проведенном Зайцевой О.В. и соавт. [11], было обследовано и пролечено 50 детей в возрасте от 1 года до 14 лет с ОРИ и симптомами кашля. Интенсивность

Рисунок 1. Динамика выраженности влажного кашля у детей, принимающих сироп Стодаль®, по дням



и характер кашля оценивались по 5-балльной модифицированной шкале. Оценку клинических симптомов проводили до назначения препарата Стодаль® и на 5-й день терапии. На фоне комплексной терапии у детей сухой кашель становился продуктивным на 2–3-й день от начала терапии (рис. 1). У детей с продуктивным кашлем к этому сроку уменьшалась его интенсивность. Уменьшение дневного кашля, ликвидация ночного кашля, а также улучшение сна отмечались на 3–4-е сутки от начала терапии Стодаль® (рис. 2). Авторы отмечают, препарат обнаружил хорошую клиническую эффективность при отсутствии какого-либо токсического или побочного эффекта. Сироп Стодаль® имеет хорошие органолептические свойства, удобную дозировку, что обуславливает хороший комплаенс пациентов и их родителей. Учитывая большую распространенность аллергических заболеваний среди детей, тщательно оценивался аллергоанамнез с учетом возможных аллергических реакций на лекарственные средства. Во время проведения исследования на фоне комплексной терапии сиропом Стодаль® нежелательные явления отмечены не были.

Аналогичные результаты были получены и в других российских исследованиях [12, 13]. Из всего выше сказанного можно заключить, что сироп Стодаль® – эффективное и безопасное лекарственное средство для лечения кашля у детей с рождения с ОРИ. Стодаль® эффективен на протяжении всего периода инфекционно-воспалительного процесса в дыхательных путях и может применяться в терапии как непродуктивного (сухого), так и продуктивного (влажного) кашля, ночного или дневного. Стодаль® начинает действовать с первого дня терапии ОРИ и уже к 3-му дню лечения переводит сухой кашель во влажный, а интенсивность влажного снижает в 1,5 раза, что существенно снижает потребность в муколитической терапии химиопрепаратами, которые часто имеют возрастные ограничения, что усложняет выбор препарата у педиатра. Во всех проведенных исследованиях сироп Стодаль® зарекомендовал себя как эффективный препарат с высоким профилем безопасности. Не было зарегистрировано ни одного случая развития бактериального осложнения или обострения сопутствующей хронической

патологии на фоне терапией Стодалем. Стодаль® не вызывает побочных реакций, характерных для муколитических препаратов, хорошо переносится и сочетается с лекарственными средствами аллопатической терапии.

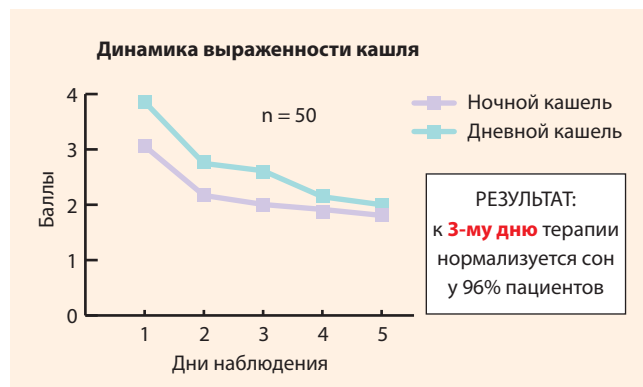
Также в структуре осложнений ОРИ у детей большую часть занимают риносинуситы. В среднем они могут составлять до 50% среди патологий ВДП. Диагностические критерии острого риносинусита: наличие двух и более симптомов, одним из которых должны быть заложенность носа или выделения из полости носа (или стекание патологического содержимого по задней стенке глотки). Возможны, но не обязательны боль или давление в области лица и снижение или отсутствие обоняния. При передней риноскопии определяется отек и гиперемия слизистой оболочки полости носа, при фарингоскопии – стекание патологического содержимого по задней стенке глотки [6].

Есть данные, что вирусные риносинуситы встречаются в 200 раз чаще, чем бактериальные [7]. Наиболее часто причиной патологического процесса являются риновирусы. Широкая вариабельность серотипов риновирусов человека делает невозможной вакцинацию. В исследованиях было показано, что использование интраназального интерферона вызывало раздражение слизистой и не всегда сопровождалось клиническим эффектом [7].

В современной практике по-прежнему деконгестанты остаются в числе часто назначаемых препаратов при выборе стартовой терапии, несмотря на высокий риск токсических эффектов при их назначении (до 23%) [6]. При этом после окончания лечения часто не исчезает симптом, наиболее беспокоящий пациентов и их родителей, – заложенность носа. Достаточно часто в практике врача встречаются пациенты, которые приходят на прием с сохраняющейся жалобой на выраженную заложенность носа после окончания курса антибиотиков и топических деконгестантов [6]. И перед врачом встает вопрос альтернативной терапии такому пациенту.

В свете решения проблемы лечения острого риносинусита особый интерес представляет гомеопатический препарат Коризалия®. В состав препарата входит несколько компонентов, которые обладают секретолитическим воздействием (*Pulsatilla* (Пульсатилла), *Kalium*

Рисунок 2. Динамика выраженности ночного и дневного кашля у детей, принимающих сироп Стодаль®



bichromaticum (Калиум Бихромикум)); антисекреторным, противоотечным, противовоспалительным, общеукрепляющим действиями (*Allium cepa* (лук репчатый), *Sabadilla* (Сабадилла), *Belladonna* (Белладонна)) и восстанавливающим эффектами (*Gelsemium* (жасмин)). Схема приема: в первый день рассасывать по 1 таблетке каждый час, 2–5-й день – по 1 таблетке каждые 2 часа.

В доступной литературе имеются данные профессора Е.Ю. Радциг по лечению детей с затяжным риносинуситом [7]. Было пролечено 100 детей: 50 детей получали препарат Коризалия®, 50 детей – стандартную терапию. Результаты показали, что лечение гомеопатическим лекарственным средством сравнимо по эффективности с лечением антибиотиками и топическими деконгестантами.

Наблюдения показывают, что включение гомеотерапии в процесс лечения позволяет без ущерба для больного снижать дозу аллопатических препаратов

В другом исследовании отмечено, что уже на 3-й день лечения препаратом Коризалия® отмечалось улучшение клинической картины у больных детей, в то время как у детей группы контроля, получавших стандартную терапию, аналогичный эффект наступал только на 5-й день терапии. При этом надо отметить, что пролонгированный прием Коризалии (более 14 дней) не оказывал влияния на изменение балльной оценки симптомов. Препарат хорошо переносился больными, не было отмечено ни одного случая развития побочных эффектов [8].

В работах Карповой Е.П. с соавт. [9] показано, что включение препарата Коризалия® в комплексную терапию детей, страдающих круглогодичным аллергическим ринитом, приводит к быстрому и выраженному ослаблению симптомов. Позволяет уменьшить продолжительность применения сосудосуживающих препаратов и системных антигистаминных препаратов второго поколения. Полученные данные открывают перспективы по уменьшению фармакологической нагрузки при лечении детей с аллергическим ринитом, сохраняя при этом высокую эффективность лечения.

По современным данным, аденоидные вегетации наблюдаются у 20–50% детей, а в группе часто болеющих детей их доля составляет 40–70%. Специалистам хорошо известно, что практически каждая ОРИ у этой категории больных приводит к обострению аденоидитов. Эффективность Коризалии изучалась на базе кафедры детских ЛОР-болезней РМАПО под руководством профессора Карповой Е.П. [10]. Обследовано 100 детей с аденоидными вегетациями 1–2-й степени, с симптомами аденоидита: заложенность носа, выделения из носа, ощущение стекания слизи по задней стенке глотки, ночной и утренний кашель. Пациенты 1 группы получали монотерапию Коризалией, 2-й группы – Коризалию в сочетании с традиционной терапией, 3-й группы – только традиционную терапию (дыхательная гимнастика, ирригационная, местная антибактериальная терапия). Помимо балльной оцен-

Кашель — разный, СИРОП — один!

Универсальный сироп для лечения сухого и влажного кашля

- комплексное действие природных компонентов¹
- уже к 3 дню ↓ интенсивность влажного кашля²
- к 3 дню сухой кашель → влажный²
- для всей семьи¹

0+

Карамельный вкус

1. Инструкция по медицинскому применению. 2. Заплатников А.П., Короид Н.В., Мингалимова Г.А., Глухарева Н.С. Внебольничные пневмонии у детей: диагностика и лечение. РМЖ. 2011;22.

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

РЕКЛАМА
Информация для медицинских работников
РУ. П. N015706/01

ки симптомов ринита, использовалась методика акустической ринометрии, позволяющая объективно оценить степень заложенности носа (путем оценки общего объема полости носа), а также эндоскопическое исследование. У 86% пациентов получены хорошие и отличные результаты лечения. Наилучшие результаты отмечались у пациентов, получавших Коризалию в сочетании с традиционной терапией: более ранние сроки наступления клинического эффекта; уменьшение размера глоточной миндалины на 20–30%; увеличение общего объема полости носа по данным акустической ринометрии. Через 3 мес. проводили оценку частоты эпизодов острого заболевания или обострений хронического аденоидита. Наилучший результат отмечен у детей 2-й группы, который составил 0,4 обострения за 3 мес., у детей 1-й группы исследования за аналогичный период наблюдения зарегистрировано 1,6 эпизода заболевания, контрольной группы – 1,8.

За время проведения исследования не отмечено побочных эффектов, связанных с применением препарата Коризалия®. Таким образом, применение препарата Коризалия® способствует повышению эффекта комплексного лечения и способствует снижению рецидивов острого и обострений хронического аденоидита у детей.

В практической деятельности возможно, а по показаниям даже необходимо совмещать гомеопатическое лечение с аллопатической терапией и различными видами традиционного лечения

В заключение приводим выписку из истории болезни наблюдаемого нами ребенка. Мальчик 4 лет, заболел остро с подъемом температуры до 39 °С, снижением аппетита, активности; катаральных явлений в первый день заболевания не было. Из анамнеза известно, что ребенок страдает атопическим дерматитом, часто болеет ОРВИ, при которых часто назначаются антибиотики. При данном заболевании получал жаропонижающую терапию. На 3-й день заболевания появился насморк,

частое чихание, заложенность носа, дышит через рот, беспокоит частый сухой кашель до рвоты. Осмотрен врачом. Назначены: Коризалия®, в первый день лечения рассасывать по 1 таблетке каждый час, 2–5-й дни по 1 таблетке каждые 2 ч; Стодаль® по 5 мл 3 раза. На 3-й день кашель в результате терапии препаратом Стодаль® был переведен в продуктивный, а по истечении 5 дней полностью купирован. В комплексной терапии ОРЗ на фоне приема сиропа Стодаль® у пациента нормализовался сон, повысился аппетит и подвижность.

К 5-му дню терапии состояние ближе к удовлетворительному: ринита нет, сохраняется легкая заложенность носа, кашель редкий, продуктивный. Через 2 дня терапия была закончена. Следует подчеркнуть, что у мальчика на фоне лечения всегда обострялся аллергический процесс на коже. В данном случае обострения атопического дерматита, побочных и токсических эффектов зарегистрировано не было. Настоящее наблюдение показывает возможность сочетанного применения комплексных гомеопатических препаратов разнонаправленного действия, следствием чего является быстрая ликвидация патологических симптомов без обострения хронического процесса.

Представленные выше препараты природного происхождения могут быть использованы как самостоятельно, по описанным схемам, так и в сочетании друг с другом и медикаментозной аллопатической терапией. Такой подход позволяет расширить и оптимизировать комплекс лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с симптомами осложненного течения ОРВИ и улучшить качество их жизни. В практической деятельности возможно, а по показаниям даже необходимо совмещать гомеопатическое лечение с аллопатической терапией и различными видами традиционного лечения. Комплексные гомеопатические препараты могут применяться на всех этапах лечебного процесса совместно с конституциональными, патогенетическими гомеопатическими средствами, а также аллопатическими препаратами по показаниям. Наблюдения показывают, что включение гомеотерапии в процесс лечения позволяет без ущерба для больного снижать дозу аллопатических препаратов. 

ЛИТЕРАТУРА

- Еропкин М.Ю., Григорьева В.И., Гудкова Т.М., Коновалова Н.И., Лобова Т.Г., Байбус Д.М., Ягловская И.Б. Активность препарата Инфлюцид в отношении вирусов гриппа в модельных системах. *Медлайн Экспресс*, 2007, 6: 23–26.
- Ершов Ф.И. Рациональная фармакотерапия гриппа и ОРВИ. *Фармацевтический вестник*, 2003, 33: 312.
- Ильенко Л.И., Попов В.В., Холодова И.Н. и др. Часто болеющий ребенок. Современные аспекты профилактики и лечения ОРВИ у детей в условиях мегаполиса (учебно-методическое пособие). 2-е издание, перераб. и доп. М.: ГБОУ ВПО РНИМУ им Н.И. Пирогова МЗ РФ. 2015. 48 стр.
- Холодова И.Н., Гайнова Л.В., Холодов Д.И. Гомеопатический метод лечения: от теории к практике. *Участковый педиатр*, 2014, 5: 10–12.
- Ильенко Л.И., Гаращенко Т.И., Холодова И.Н. и др. Противокашлевая терапия у детей. Традиционные и нетрадиционные подходы к лечению. Уч. пособие, рекомендованное УМО по медицинскому и фармацевтическому образованию России, ISBN 5-88458-032-0, М. РГМУ. 2004. 96 с.
- Радциг Е.Ю. Возрастные особенности течения и лечения ринита у детей грудного возраста. *Педиатрия*, 2010, 89(4): 96–101.
- Hens G, Hellems PW. The nose: gatekeeper and trigger of bronchial disease. *Rhinology*, 2006, 44: 179–187.
- Радциг Е.Ю., Гаращенко Т.И., Богомилский М.Р. О возможности монотерапии ринита раз-
- личной этиологии. *Вестник оториноларингологии*, 2008, 1: 65–66.
- Карпова Е.П., Соколова М.В., Антонова Н.В. Особенности терапии аллергического ринита у детей. *Вестник оториноларингологии*, 2009, 2: 36–39.
- Карпова Е.П., Тулупов Д.А. Симптоматическое лечение ОРВИ у детей. Лор-практика, май 2012.
- Локшина Э.Э., Зайцева О.В., Зайцева С.В., Куликова Е.В., Кузнецов Г.Б. Опыт применения натуропатических препаратов у детей с ОРЗ. *Педиатрия*, 2016, 95(3): 158–163.
- Карпова Е.П., Тулупов Д.А. Симптоматическая терапия кашля при оториноларингологической патологии у детей. *Педиатрия*, 2014, 93(2): 96–98.
- Радциг Е.Ю. Эмпирическая терапия хронического кашля у детей. *Вопросы современной терапии*, 2011, 2: 170–172.

КОРРЕКЦИЯ

ПОЛИГИПОВИТАМИНОЗОВ У ДЕТЕЙ

Полноценное сбалансированное питание, содержащее необходимое количество микронутриентов, является необходимым условием для нормального роста ребенка на всех этапах развития, начиная с пренатального периода. Питание внутриутробного ребенка и ребенка, вскармливаемого грудным молоком, целиком зависит от питания матери и ее обеспеченности микронутриентами. Рацион беременных и кормящих женщин, а также детей, состоящий из натуральных продуктов, вполне адекватный энерготратам и даже избыточный по калорийности, не в состоянии полностью обеспечить организм некоторыми витаминами. Высокая частота встречаемости среди детей и взрослых мультимикронутриентной недостаточности, существование межвитаминных взаимодействий в организме служат основанием для применения витаминно-минеральных комплексов (ВМК) и/или обогащенных витаминами специализированных пищевых продуктов для беременных и кормящих женщин, а также специализированных продуктов детского питания. Использование ВМК более эффективно по сравнению с использованием того или иного моновитамина. Профилактические дозы, т. е. дозы, близкие к возрастной физиологической потребности организма в витаминах, обеспечивают витаминную полноценность рациона, снижают риск дефицита витаминов и их последствий. Принципами выбора ВМК являются полный набор витаминов и минеральных веществ, дефицит которых выявляется наиболее часто, и дозы, соответствующие возрастной потребности организма.

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

V.M. KODENTSOVA, D.Biol., Prof., Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow

Correction of polyhypovitaminosis in children

Adequate, balanced nutrition containing the required amount of micronutrients is essential for the normal growth of children at all stages of their development starting from the prenatal period. Prenatal nutrition and breastfeeding are entirely dependent on the mother's diet and micronutrient sufficiency. Nutrition of pregnant and lactating women and children which is based on natural products, balanced with the energy intake and even excessive in calories cannot fully supply the body with certain vitamins. The high incidence of micronutrient deficiency among children and adults and the existence of vitamin interactions in the body are the reasons for the use of vitamin and mineral complexes (VMC) and/or specialized foods with vitamins for pregnant and lactating women, as well as special nutrition for children. VMC are more effective compared to intake of a single vitamin. Preventive doses, i.e. close to the age-specific physiological need in vitamins, provide for adequate vitamin sufficiency of the diet, reduce the risk of vitamin deficiency and its consequences. With regard to the choice of a VMC, it should contain a complete set of vitamins and mineral substances the deficiency of which is most common, in doses which satisfy the age-specific body needs.

Keywords: vitamin and mineral complex, children, vitamin deficiency, polyhypovitaminosis, pregnant, lactating women, fortified foods.

Оптимальная обеспеченность детей витаминами и эссенциальными макро- и микроэлементами на всех этапах жизни определяет их нормальный рост, умственное и физическое развитие, а также здоровье в целом.

ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНАМИ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА И В ПРЕНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД

В пренатальный период обеспеченность микронутриентами внутриутробного ребенка и его здоровье после рождения целиком зависят от обеспеченности организма матери этими пищевыми веществами. Эта зависимость сохраняется и в период грудного вскармливания [1]. Молоко матери служит источником пищевых веществ, в том числе витаминов, для детей первых шести месяцев жизни. Недостаточная обеспеченность витаминами организма кормящей женщины приводит к снижению секре-

ции этих микронутриентов с грудным молоком, что, в свою очередь, ведет к недостаточному потреблению витаминов у младенцев, находящихся исключительно на грудном вскармливании, и, как следствие, к недостаточной обеспеченности этими микронутриентами организма грудного ребенка [1]. Доказано, что для полного удовлетворения потребности ребенка в микронутриентах в период беременности и кормления грудью современной женщине необходим дополнительный прием витаминно-минеральных комплексов (ВМК) [2–4], покрывающих возросшую потребность женщин [5].

По мере роста ребенка грудного молока становится недостаточно для полноценного питания и развития. В качестве первого прикорма ребенка первого года жизни предпочтительно использовать обогащенные витаминами и минеральными веществами обогащенные витаминами продукты прикорма промышленного производства [6, 7]. Дозы витаминов и минеральных веществ в

Таблица 1. Частота потребления пищевых продуктов населением России (по данным Федеральной службы государственной статистики за 2014 г.) [11]

Продукт	ежедневно или несколько раз в неделю	один раз в неделю	несколько раз в месяц	один раз в месяц или реже	практически не употребляют
Дети 3–13 лет					
Свежие фрукты	80,8	12,5	5,2	1,2	0,3
Мясо, мясо птицы	82,6	11,8	3,3	1,1	1,2
Рыба	25,9	35	22,4	9,3	7,4
Взрослые и дети старше 14 лет					
Свежие фрукты	57	23,2	12,1	4,9	2,5
Мясо, мясо птицы	76,2	15,1	5,4	1,7	1,1
Рыба	26,6	34,7	24,4	10,1	3,9

продуктах как импортного, так и отечественного производства строго регламентируются СанПиН 2.3.3.1078-01 и ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции».

ПОТРЕБЛЕНИЕ С ПИЩЕЙ ВИТАМИНОВ И МИНЕРАЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

Естественным образом организм получает витамины из пищевых продуктов. Молоко и молочные продукты поставляют в организм витамины А, до 50% от суточной потребности витамина В₂, растительные масла – витамин Е, животные жиры – витамины А и D [8]. Растительные масла богаты витамином Е. Мясо и мясные продукты являются исключительно важным источником витамина В₁₂ и вносят немалый вклад в обеспечение человека витаминами В₁, В₂ и В₆. В овощах и фруктах содержатся в основном каротин (предшественник витамина А), другие каротиноиды, аскорбиновая, фолиевая кислота и витамин К₁.

Организм нуждается в постоянном ежедневном поступлении витаминов для поддержания их количества в организме на необходимом уровне. Однако получить необходимое их количество с пищей оказывается не всегда возможным. К основным нарушениям полноты и сбалансированности питания населения нашей страны относятся превышение калорийности рациона над уровнем энергос затрат, что приводит к избыточной массе тела и ожирению почти у 20% детей; избыточное потребление жира (более 35% калорийности); избыточное потребление добавленного сахара и соли; недостаточное потребление большинства витаминов группы В, D, С, Е, каротиноидов, некоторых минеральных веществ, в том числе в условиях природного йоддефицита [9]. В соответствии с рекомендациями оптимального питания в сутки, детям рекомендуется потреблять 3–6 порций ово-

щей, от 2 до 4 порций свежих фруктов, не менее 2 порций молока и молочных продуктов, 2–3 раза в день мясо и/или рыбу [10]. По данным Федеральной службы государственной статистики (табл. 1), значительная часть детей потребляет эти продукты в недостаточном количестве [11]. Так, только половина детей потребляет молоко ежедневно, 35% – несколько раз в неделю [12]. Пищевая ценность продуктов значительно снижается также при использовании современных технологий производства.

Недостаточное потребление морской рыбы жирных сортов приводит к недостаточному поступлению витамина D, йода, эссенциальных полиненасыщенных жирных кислот (докозагексаеновой кислоты).

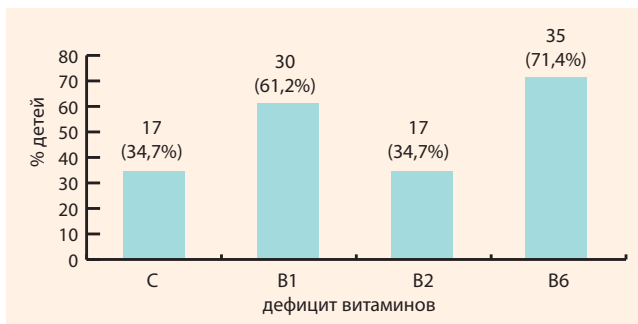
Потери витаминов при кулинарной обработке в зависимости от витамина, вида продукта и способа приготовления могут составлять от 10–30 до 40–90% [13]. Потери витаминов увеличиваются при хранении и интенсивной технологической переработке пищевых продуктов. На устойчивость витаминов в пищевых продуктах влияют кислотность, кислород воздуха, свет, другие компоненты пищи, обладающие окислительными или восстанавливающими свойствами, время и способ хранения и т.д. Степень усвоения (биологическая доступность) разных витаминов из различных продуктов колеблется от 5 до 80% от их общего содержания. Усвоение витамина В₂ из мяса и молочных продуктов приближается к 90–100%, из круп – только 40–70% [14]. Перечисленные причины приводят к недостаточному потреблению витаминов детским и взрослым населением.

ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНАМИ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО И ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Как и в начале 2000-х, у подавляющего большинства (70–80%) обследованных детей старше 3 лет по-прежнему наблюдается сочетанный дефицит трех и более витаминов, т.е. полигиповитаминозные состояния независимо от возраста, времени года, места проживания.

По данным обследования в зимне-весенний период 2015 г. детей [15], посещающих детские дошкольные учреждения в Дмитровском районе Московской области,

Рисунок. Относительное количество детей с недостатком отдельных витаминов (по экскреции с мочой) из 50 обследованных [15]



лишь 18,4% были обеспечены всеми витаминами (рис.). Одновременный сочетанный недостаток 3–4 водорастворимых витаминов (полигиповитаминоз) отмечался у 44,9% детей.

При обследовании зимой 2016 г. детей, посещающих дошкольное учреждение в Екатеринбурге, оказалось, что недостаток витамина В₂ обнаруживался у 31,4% обследованных детей, витамина В₁ и В₆ – достоверно чаще (у 68,6–76,5%). Лишь 21,6% детей были обеспечены всеми исследованными витаминами. Полигиповитаминозы обнаруживались у 27,5% детей [16]. Таким образом, обеспеченность водорастворимыми витаминами детей, проживающих в разных регионах, оказалась практически одинаковой.

В качестве первого прикорма ребенка первого года жизни предпочтительно использовать обогащенные витаминами и минеральными веществами обогащенные витаминами продукты прикорма промышленного производства

У значительного количества детей наблюдается недостаточная обеспеченность витамином D [17, 18]. В возрасте от 7 до 14 лет обеспечены витамином D (уровень 25(ОН)D в плазме крови более 30 нг/мл) не более 10% детей Центрального и Северо-Западного регионов России (n = 790) [19].

Таким образом, неоптимальная обеспеченность организма детей сразу несколькими витаминами является массовым явлением.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ВИТАМИНОВ В ОРГАНИЗМЕ

В отношении витаминов группы В существует понятие «функционально связанные витамины». Недостаточность витамина В₂ приводит к снижению активности витамин-В₂-зависимых ферментов, участвующих в превращении в организме витамина В₆ в его активные коферментные формы; в свою очередь, недостаток витамина В₆ приводит к нарушению синтеза никотинамидных коферментов – биологически активных форм ниацина (витамина РР). Это послужило основанием для введения понятия «вторичный эндогенный, или сопутствующий, дефицит витаминов группы В» [19, 20]. Улучшение обеспеченности одним витамином способствует эффективному превращению другого витамина в его биологически активную коферментную форму. Так, невозможно ликвидировать нарушения, обусловленные дефицитом витамина В₆, если существует недостаток витамина В₂, поскольку в превращениях витамина В₆ принимают участие витамин-В₂-зависимые ферменты, активность которых снижается при недостаточной обеспеченности организма рибофлавином. Другими словами, ликвидировать недостаточность витамина В₆ приемом этого витамина без оптимизации рибофлавинового статуса невозможно.

Во многих случаях витамины взаимно усиливают оказываемые ими физиологические эффекты (влияние на кроветворение фолиевой кислоты и цианокобаламина). Синергичными, т. е. усиливающими действие друг друга, являются все витамины группы В. Совместное действие витаминов группы В приводит к эффекту, которого невозможно достичь применением моновитамина.

Необходимым условием осуществления витамином D своих многочисленных функций, в том числе по поддержанию гомеостаза кальция и ремоделированию скелета, является достаточная обеспеченность организма витаминами, участвующими в образовании гормонально активной формы витамина D. Недостаток витаминов С, В₆, В₂, ФК, Е, нарушая превращение этого витамина в его метаболически активные гормональные формы, вызывает функциональную недостаточность витамина D [21, 22]. Коферментная форма витамина В₆ играет важную роль в модификации структуры рецепторов гормонально активной формы витамина D [22]. Витамин К участвует в посттрансляционной модификации кальцийсвязывающих белков, в том числе кальцийсвязывающего белка, синтез которого на генетическом уровне индуцирует гормонально активная форма витамина D. Недостаток этих витаминов, даже при нормальном снабжении организма витамином D, тормозит реализацию его функции. Прием витамина D при недостаточной обеспеченности организма другими витаминами не всегда может скорректировать нарушения, причиной которых является недостаток активных форм витамина D [21, 22]. Для эффективного использования витамина D для профилактики рахита и снижения риска болезненной недостаточности этого витамина необходимо применять его в сочетании с полным набором всех необходимых для реализации его биологических свойств витаминов в дозах, соответствующих возрастной физиологической потребности организма. Спиричевым В.Б. сформулирована концепция «D + 12 витаминов», суть которой состоит в необходимости устранения среди населения состояний полигиповитаминоза [23].

ПУТИ КОРРЕКЦИИ ДЕФИЦИТА МИКРОНУТРИЕНТОВ

Проблема коррекции витаминной недостаточности у населения актуальна во всех странах. Мировая практика показывает, что восполнить недостаточное поступление витаминов с пищей можно путем обогащения рациона этими незаменимыми пищевыми веществами. Одним из путей является технологическая модификация пищевых продуктов, т. е. непосредственное добавление в пищевой продукт витамина или их смеси в процессе производства [24]. Наиболее приемлемым и эффективным является обогащение витаминами пищевых продуктов массового потребления, т. е. употребляемых регулярно и повсеместно в питании детей старше 3 лет и взрослых (молоко, хлеб, напитки и др.). Одна порция обогащенных (витаминизированных) продуктов содержит от 15 до 50% от рекомендуемого суточного потребления витаминов

и/или минеральных веществ. Для обогащенных высококалорийных пищевых продуктов (с энергетической ценностью 350 ккал и более на 100 г) содержание микронутриентов должно составлять от 15 до 50% от нормы физиологической потребности организма в расчете на 100 ккал (1 стандартную порцию). Законодательно закрепленное обогащение приобрело глобальную тенденцию, особенно в странах со средним уровнем дохода. Однако в Российской Федерации, несмотря на то что использование витаминизированных пищевых продуктов является наиболее физиологичным, обогащение пищевой продукции осуществляется в незначительном объеме отдельными изготовителями этих продуктов по собственной инициативе [25].

ТРЕБОВАНИЯ К ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫМ КОМПЛЕКСАМ ДЛЯ ДЕТЕЙ

В условиях недостаточного производства обогащенных пищевых продуктов основным способом устранения витаминной недостаточности является использование витаминно-минеральных комплексов (ВМК) [26].

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

В соответствии с рекомендациями оптимального питания в сутки, детям рекомендуется потреблять 3–6 порций овощей, от 2 до 4 порций свежих фруктов, не менее 2 порций молока и молочных продуктов, 2–3 раза в день мясо и/или рыбу

Согласно этим нормативным документам в питании детей от 3 до 14 лет разрешается использовать БАД, включающие только витамины и минеральные соли, пищевые волокна, пробиотики и пребиотики, а также отдельные виды растительного сырья. При производстве (изготовлении) пищевой продукции для детского питания запрещено использование консервантов (бензойной кислоты и ее солей), подсластителей. Для придания аромата и вкуса допускается использовать только натуральные пищевые ароматизаторы (вкусоароматические вещества). Для пищевых продуктов, содержащих красители (азорубин E122, желтый хинолиновый E104, желтый «солнечный закат» FCF E110, красный очаровательный AC E129, понсо 4R E124 и тартразин E102), должна наноситься предупреждающая надпись: «Содержит краситель (красители), который (которые) может (могут) оказывать

отрицательное влияние на активность и внимание детей».

Достоверная информация о зарегистрированных и разрешенных к ввозу и обороту на территории Российской Федерации ВМК (БАД к пище), включая сведения об области и способе их применения, дозировке, противопоказаниях, находится в свободном доступе в Интернете на официальном сайте Роспотребнадзора (<http://fp.crc.ru/>) в Реестре продукции, прошедшей государственную регистрацию. Реализация БАД к пище осуществляется через аптечную сеть и специализированные отделы торговой сети.

Как и в начале 2000-х, у подавляющего большинства (70–80%) обследованных детей старше 3 лет по-прежнему наблюдается сочетанный дефицит трех и более витаминов, т. е. полигиповитаминозные состояния независимо от возраста, времени года, места проживания

Дозы витаминов в составе ВМК для детей

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

Между дозой витамина и сроком достоверного повышения его уровня в крови существует обратная зависимость: чем меньше доза витамина, тем более длительный срок требуется для ликвидации витаминной недостаточности, и наоборот: чем более высокая доза, тем более короткий срок необходим для оптимизации витаминной обеспеченности [17, 18]. Дозы, составляющие 30–50% от физиологической потребности организма в витаминах, в короткие сроки не могут ликвидировать дефицит, а пригодны лишь для предотвращения ухудшения существующей витаминной обеспеченности [18]. Учитывая распространенность недостаточности витаминов группы В и витамина D у детей, это означает, что в предназначенных для них ВМК дозы этих микронутриентов должны приближаться к 100% от РНП.

Композиционный состав ВМК

Прием не отдельных витаминов, а их комплексов (сочетание микронутриентов в составе ВМК) целесообразен не только потому, что в обычном рационе витамины присутствуют одновременно и у детей обнаруживается

дефицит не какого-то одного витамина, а полигиповитаминозные состояния (одновременный недостаток нескольких витаминов), но и вследствие существования межвитаминных функциональных связей витаминов в организме.

Дозы, составляющие 30–50% от физиологической потребности организма в витаминах, в короткие сроки не могут ликвидировать дефицит, а пригодны лишь для предотвращения ухудшения существующей витаминной обеспеченности

Лишь менее половины детей младше 13 лет потребляют мультивитаминные комплексы [11]. Среди подростков эта доля еще меньше. Девочки-подростки потребляют комплексы витаминов примерно в 2 раза чаще, чем мальчики.

ПОЛЬЗА ОТ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ ДЕТЬМИ

Витамины в дозах, близких к физиологической потребности организма, обеспечивают витаминную полноценность рациона и снижают риск нехватки витаминов. Положительный эффект систематического потребления обогащенных витаминами пищевых продуктов и/или ВМК проявляется в повышении уровня витаминов в плазме крови, снижении частоты полигиповитаминозных состояний, увеличении количества адекватно обеспеченных всеми витаминами людей [27, 28], смягчении клинических проявлений недостаточности микронутриентов, улучшении клинического состояния больных, уменьшении длительности пребывания в стационаре [3]. Длительный срок приема таких доз вплоть до 1–3 лет сопровождается снижением заболеваемости [29], сокращением продолжительности заболевания, повышением физической и умственной работоспособности, улучшением когнитивных функций детей [30], повышением невербального интеллекта и улучшением поведенческих навыков у детей [31]. ВМК Пиковит® сбалансирован по составу и удовлетворяет потребности детского организма, учитывая их возраст и особенности в питании и физической активности.

ВМК, содержащие не менее 9 витаминов и 3 минеральных веществ, в дозе 100% от РНП безопасны по крайней мере в течение 10 лет приема, не увеличивают смертность [32]. Прием витаминов в пренатальный период не связан с ожирением ни в детстве, ни во взрослом возрасте [33].

Доказано, что эффект при использовании ВМК выше, чем при использовании 1 или 2 микронутриентов. У детей раннего возраста прием ВМК, например Пиковит® сироп, приводил к более выраженному увеличению длины и массы тела, повышению в сыворотке крови уровня гемоглобина, цинка и ретинола, а также способствовал развитию моторики по сравнению с детьми, получавшими 1–2 микронутриента [34]. В результате приема ВМК во

время беременности снижается относительный риск низкого веса ребенка при рождении, малого гестационного возраста и анемии [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

Для поддержания витаминного статуса внутриутробного ребенка и детей, вскармливаемых грудным молоком, необходимо включать в рацион беременных и кормящих женщин ВМК или специализированные обогащенные витаминами пищевые продукты [22], а в рацион детей раннего возраста своевременно вводить продукты прикорма, обогащенные микронутриентами.

При выборе ВМК для детей следует отдавать предпочтение комплексам, содержащим полный набор витаминов, причем в количестве, сопоставимом с возрастным рекомендуемым суточным потреблением (РНП), и ряд минеральных веществ, дефицит которых наиболее часто обнаруживается у населения России (йод, кальций, железо, магний и цинк). Желательно, чтобы они содержали также омега-3 полиненасыщенную докозагексаеновую кислоту.

Рациональная схема использования ВМК для здоровых детей должна состоять в курсовом приеме в течение 3–4 недель витаминов в дозе до 200% РНП для вывода обеспеченности организма на оптимальный уровень и затем в переходе на длительный прием более низких доз (30–50% от РНП) для поддержания адекватной обеспеченности организма [35, 36].

Для поддержания витаминного статуса внутриутробного ребенка и детей, вскармливаемых грудным молоком, необходимо включать в рацион беременных и кормящих женщин ВМК или специализированные обогащенные витаминами пищевые продукты

Учитывая, что недостаточная обеспеченность витаминами организма нарушает многие витамин-зависимые метаболические процессы, при лечении любого заболевания следует иметь в виду, что большинство детей неадекватно обеспечены витаминами. В соответствии с Приказом Минздрава России от 21.06.2013 №395н «Об утверждении норм лечебного питания» в Нормы лечебного питания при соблюдении диет включены ВМК в дозе 50–100% от физиологической нормы потребления. В то же время следует понимать, что назначение ВМК создаст

благоприятный фон для лечения, однако сможет скорректировать только те нарушения обмена веществ, причиной которых является их недостаток.

Разработанная в 2017 г. Союзом педиатров России «Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России», основанная на мониторинге состояния питания

детского населения, направлена на профилактику алиментарно-зависимых состояний путем использования ВМК, поддержку отечественного производства обогащенных эссенциальными микронутриентами продуктов детского питания и специализированных пищевых продуктов для беременных и кормящих женщин для сохранения здоровья подрастающего поколения.



ЛИТЕРАТУРА

- Коденцова В.М., Гмошинская М.В. Насыщенность грудного молока витаминами и ее оптимизация. *Врач*, 2015, 1: 68-73.
- Лукоянова О.Л., Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Переверзева О.Г., Бекетова Н.А., Харитончик Л.А. и др. Зависимость витаминного состава грудного молока женщин от приема поливитаминных препаратов в период беременности и лактации. *Вопросы питания*, 1999, 4: 24-26.
- Муминова К.Т. Витаминно-минеральные комплексы и беременность: известные факты и доказательные данные. *Медицинский совет*, 2016, (12): 24-33. DOI:10.21518/2079-701X-2016-12-24-33.
- Лукоянова О.Л., Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Переверзева О.Г., Бекетова Н.А., Харитончик Л.А. Зависимость витаминного состава грудного молока преждевременно родивших женщин от их витаминной обеспеченности. *Педиатрия*, 2000, 1: 30-4.
- Коденцова В.М., Гмошинская М.В., Вржесинская О.А. Витаминно-минеральные комплексы для беременных и кормящих женщин: обоснование состава и доз. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*, 2015, 3: 73-96.
- Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Мачнева Е.Б., Степурина Л.Л., Осипенко О.В., Звонкова Н.Г. и др. Каши в питании детей раннего возраста: что лучше – промышленного выпуска или домашнего приготовления? *Вопросы современной педиатрии*, 2016, 15(1): 105-108.
- Коденцова В.М. Обогащенные витаминами продукты прикорма в питании детей раннего возраста. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2016, 61(5): 102-105. DOI:10.21508/1027-4065-2016-61-5-102-105
- Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витаминизированные пищевые продукты в питании детей: история, проблемы и перспективы. *Вопр. дет. диетологии*, 2012, 10(5): 32-44.
- Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 14.06.2013 №31 «О мерах по профилактике заболеваний, обусловленных дефицитом микронутриентов, развитию производства пищевых продуктов функционального и специализированного назначения» http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_152028/.
- Батулин А.К., Погочева А.В., Сазонова О.В. Основы здорового питания: образовательная программа для студентов медицинских вузов и врачей Центров здоровья. Методическое пособие: Минздравсоцразвития РФ, ГОУ ВПО «СамГМУ». М.: ИПК Право, 2011, 80 с.
- Лайкам К.Э. Государственная система наблюдения за состоянием питания населения. Федеральная служба государственной статистики. 2014. URL: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/rosstat/smi/food_1-06_2.pdf.
- Батулин А.К., Оглоблин Н.А., Волкова Л.Ю. Результаты изучения потребления кальция с пищей детьми в Российской Федерации. *Вопр. дет. диетологии*, 2006, 4(5): 12-16.
- Химический состав пищевых продуктов. Под ред. Скурихина И.М., Волгарева М.Н. М.: Агропромиздат, 1987, 224 с.
- Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Спиричев В.Б. Биодоступность витамина В-2 из продуктов растительного и животного происхождения. *Физиол. Журнал*, 1995, 1: 39-48.
- Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Сафронова А.И., Тоболева М.А., Алешина И.В., Переверзева О.Г. и др. Оценка обеспеченности витаминами детей дошкольного возраста неинвазивными методами. *Педиатрия. Журнал им. Сперанского*, 2016, 3: 119-123.
- Вржесинская О.А., Левчук Л.В., Коденцова В.М., Кошелева О.В., Переверзева О.Г., Сафронова А.И. и др. Обеспеченность витаминами детей дошкольного возраста, проживающих в Подмоскovie и Екатеринбурге (сравнительный аспект). *Вопр. Питания. Приложение*, 2016, 85(2): 89-90. <http://elibrary.ru/item.asp?id=27427541>.
- Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витаминно-минеральные комплексы: соотношение доза – эффект. *Вопр. питания*, 2006, (1): 30-39.
- Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Типы витаминно-минеральных комплексов, способы их приема и эффективность. *Микроэлементы в медицине*, 2006, 7(3): 1-15.
- Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Сокольников А.А., Бекетова Н.А. Влияние обеспеченности рибофлавином на обмен водорастворимых витаминов. *Вопр. мед. химии*, 1993, 39(5): 29-33.
- Коденцова В.М., Якушина Л.М., Вржесинская О.А., Бекетова Н.А., Спиричев В.Б. Влияние обеспеченности рибофлавином на метаболизм витамина В-6. *Вопросы питания*, 1993, 5: 32-36.
- Спиричев В.Б., Громова О.А. Витамин D и его синергисты. *Земский врач*, 2012, 2: 33-38.
- Спиричев В.Б. О биологических эффектах витамина D. *Педиатрия*, 2011, 90(6): 113-119.
- Спиричев В.Б., Шатнюк Л.Н. Научная концепция «D + 12 витаминов» – эффективный путь обогащения пищевых продуктов. *Пищевые ингредиенты. Сырье и добавки*, 2013, 1: 24-28.
- Спиричев В.Б., Трихина В.В., Позняковский В.М. Обогащение пищевых продуктов микронутриентами – надежный путь оптимизации их потребления. *Ползуновский вестник*, 2012, (2/2): 9-15.
- Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Анализ отечественного и международного опыта использования обогащенных витаминами пищевых продуктов. *Вопросы питания*, 2016, 85(2): 31-50.
- Коденцова В.М., Громова О.А., Макарова С.Г. Микронутриенты в питании детей и применение витаминно-минеральных комплексов. *Педиатрическая фармакология*, 2015, 12(5): 537-542.
- Алейник С.И., Коденцова В.М., Митин И.Е., Сокольников А.А., Вржесинская О.А., Исаева В.А. и др. Влияние приема поливитаминного препарата «Пиковит» (КРКА, Югославия) на витаминную обеспеченность детей, посещающих детский сад. *Вопр. питания*, 1992, 3: 14-19.
- Коденцова В.М., Трофименко А.В., Вржесинская О.А., Бекетова Н.А., Переверзева О.Г., Исаева В.А. и др. Использование в питании детей витаминно-минеральных комплексов. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*, 2003, 82(4): 68-72.
- Ковригина Е.С., Панков Д.Д., Ключникова И.В. Применение витаминно-минерального комплекса с разной курсовой длительностью у часто болеющих детей в условиях дневного стационара. *Педиатрия*, 2012, 91(6): 122-128.
- Студеникин В.М., Спиричев В.Б., Самсонова Т.В., Маркеева В.Д., Анисимова Т.Г., Щукин С.А. и др. Влияние дополнительной витаминизации на заболеваемость и когнитивные функции у детей. *Вопросы детской диетологии*, 2009, 7(3): 32-37.
- Kennedy DO. B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy – A Review. *Nutrients*, 2016, 8(2): 68. doi: 10.3390/nu8020068.
- Biesalski HK, Tinz J. Multivitamin/mineral supplements: Rationale and safety. *A systematic review nutrition*, 2017, 33: 76-82 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2016.02.013>.
- Dougan MM, Willett WC, Michels KB. Prenatal vitamin intake during pregnancy and offspring obesity. *Int J Obes (Lond)*, 2015, 39(1): 69-74.
- Allen LH, Pearson JM, Olney DK. Provision of multiple rather than two or fewer micronutrients more effectively improves growth and other outcomes in micronutrient-deficient children and adults. *J Nutr*, 2009, 139(5): 1022-1030.
- Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Научно обоснованные подходы к выбору и дозированию витаминно-минеральных комплексов. *Традиционная медицина*, 2011, 5: 351-357.
- Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Практические рекомендации по выбору витаминно-минеральных комплексов при различных типах питания. *Вопр. диетологии*, 2012, 2(4): 12-16.



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» Форте РУ № ПН013746/01 от 26.11.2007

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

 KRKA

* ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

** БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

И.В. БАБАЧЕНКО^{1,2}, Д.М.Н., Е.В. ШАРИПОВА¹, К.М.Н., Т.Л. БЕЛИКОВА¹¹ Научно-исследовательский институт детских инфекций Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ОРВИ У ДЕТЕЙ

В СТАЦИОНАРЕ И ПОЛИКЛИНИКЕ

Задачами исследования, проведенного в Научно-исследовательском институте детских инфекций Федерального медико-биологического агентства, было проанализировать динамику выраженности клинических синдромов и выделения вирусов гриппа/ОРВИ на фоне лечения препаратом Кагоцел®. Группу наблюдения составили 80 детей в возрасте 3–11 лет, госпитализированных с симптомами гриппа и ОРВИ, в комплексную терапию которых был включен препарат Кагоцел®. Проведенное исследование показало достоверное ($p < 0,001$) снижение лихорадки к третьим суткам от начала терапии с нормализацией температуры тела с четвертых суток. Синдром интоксикации преимущественно купировался ($p < 0,001$) к четвертым суткам. Катаральный синдром достоверно ($p < 0,01$) снижался с третьих до седьмых суток терапии. Элиминация респираторных вирусов по результатам ПЦР к 5–6-м суткам от начала терапии Кагоцелом составила 57,1%. Наиболее часто снижалось выделение вирусов гриппа В и А, РС-вируса (86 и 53,8, 71,4% соответственно), реже отмечена элиминация риновирусов (33,3%). Сопоставление результатов проведенного исследования с литературными данными показало одностороннюю направленность динамики клинических синдромов гриппа/ОРВИ при включении в терапию Кагоцела, его хорошую переносимость у детей с трех лет как в условиях стационара, так и амбулаторных условиях.

Ключевые слова: лечение гриппа и ОРВИ, дети, индуктор интерферонов, элиминация вирусов гриппа и ОРВИ.

I.V. BABACHENKO^{1,2}, MD, E.V. SHARIPOVA¹, PhD in medicine, T.L. BELIKOVA¹¹ Research Institute of Children's Infections of the Federal Medical and Biological Agency, Saint-Petersburg² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University

HOSPITAL- AND CLINIC-BASED APPROACHES TO THE TREATMENT OF ARVI IN CHILDREN

The objectives of the study conducted at the Research Institute of Children's Infections of the Federal Medical and Biological Agency was to analyze the changes in the severity of clinical syndromes and isolation of influenza/ARVI viruses during treatment with Kagocel®. The study group consisted of 80 children aged 3–11 years who were hospitalized with symptoms of influenza and ARVI, whose complex therapy included Kagocel®. The study showed a significant ($p < 0.001$) reduction of fever on day 3 of therapy with normalization of body temperature from day 4. The intoxication syndrome was in most cases relieved by day 4 ($p < 0.001$). Catarrhal syndrome significantly ($p < 0.01$) decreased from day 3 to day 7 of therapy. The elimination of respiratory viruses based on PCR results by day 5–6 of therapy with Kagocel amounted to 57.1%. The most frequently observed reduction of isolated viruses was recorded for influenza B, A and RS-virus (86, 53.8, 71.4% respectively), and rhinovirus was eliminated less frequently (33.3%). Comparison of the results of the study with the literature data demonstrated correlation of the changes in clinical syndromes of influenza/ARVI if Kagocel was included in therapy, as well as its good tolerability in children from three years at hospitals and in outpatient settings.

Keywords: treatment of influenza and ARVI, children, interferon inducer, elimination of influenza virus and ARVI.

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), включающие грипп и ОРВИ негриппозной этиологии, занимают первое место среди всех инфекционных заболеваний (более 90%) и являются многочисленной, полиэтиологической группой заболеваний, которые регистрируются в течение всего года, часто в виде смешанных вирусно-вирусных инфекций. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире гриппом ежегодно болеют от 3 до 5 млн человек, из которых от 250 до 500 тыс. человек погибают от этого заболевания и его осложнений [1]. В России ежегодно регистрируют от 27,3 до 41,2 млн заболевших гриппом и ОРВИ [2]. Дети, особенно раннего возраста, не только являются самой уязвимой группой населения, доля которых в возрастной структуре гриппа и ОРВИ составляет от 50% до 75%, но и наиболее часто госпитализируются в связи с осложненным течением ОРВИ и гриппа [3, 4]. Экономический ущерб от гриппа и ОРВИ составляет 86%

потерь от всех инфекционных заболеваний, являясь существенным экономическим бременем и обуславливая необходимость разработки эффективных и безопасных средств лечения гриппа и ОРВИ негриппозной этиологии у детей [5].

Отечественный индуктор интерферонов Кагоцел® доказал свою безопасность и эффективность в терапии гриппа и ОРВИ у детей старше 3 лет [6–10]. Кагоцел® (ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС», Россия, регистрационный номер Р N002027/01 от 19.11.07) представляет собой высокомолекулярное соединение, синтезированное на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и низкомолекулярного природного полифенола, получаемого из растительного сырья (хлопчатника) путем химического синтеза. Препарат выпускается в форме таблеток, содержащих 12 мг активного вещества Кагоцел.

Механизм действия препарата реализуется через его способность индуцировать образование в организме человека «позднего» ИФН, который представляет собой смесь альфа- и бета-интерферонов, обладающих высокой

противовирусной активностью, и который длительно циркулирует в кровотоке (до 4–5 суток). Кагоцел® вызывает продукцию ИФН большинством клеточных популяций, принимающих участие в противовирусном ответе: Т- и В-лимфоцитами, макрофагами, гранулоцитами, эндотелиальными клетками и фибробластами. Максимальных значений концентрация «позднего» интерферона в сыворотке крови после приема внутрь препарата Кагоцел® достигает через 48 ч и циркулирует в кровотоке до 5 дней, что соответствует периоду вирусемии и срокам реактивации возбудителей персистирующих герпесвирусных инфекций у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями [11]. Препарат Кагоцел® при назначении в терапевтических дозах не токсичен, не канцерогенен и не накапливается в организме.

По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире гриппом ежегодно болеют от 3 до 5 млн человек, из которых от 250 до 500 тыс. человек погибают от этого заболевания и его осложнений. В России ежегодно регистрируют от 27,3 до 41,2 млн заболевших гриппом и ОРВИ

В настоящее время накоплен опыт и описаны результаты клинических исследований и наблюдательных клинических работ, позволяющих оценивать эффективность и безопасность применения препарата Кагоцел® при лечении гриппа и других ОРВИ у детей в возрасте 3 лет и старше. Сотрудниками кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ на базе Морозовской городской детской клинической больницы г. Москвы было проведено рандомизированное слепое плацебо-контролируемое исследование, в которое были включены 60 детей, поступавших в стационар с синдромом крупа на фоне гриппа и ОРВИ негриппозной этиологии как в виде моно- (55%), так и микст-инфекции. Авторами было показано, что в группе детей, получавших Кагоцел® на фоне симптоматической терапии, в 63,3% случаев симптомы интоксикации и лихорадки купировались к 4-му дню терапии, при этом продолжительность лихорадки в этой группе составила в среднем $1,7 \pm 0,4$ дня, а интоксикации – $1,3 \pm 0,4$ дня. В группе детей, получавших плацебо, в 56,7% случаев симптомы интоксикации сохранялись до 5-го дня терапии, при этом средняя продолжительность симптомов интоксикации составила $2,75 \pm 0,2$ дня, а лихорадки – $2,8 \pm 0,3$ дня [8].

Продолжительность проявления катаральных симптомов была статистически достоверно ($p \leq 0,001$) короче в основной группе по сравнению с группой больных, получавших плацебо: в среднем $4,2 \pm 0,2$ дня против $5,9 \pm 0,3$ дня соответственно. Так, на фоне приема препарата Кагоцел® исчезновение сухого кашля наступало достоверно ($p < 0,001$) быстрее в сравнении с больными, получавшими плацебо: в среднем за $4,4 \pm 0,3$ дня против $5,4 \pm 0,3$ дня соответственно. У детей, получавших Кагоцел®, симптомы ларингита исчезали достоверно ($p < 0,001$)

быстрее (в среднем спустя $3,2 \pm 0,1$ дня), чем у детей, получавших плацебо (в среднем спустя $5,2 \pm 0,2$ дня). Симптомы стеноза гортани у детей, получавших Кагоцел®, купировались ко 2-му дню терапии в 100% случаев, средняя продолжительность проявления симптомов составила $1,8 \pm 0,4$ дня (против $2,4 \pm 0,2$ дня у пациентов группы плацебо) [8]. Дальнейшие исследования, проведенные авторами в Инфекционной клинической больнице №1 г. Москвы в дизайне, аналогичном исследованию на базе Морозовской городской детской клинической больницы г. Москвы, позволили обобщить результаты у 120 пациентов с ОРВИ и гриппом, осложненным синдромом крупа, которые также свидетельствовали о сокращении длительности основных симптомов ОРВИ и стеноза гортани. У пациентов на фоне терапии индуктором интерферонов не было выявлено статистически значимой зависимости между темпами купирования основных клинических симптомов гриппа и ОРВИ и этиологией заболевания, в том числе при заболеваниях смешанной этиологии. В процессе терапии у всех больных наблюдалась хорошая переносимость препарата Кагоцел®, развития побочных реакций не отмечено [8, 9].

Хорошая переносимость Кагоцела® и комплаентность при приеме препарата в амбулаторных условиях были показаны при проведении исследования эффективности препарата в составе терапии ОРВИ на догоспитальном звене оказания помощи детям (на базе городской поликлиники г. Новосибирска) [10]. Комплексную терапию с включением Кагоцела® получали 30 детей (средний возраст 3,4 года) с острым ринофарингитом средней степени тяжести. Следует отметить, что аллергологический анамнез был отягощен у каждого третьего ребенка (33%), клинические признаки атопического дерматита регистрировали у 30% детей, что не являлось противопоказанием к назначению препарата. У всех пациентов в первые дни заболевания отмечено повышение температуры тела, причем 40% детей в первые 3 дня болезни получали антипиретики.

Механизм действия Кагоцела реализуется через его способность индуцировать образование в организме человека «поздних» ИФН, которые представляют собой смесь альфа- и бета-интерферонов, обладающих высокой противовирусной активностью, и которые длительно циркулируют в кровотоке (до 4–5 суток)

Оценка динамики интоксикационного синдрома включала наличие или отсутствие слабости, недомогания, снижения повседневной активности и аппетита ребенка. На 3-й день лечения умеренно выраженные симптомы сохранялись у 37% обратившихся за медицинской помощью. На 5-е сутки ни у одного ребенка не было зарегистрировано лихорадки и интоксикационного синдрома.

Жалобы на катаральные явления разной степени выраженности при первичном осмотре предьявляли

практически все больные. В динамике симптомы ринореи к 5-му дню лечения сохранялись только у четвертой части пациентов. Жалобы на боли в горле в начале исследования предъявляли 100% заболевших. К 5-му дню лечения вышеуказанные симптомы уменьшились у подавляющего числа пациентов. На момент начала наблюдения умеренный и сильный кашель был у 57% пациентов. Отчетливая положительная динамика отмечалась к 5-му дню лечения: всего у трех человек (10%) сохранялся редкий продуктивный кашель. Объем медикаментозной терапии соответствовал стандартам ведения больных ОРЗ на амбулаторно-поликлиническом этапе: этиотропное (Кагоцел®) и симптоматическое лечение. Через неделю от начала лечения полное исчезновение клинических симптомов констатировано у 74% больных, у остальных сохранялись незначительные проявления катарального синдрома в виде заложенности носа. Случаев отказа от применения данного лекарственного средства, а также нарушений режима терапии не зафиксировано. Подавляющее большинство родителей отмечали полное выздоровление (77%) или значительное улучшение в состоянии детей (23%), а также хорошую переносимость данного препарата и удовлетворение результатами лечения. Положительные отзывы получены и со стороны врачей: 73% участковых педиатров оценили результаты терапии как полное выздоровление и треть (27%) – как значительное улучшение [10].

Таким образом, представленные в литературе результаты исследования эффективности индуктора интерферонов Кагоцела по сопоставимым критериям (частоте сохранения симптомов к 5-м суткам от начала терапии и длительности клинических признаков заболевания) у 150 детей подтвердили односторонний регресс симптомов у пациентов с ОРВИ как на госпитальном, так и на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи. Однако в предыдущих исследованиях Кагоцела не изучали влияние препарата на длительность выделения респираторных вирусов, включая вирусы гриппа.

Кагоцел® вызывает продукцию ИФН большинством клеточных популяций, принимающих участие в противовирусном ответе: Т- и В-лимфоцитами, макрофагами, гранулоцитами, эндотелиальными клетками и фибробластами

В связи с этим задачами наблюдательного исследования, проведенного на базе клиники респираторных инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт детских инфекций Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ НИИДИ ФМБА России), было:

- 1) проанализировать динамику выраженности клинических проявлений гриппа и ОРВИ на фоне терапии препаратом Кагоцел®;
- 2) оценить долю пациентов с элиминацией вирусов гриппа/ОРВИ на фоне лечения препаратом Кагоцел®.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

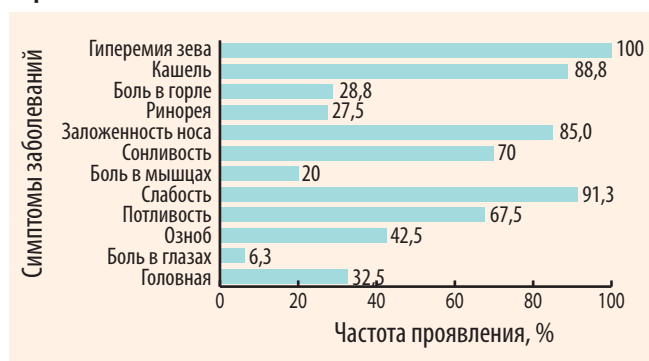
Группу наблюдения составили 80 детей, госпитализированных с симптомами гриппа и ОРВИ в разные сроки от начала заболевания, в комплексную терапию которых был включен препарат Кагоцел®. Все пациенты в соответствии с критериями включения были в возрасте от 3 лет до 11 лет включительно, у них отсутствовала аллергия и/или повышенная чувствительность к компонентам препарата Кагоцел® и имелось подписанное законным представителем пациента Информированное согласие на обработку данных, собранных в ходе текущего наблюдательного исследования.

На фоне приема препарата Кагоцел® исчезновение сухого кашля наступало достоверно ($p < 0,001$) быстрее в сравнении с больными, получавшими плацебо: в среднем за $4,4 \pm 0,3$ дня против $5,4 \pm 0,3$ дня соответственно [8]

Верификация диагноза и оценка длительности выделения респираторных вирусов у наблюдаемых пациентов проводилась с помощью исследования мазков из носоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием наборов реагентов «АмплиСенс® Influenza virus A/B-FL» и «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия), которые обеспечивают выявление специфических фрагментов нуклеиновых кислот гриппа А и гриппа В и следующих возбудителей ОРВИ: РНК человеческих респираторно-синцитиальных вирусов, коронавирусов, метапневмовирусов, риновирусов, вирусов парагриппа 1–4-го типов, а также ДНК человеческих аденовирусов групп В, С, Е и бокавирусов. Мазки из носоглотки брали у каждого пациента 2 раза: при поступлении и при выписке пациента из отделения респираторных инфекций НИИДИ (на 5–6 сутки от начала терапии). Анализ вирусологической эффективности препарата Кагоцел® проводили только у пациентов с верифицированными гриппом и ОРВИ негриппозной этиологии. Группа детей с верифицированными ОРВИ составила 42 человек (53%), из которых 20 были больны гриппом А и/или В.

Для анализа клинической эффективности Кагоцела® использовали основные критерии: выраженность и длительность лихорадки, интоксикации, катарального синдрома. Оценивали следующие симптомы интоксикации: головную боль, боль в глазных яблоках, озноб, потливость, слабость, боль в мышцах/суставах, сонливость. Выраженность катарального синдрома определяли по выраженности следующих признаков: заложенность носа, выделения из носа, боль в горле, кашель, гиперемия слизистых ротовой полости, наличие сухих или влажных хрипов. Качественные признаки оценивали в баллах – отсутствие признака – 0 баллов, слабовыраженный признак – 1 балл, средне (умеренно) выраженный – 2 балла, ярко (сильно) выраженный – 3 балла. Для оценки динамики интоксикационного и катарального

Рисунок 1. Частота проявления основных симптомов гриппа и ОРВИ



синдромов использовали совокупную оценку баллов с учетом всех симптомов.

Препарат Кагоцел® назначали согласно инструкции по применению по схеме:

■ Детям в возрасте 3–5 лет: 2 дня по 1 таблетке 2 раза в день, 2 дня по 1 таблетке 1 раз в день. Полный курс лечения составлял 6 таблеток в течение 4 дней.

■ Детям в возрасте 6–11 лет: 2 дня по 1 таблетке 3 раза в день, 2 дня по 1 таблетке 2 раза в день. Полный курс лечения составлял 10 таблеток в течение 4 дней.

Наряду с приемом Кагоцела пациенты получали сопутствующую симптоматическую терапию. Пациенты наблюдались до момента выписки из стационара. Общий период наблюдения составил не менее 7 суток.

Математико-статистическая обработка данных исследования осуществлена с помощью модулей «Анализ данных» и «Мастер диаграмм» табличного редактора Excel, а также модулей Basic Statistics / Tables (Базовые статистики и таблицы) и ANOVA (дисперсионный анализ) пакета программ по статистической обработке данных Statistica for Windows. Оценка значимости различия средних значений и частоты проявления признаков в различных группах больных проводилась с помощью параметрического метода оценки гипотез параметрического критерия t-Стьюдента. Оценка степени влияния качественных факторов проводилась с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Результат решения представлен в графическом виде с указанием 95%-ных доверительных интервалов и оценки значимости различия этих средних значений параметра для различных уровней факторов по критерию LSD.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общая группа пациентов включала 80 детей, средний возраст которых составил $5,8 \pm 0,2$ лет. Младший ребенок 3-летний, старший 11 лет. 50% детей в возрасте от 4 до 7 лет. 42 ребенка (52,5%) – мальчики и 38 (47,5%) девочки.

У всех пациентов при поступлении в стационар отмечали наличие катарального синдрома, интоксикационного синдрома различной степени тяжести и в большинстве случаев повышение температуры тела дома и/или на момент госпитализации. Температуру тела выше 37°C в период лечения в стационаре регистрировали у 85%

больных: $37,0\text{--}37,4^\circ\text{C}$ – у 6%, $37,5\text{--}37,9^\circ\text{C}$ – у 12%, $38,0\text{--}39,0^\circ\text{C}$ – у 49%, более $39,0^\circ\text{C}$ – у 18% пациентов. Среднее значение максимальной температуры оказалось равным $38,6 \pm 0,1^\circ\text{C}$, минимальное 37°C , а максимальное 40°C . У 49% детей максимальная температура находилась в интервале $38\text{--}39^\circ\text{C}$. Другие наблюдаемые симптомы гриппа и ОРВИ представлены на рисунке 1.

Показано, что у наблюдаемых детей при поступлении в стационар регистрировались такие катаральные симптомы ОРВИ, как гиперемия зева – в 100% случаев, ринит – 97,5%, кашель – 88,75%, заложенность носа – 85,0%. Интоксикационный синдром преимущественно выражался слабостью (в 91,25% случаев), сонливостью (в 70,0%) и потливостью как проявлением вегетативной дисфункции на фоне интоксикационного синдрома (в 67,5%). Головная боль как характерный субъективный признак интоксикации отмечалась у трети больных, что объясняется доминированием пациентов с ОРВИ негриппозной этиологии, для которых не всегда характерны выраженные проявления интоксикации, а также возрастом детей, 75% которых были дошкольного возраста и не всегда могли адекватно оценить и изложить свои жалобы. Большинство симптомов протекали в слабой или средней степени выраженности с учетом их балльной характеристики. Максимальная выраженность катаральных симптомов отмечалась по гиперемии зева (в 30,0% случаев), кашлю и ринорее (по 22,5%). Другие катаральные симптомы протекали в слабой или средней степени выраженности или отмечались в выраженной степени в единичных случаях. При физикальном обследовании на момент включения у 76,3% пациентов хрипов в легких не выслушивали. При подозрении на вирусный характер процесса в группу наблюдения также включали пациентов с признаками обструктивного бронхита.

Выраженность синдромов оценивали по сумме баллов симптомов, характеризующих соответствующий синдром. В дальнейшем проводился однофакторный дисперсионный анализ для оценки динамики синдромов в общей группе больных гриппом и ОРВИ.

Динамика лихорадки, интоксикационного и катарального синдромов на фоне терапии представлена на рисунках 2, 3 и 4 соответственно.

Рисунок 2. Динамика лихорадки на фоне комплексной терапии с включением Кагоцела®

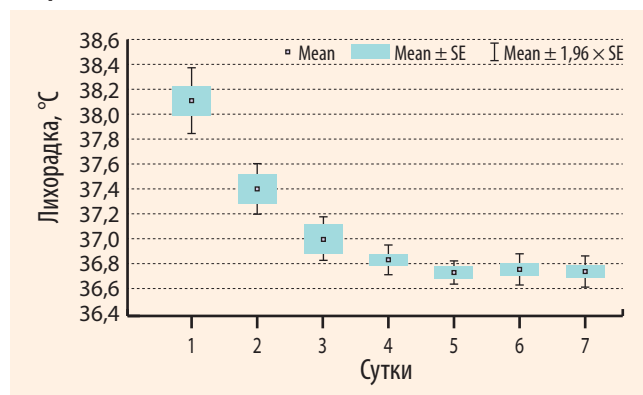


Рисунок 3. Динамика интоксикационного синдрома на фоне комплексной терапии с включением Кагоцела®

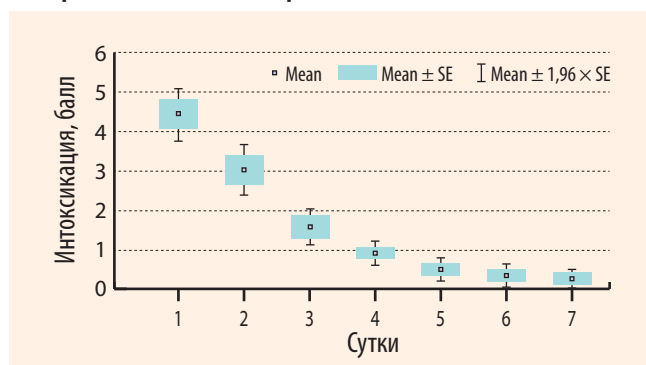
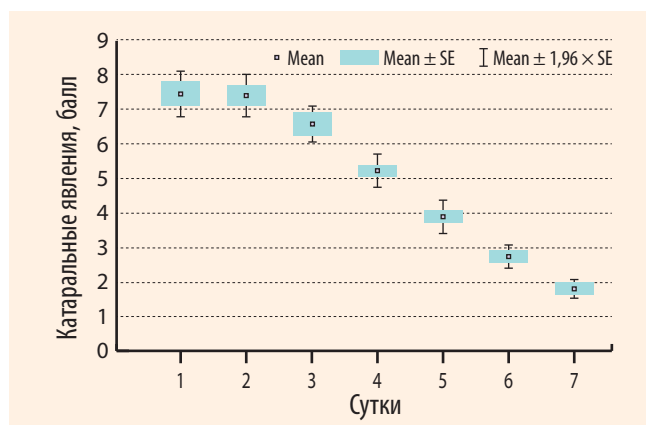


Рисунок 4. Динамика катарального синдрома в группе больных гриппом и ОРВИ на фоне комплексной терапии с включением Кагоцела®



Установлена высокая достоверность различий выраженности лихорадки на момент начала терапии и вторым ($p < 0,001$), а также третьим ($p < 0,001$) днями лечения. При этом лихорадка снизилась до $37,0^{\circ}\text{C}$ к третьим суткам от начала лечения, а с четвертых суток температура была менее $37,0^{\circ}\text{C}$. Таким образом, можно считать нормализацию температуры с третьих суток терапии.

Установлена высокая достоверность различий выраженности интоксикационного синдрома с первых по четвертые сутки ($p < 0,001$) (рис. 3). С пятых суток проявления интоксикационного синдрома минимальные, к седьмым суткам остаются незначительные проявления поствирусной астении.

Динамика катарального синдрома представлена на рисунке 4.

Установлено достоверное ($p < 0,01$) снижение проявлений выраженности катарального синдрома с третьих суток комплексной терапии, причем к седьмому дню сохраняются лишь слабовыраженные отдельные катаральные симптомы (небольшая заложенность носа, редкий сухой кашель у отдельных больных).

При поступлении в стационар всем детям проводили исследование мазков из носоглотки методом ПЦР на респираторные вирусы.

РНК/ДНК возбудителей ОРВИ методом ПЦР удалось выявить у 53% больных. У 20 пациентов, включенных в исследование были верифицированы вирусы гриппа (у 17% вирусы гриппа А, у 8% – гриппа В), исследование проходило в период эпидемического подъема заболеваемости гриппом А (H1N1)pdm09 в декабре 2015 – феврале 2016 г., составивших 25% от общего числа наблюдавшихся пациентов, доля больных гриппом превысила среднегодовые значения (12–16%) [12]. РНК вирусов парагриппа были выделены у 4% пациентов, РСВ – у 9%, риновирусов – у 11%, ДНК аденовирусов – у 4%. У двух пациентов при первом обследовании были выявлены смешанные вирусно-вирусные инфекции (аденовирусная + риновирусная и грипп А + парагрипп).

Анализ динамики вирусовыделения показал, что при поступлении в стационар (при первом обследовании) вирусы респираторной группы выделяли у 42 пациентов, а на 5–6-е сутки от начала терапии – лишь у 18 пациентов, что составило 42,9%. Таким образом, в целом негативация ПЦР по окончании противовирусной терапии Кагоцелом составила 57,1%. Наиболее часто отрицательные результаты повторной ПЦР отмечали в отношении вирусов гриппа, причем чаще гриппа В, чем А (5 из 6; 86% против 7 из 14; 53,8% соответственно), а также РСВ (5 из 7; 71,4%). При риновирусной инфекции негативация результата ПЦР отмечалась в 3 случаях из 9 (33,3%), при аденовирусной инфекции и при парагриппе – в 2 случаях из трех. Однако малое количество наблюдений не дает возможность сделать достоверные выводы.

Полученные данные представляют научный интерес, но о достоверности специфической активности Кагоцела в отношении определенных респираторных вирусов можно судить только при получении более полных данных на большой выборке пациентов. Представляется перспективным дальнейшее изучение влияния индукторов интерферонов на выделение респираторных вирусов.

Представленные в литературе результаты исследования эффективности индуктора интерферонов Кагоцела по сопоставимым критериям (частоте сохранения симптомов к 5-м суткам от начала терапии и длительности клинических признаков заболевания) у 150 детей подтвердили односторонний регресс симптомов у пациентов с ОРВИ как на госпитальном, так и на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи

Необходимо отметить хорошую переносимость терапии препаратом Кагоцел®, отсутствие нежелательных явлений, негативных изменений со стороны лабораторных показателей (клинического анализа крови, общего анализа мочи).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные результаты наблюдательного исследования по изучению клинической и вирусологической

эффективности комплексной терапии детей в возрасте 3–11 лет, госпитализированных по поводу острой респираторной вирусной инфекции, с применением препарата Кагоцел® показали достоверное ($p < 0,001$) снижение лихорадки к третьим суткам от начала терапии с нормализацией температуры тела с четвертых суток с начала терапии. Синдром интоксикации преимущественно купировался ($p < 0,001$) к четвертым суткам. Катаральный синдром достоверно ($p < 0,01$) снижался с третьих до седьмых суток терапии. Элиминация респираторных вирусов по результатам ПЦР к 5–6-м суткам от начала терапии Кагоцелом составила 57,1%. Наиболее часто снижалось выделение вирусов гриппа А и В, РСВ, реже элиминация вирусов по результатам ПЦР отмечалась после лечения риновирусной инфекции.

Сопоставление результатов проведенного наблюдательного исследования с данными, описанными в литературе, показало однонаправленность динамики клинических синдромов гриппа и ОРВИ при включении в терапию препарата Кагоцел®, его хорошую переносимость. Учитывая удобную схему применения, это позволяет использовать его в комплексной терапии детей с трех лет жизни как в условиях стационара, так и амбулаторно. 

ЛИТЕРАТУРА

1. Fleming DM, Pannell RS, Cross KW. Mortality in children from influenza and respiratory syncytial virus. *J. Epidemiol. Community Health*, 2005, 59: 586–590.
2. Ключников С.О. Острые респираторные заболевания у детей: учебно-методическое пособие. М., 2009: 36.
3. Зайцев А.А. Лечение острых респираторных вирусных инфекций. *Лечащий врач*, 2008, 8: 42–45.
4. Харламова Ф.С. Грипп у детей: лечение и профилактика осложнений. *Лечащий врач*, 2007, 1: 23–28.
5. Яковлева Т.В. Инфекционные и паразитарные заболевания детей: социальные и демографические аспекты. II Международный форум «Пути снижения детской смертности от инфекционных и паразитарных заболеваний: Российский опыт», 2012. http://sites_default_filles_attachment_1день_Яковлева.
6. Сайткулов А.М., Тазулахова Э.Б., Сарымсаков А.А. и соавт. Биологическая характеристика новых индукторов интерферона, созданных на основе госсипола. *Вопросы вирусологии*, 1984, 6: 749–751.
7. Вартанян Р.В., Сергеева Э.М., Чешик С.Г. Оценка терапевтической эффективности препарата Кагоцел® у детей младшего и дошкольного возраста с острыми респираторными вирусными инфекциями. *Детские инфекции*, 2011, 1: 36–41.
8. Харламова Ф.С., Кладова О.В., Учайкин В.Ф., Сергеева Э.М., Нестеренко В.Г., Легкова Т.П. и соавт. Возможности применения противовирусного препарата Кагоцел® для профилактики и лечения гриппа и других острых респираторных инфекций у часто болеющих детей младшего возраста. *Эпидемиология и инфекции*, 2012, 1: 32–61.
9. Харламова Ф.С., Кладова О.В., Учайкин В.Ф., Чешик С.Г., Вартанян Р.В., Яблонская К.П. Метапневмовирусная и бокавирусная респираторные инфекции в структуре ОРВИ у детей. *Детские инфекции*, 2015, 2: 5–11.
10. Ёлкина Т.Н., Пирожкова Н.И., Грибанова О.А., Лиханова М.Г. Комплексная терапия острых респираторных заболеваний у детей дошкольного возраста на педиатрическом участке. *Лечащий врач*, 2014, 2: 1–4.
11. Галегов Г.А. с соавт. Действие препарата Кагоцел® на репродукцию вируса герпеса. *Вопросы вирусологии*, 2002, 47(4): 42–44.
12. Ровный В.Б. Клинико-эпидемиологическая характеристика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у больных с поражением нижних отделов респираторного тракта: автореф. дис. ...к.м.н. СПб.: ВМедА, 2014. 16 с.

Работает

даже при запоздалом лечении!



Современный противовирусный препарат
для взрослых и детей с 3 лет

кагоцел®
противовирусное средство



№1 СРЕДИ ПРЕПАРАТОВ ОТ ПРОСТУДЫ И ГРИППА¹

Кагоцел® работает при приеме вплоть до четвертого дня от начала появления первых симптомов простуды и гриппа. Вызывает в организме образование интерферонов с высокой противовирусной активностью, а также стимулирует иммунную защиту организма.

Кагоцел® способствует улучшению самочувствия ребенка, устраняя симптомы простуды и гриппа и укорачивая сроки антибактериальной терапии при лечении осложнений этих заболеваний².

Профилактический курс препарата Кагоцел® способствует снижению заболеваемости у часто болеющих малышей³.

№1 для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа по результатам голосования российских врачей в рамках премии Russian Pharma Awards 2016³.

¹ По данным ЗАО «Группа ДСМ»: Кагоцел® – самый популярный противовирусный препарат от простуды и гриппа в РФ в 2015 г., в упаковках.

² Харламова Ф.С. с соавт. Клиническая и профилактическая эффективность индуктора интерферона при ОРВИ у детей младшего дошкольного возраста // *Педиатрическая фармакология*. – 2012. – № 9 (1). – С. 81–89.

³ По версии Russian Pharma Awards 2016, в номинации «Самый назначаемый препарат при профилактике и лечении ОРВИ и гриппа».

Реклама



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

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

ТРУДНОСТИ И ОШИБКИ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Бронхиальная астма (БА) у детей – трудный диагноз, в особенности это относится к пациентам первых шести лет жизни. К причинам сложностей диагностики БА у детей эксперты GINA относят широкую распространенность эпизодов свистящих хрипов, особенно в возрасте младше 3 лет; ограниченную возможность или невозможность тестирования функции легких, в связи с чем диагноз астмы основывается на жалобах, данных анамнеза и осмотра, часто на впечатлениях третьего лица; существование различных фенотипов БА. В медицинском сообществе и среди родителей существует ошибочная позиция, что до 6-летнего возраста данный диагноз установить невозможно, в результате пациенты долгие годы могут наблюдаться с альтернативными БА диагнозами, не получая необходимую терапию, что ведет к недостаточному контролю заболевания, повторным обострениям и госпитализациям. В обзоре представлены развенчивающие данные медицинские мифы сведения о предикторах, диагностических критериях БА у детей, гиподиагностике заболевания, трудностях и ошибках терапии.

Ключевые слова: бронхиальная астма, диагностика, терапия, дети, будесонид суспензия.

CHALLENGES AND ERRORS IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ASTHMA IN CHILDREN

D.Yu. OVSYANNIKOV, MD, PhD

RUDN University of Russia, Moscow

Bronchial asthma (BA) in children is a difficult diagnosis, and that is especially true for patients in the first six years of life. According to the GINA experts, among the reasons for difficult asthma diagnosis are high prevalence of wheezing, especially under the age of 3 years; limited availability or absence of pulmonary function tests, wherefore asthma diagnosis is based on complaints, medical history and examination, and often on a third-party impression; the existence of different phenotypes of asthma. Both the medical community and parents mistakenly believe that up to 6 years of age the diagnosis can not be established. As a result, for many years patients are followed-up with alternative diagnoses and do not receive the necessary treatment. That means poor control of the disease, repeated exacerbations and hospitalizations. The review presents findings which dispel the afore-mentioned medical myths about the predictors, diagnostic criteria of asthma in children, under-diagnosis, treatment difficulties and errors.

Keywords: asthma, diagnosis, therapy, children, budesonide suspension.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) является наиболее распространенным хроническим заболеванием нижних дыхательных путей в детском возрасте. В целом БА страдает от 5 до 10% детского населения, причем две трети из всех пациентов заболевают в первые 3 года жизни [1]. По другим данным, у 50–80% детей с БА первые симптомы появляются в возрасте младше 5 лет [2]. Пик возраста манифестации заболевания приходится на второй-третий год жизни [3]. Однако часто до постановки диагноза БА проходит много времени. По данным Л.В. Соколовой (2002), лишь у 15,9% детей диагноз БА устанавливается в первые 6 месяцев от начала болезни, у 18,8% больных – спустя 2 года, через 5 лет – у 10,6%, через 7–10 лет – у 10% больных, через 11–14 лет – у 6,2% [4]. Ведущей причиной поздней диагностики БА у детей является широкая распространенность хрипов в данной возрастной категории.

ДИАГНОСТИКА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

В педиатрии наибольшие трудности представляет дифференциальный диагноз между повторными эпизодами обструктивного бронхита и БА, поскольку у 30–85%

детей приступы БА провоцируют респираторные инфекции, являющиеся важными триггерами обострений БА у детей. Кроме того, обструктивный бронхит, фенотипически трудно отличимый от приступа БА, является фактором риска развития БА у детей [5].

Огромное значение в диагностике БА, как и других аллергических заболеваний, имеет сбор анамнеза. Следует определить длительность сохранения симптомов, связь их начала со временем года, сменой места проживания, появлением в доме домашнего любимца, возможным затоплением квартиры (плесневые грибы), такими провоцирующими факторами, как действующие сезонно или круглогодично аллергены, неспецифические раздражители (сигаретный дым, холодный воздух, химические пары, резкие запахи, эмоции). Дополнительным фактором риска атопических заболеваний, особенно при неотягощенном семейном аллергоанамнезе, в настоящее время считают кесарево сечение вследствие аномальной бактериальной колонизации новорожденного [6].

Бронхиальная астма и/или аллергический ринит (АР) вероятны у детей с кожными аллергическими проявлениями (атопический дерматит, АД) на первом году жизни, развитием первого эпизода бронхиальной обструкции в возрасте старше 12–18 месяцев, с высоким уровнем

специфических IgE или положительными результатами кожных аллергопроб, эозинофилией периферической крови, имеющих родителей (чаще мать) и в меньшей степени других родственников с atopическими заболеваниями, перенесших 3 и более эпизода бронхиальной обструкции, в особенности без подъема температуры тела или с субфебрилитетом, и после контакта с неинфекционными триггерами. Важна оценка эффекта элиминации аллергена (улучшение состояния после прекращения контакта с причинно значимым аллергеном).

Для диагностики БА, согласно рекомендациям Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA), также необходимо оценивать частоту эпизодов свистящего дыхания (например, более одного раза в месяц), наличие кашля или свистящего дыхания, вызванного физической нагрузкой; кашель, особенно ночной, вне вирусных инфекций; отсутствие сезонной вариации в возникновении свистящего дыхания; симптомы, персистирующие после 3-летнего возраста и/или появляющиеся или ухудшающиеся в присутствии, а также на фоне воздействия воздушных аллергенов (клещи домашней пыли, домашние животные, тараканы, грибы, пыльца), неспецифических раздражителей [7]. Простуда у ребенка с БА неоднократно «спускается в грудную клетку», или до полного выздоровления от ОРВИ проходит более 10 дней. У больных БА эффективны β_2 -агонисты – отмечается положительная динамика клинических симптомов бронхиальной обструкции после ингаляции. При обструктивном бронхите, в т. ч. рецидивирующем, в отличие от БА, семейный анамнез по аллергическим заболеваниям не отягощен, нет внелегочных проявлений атопии, нормальный уровень специфических IgE, обструкция не имеет приступообразного характера и не связана с воздействием неинфекционных экзогенных аллергенов [8].

Необходима своевременная диагностика АР у больных БА и БА у больных АР, так как эти заболевания тесно связаны между собой. В согласительном документе «Аллергический ринит и его влияние на астму (ARIA)» отмечено, что около 80% астматиков имеют АР и 10–40% больных АР имеют БА [9]. Пациенты, страдающие АР, имеют в три раза больше шанс заболеть БА по сравнению со здоровыми. У детей АР чаще развивается на фоне уже существующей БА. Для диагностики АР важно установить наличие симптомов в момент обращения к врачу, включая зуд, чихание, ринорею, степень заложенности носа. Чрезвычайно характерны и специфичны для АР у детей симптомы-эквиваленты зуда: «аллергический салют» (утирание носа движением руки вверх и кнаружи), гримасы, появление поперечной складки на спинке носа.

Международные рекомендации по БА у детей рабочей группы 44 экспертов из 20 стран PRACTALL (Practical Allergology Pediatric Asthma Group) определяют следующие диагностические критерии персистирующей БА:

- бронхиальная обструкция;
- клинические проявления атопии (АД, АР, конъюнктивит, пищевая аллергия), эозинофилия и/или повышенный уровень общего IgE в крови;

- специфическая IgE-опосредованная сенсibilизация к пищевым аллергенам в грудном и раннем детском возрасте и к ингаляционным аллергенам в последующем;

- сенсibilизация к ингаляционным аллергенам в возрасте до 3 лет, прежде всего сенсibilизация и высокий уровень экспозиции бытовых аллергенов в домашних условиях;

- наличие БА у родителей [10].

Критерии персистирующей БА, согласно PRACTALL, позволяют диагностировать заболевание у педиатрических пациентов до 6–7-летнего возраста, пока дети не способны выполнить исследование функции внешнего дыхания (ФВД). Обнаружения специфических IgE-антител хотя бы к одному ингаляционному аллергену при наличии прочих клинико-анамнестических критериев достаточно для установления диагноза БА.

Существенную помощь в диагностике БА у ребенка в раннем возрасте оказывает, согласно Международному консенсусу по педиатрической астме (International consensus on (ICON) pediatric asthma) ICON (2012), индекс риска БА (Asthma Predictive Index). Вероятность БА в школьном возрасте у ребенка, перенесшего 4 обструктивных эпизода и более, составляет около 80%, если он имеет хотя бы один из больших признаков (наличие БА у родителей, диагностированный у ребенка врачом АД, сенсibilизация к таким аэроаллергенам, как клещ домашней пыли, пыльца деревьев, сорняков, плесени, по

Таблица 1. Диагностика бронхиальной астмы у детей [11]

Данные анамнеза:

- рецидивирующие респираторные симптомы (сухие свистящие хрипы, кашель, одышка, чувство стеснения в груди);
- симптомы типично наблюдаются ночью/рано утром;
- симптомы провоцируются физической нагрузкой, вирусной инфекцией, курением, контактом с пылью или домашними животными, плесенью, влажностью, изменением погоды, смехом, криком, аллергенами;
- аллергический анамнез ребенка (АД, пищевая аллергия, АР);
- отягощенный семейный анамнез по БА/иным аллергическим заболеваниям.

Данные объективного обследования:

- сухие свистящие хрипы при аускультации грудной клетки;
- симптомы/клинические проявления других atopических заболеваний, таких как ринит или дерматит.

Функциональное исследование легких (спирометрия с бронходилатационным тестом предпочтительнее по сравнению с пикфлоуметрией, которая может быть использована при ограниченных ресурсах).

Аллергообследование (инъекционная кожная проба или определение уровня специфических IgE).

Исследования для исключения альтернативных диагнозов (например, рентгенография органов грудной клетки).

Пробное лечение.

Оценка маркеров воспаления дыхательных путей (оксид азота, эозинофилия мокроты).

Оценка гиперреактивности дыхательных путей (неспецифические бронхиальные провокационные пробы, например, с метахолином, физической нагрузкой).

Таблица 2. Дифференциальная диагностика бронхиальной астмы у детей [11]

Инфекционные и иммунологические заболевания	Бронхиальная патология	Механическая обструкция дыхательных путей	Заболевания других органов и систем
Аллергический бронхолегочный аспергиллез Анафилаксия Бронхиолит Иммунодефицитные состояния Рецидивирующие инфекции дыхательных путей Ринит Синусит Саркоидоз Туберкулез	Бронхоэктатическая болезнь Бронхолегочная дисплазия Муковисцидоз Первичная цилиарная дискинезия	Врожденные пороки развития Увеличение или опухоль лимфоузлов Аспирация инородного тела Ларингомаляция/трахеомаляция Сосудистое кольцо или врожденный ларингостеноз Дисфункция голосовых связок	Врожденный порок сердца Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь Нейромышечные заболевания (приводящие к аспирации) Психогенный кашель

данным кожных проб или специфических IgE-антител) или два из малых признаков (пищевую аллергию, эозинофилию крови, свистящее дыхание, не связанное с ОРВИ) [11]. В данном документе также перечисляются (в порядке значимости) критерии диагноза БА (табл. 1).

При этом указывается, что для верификации диагноза БА необходимо подтвердить наличие персистирующих симптомов рецидивирующей бронхиальной обструкции при исключении другой патологии (табл. 2).

В возрасте 6 лет и старше диагноз БА, согласно GINA пересмотра 2014–2016 гг., устанавливается на основании наличия в анамнезе переменных респираторных симптомов, включающих свистящие хрипы, одышку, ощущение заложенности в груди и кашель, и переменного ограничения скорости воздушного потока на выдохе. Доказательства переменного ограничения скорости воздушного потока на выдохе получают при исследовании ФВД, во время которого определяют снижение объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$), снижение отношения $ОФВ_1$ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ, в норме отношение $ОФВ_1$ /ФЖЕЛ у детей более 0,9), после ингаляции бронхолитика у больных БА детей $ОФВ_1$ увеличивается более чем на 12% от должного значения, что свидетельствует об обратимости бронхиальной обструкции. Об этом же будет свидетельствовать средняя ежедневная суточная переменность пиковой скорости выдоха, измеренной при пикфлоуметрии, более 13% [12].

К проблемам диагностики БА у детей относят ложную интерпретацию жалоб, когда за дистанционные хрипы принимают проводные хрипы или за кашель подкашливание, а также отсутствие характерных, очевидных симптомов БА вне обострения заболевания. Если во время осмотра не удастся выявить описываемую в жалобах симптоматику, вполне допустимо попросить родителей изобразить то, что происходит с ребенком. В ряде случаев бронхиальная обструкция аускультативно может быть определена лишь во время форсированного выдоха или глубокого дыхания. Скрытый бронхоспазм, никак не проявляющий себя при аускультации, может быть подтвержден при проведении спирометрии с пробой с бронхолитиками короткого действия [13].

ГИПОДИАГНОСТИКА И ОШИБКИ ДИАГНОСТИКИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Таким образом, высокая частота свистящих хрипов у детей, фенотипическая «многоликость» БА и невозможность тестирования функции легких в первые 6 лет жизни определяют позднюю диагностику и гиподиагностику заболевания, нередко приводя к ошибочным диагнозам [10–12]. Частота ошибочных диагнозов при БА может достигать 62% [4].

При анализе медицинской документации наблюдавшихся нами детей с гиподиагностикой БА диагнозами при поступлении у них были муковисцидоз, идиопатическая легочная гипертензия, коклюш, облитерирующий бронхиолит, пневмония, бронхоэктатическая болезнь, рецидивирующий синдром крупа, хронический бронхит [14, 15]. По нашим наблюдениям, нередко вместо диагноза БА у детей используются другие термины, которые можно назвать эвфемизмами. В филологии эвфемизм – это слово или выражение, употребляемое взамен другого, которое по каким-либо причинам неудобно или нежелательно произнести (по причине его табуированности, традиционного неприменения или грубости).

Критерии персистирующей БА, согласно PRACTALL, позволяют диагностировать заболевание у педиатрических пациентов до 6–7-летнего возраста, пока дети не способны выполнить исследование функции внешнего дыхания

Эвфемизмами БА у наблюдавшихся нами пациентов были такие термины, как «бронхообструктивный синдром», «рецидивирующий обструктивный бронхит», «рецидивирующий обструктивный аллергический бронхит», «респираторный аллергоз», «формирующаяся БА», «астматический бронхит», «респираторное нарушение неуточненное», «аллергический трахеобронхит с обструктивным синдромом». Подмена диагноза БА «смягченными» из деонтологических соображений успокаивает родителей больного ребенка и дезориентирует

врача, является причиной отсутствия контролирующей и другой терапии или ее позднего назначения. Однако чаще всего БА скрывается под «маской» рецидивирующих респираторных инфекций у пациентов из группы диспансерного наблюдения «часто болеющих детей» (ЧБД) [16].

Необходимо помнить, что задачей диагностического алгоритма у пациентов, относящихся к группе ЧБД, является максимально раннее выявление детей с аллергическими заболеваниями и выделение их из группы часто болеющих. Очень важно, чтобы наименование группы диспансерного наблюдения («ЧБД») не подменяло собой нозологический диагноз аллергического заболевания (АР или БА), как это, к сожалению, бывает. От этого зависит своевременность оказания медицинской помощи ребенку, ее соответствие стандартам, качество жизни детей и их родителей. Иммунная недостаточность имеет косвенное отношение к проблеме ЧБД, которые более нуждаются в аллергологическом, чем иммунологическом, обследовании, так как частота АР/БА у них составляет 20–40% [17]. Оценка респираторных симптомов (эпизоды бронхиальной обструкции, кашель) в качестве проявлений не рецидивирующих респираторных инфекций, а хронического аллергического заболевания легких, каким является БА, обеспечивает преемственность ведения и наблюдения больных, позволяя назначить терапию БА и добиться контроля болезни.

ТРУДНОСТИ И ОШИБКИ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Не меньше совершается ошибок и при назначении терапии БА в детском возрасте. В их основе лежит непонимание хронической природы заболевания, ведущим

патогенетическим механизмом которого является персистирующее воспаление, приводящее к гиперреактивности дыхательных путей, при этом аллергический воспалительный процесс имеет место постоянно, даже при полном отсутствии симптоматики, у пациентов, подвергшихся воздействию аллергенов. Клинические симптомы астмы (эпизоды свистящего дыхания, одышка, кашель), по образному выражению «пик, видимая часть аллергического айсберга», – следствие воспаления дыхательных путей. Именно воспаление является мишенью базисной контролирующей противовоспалительной терапии БА.

К проблемам диагностики БА у детей относят ложную интерпретацию жалоб, когда за дистанционные хрипы принимают проводные хрипы или за кашель подкашливание, а также отсутствие характерных, очевидных симптомов БА вне обострения заболевания

Данная терапия, согласно рекомендациям GINA пересмотра 2016 г., определяется возрастом пациентов (рис. 1, 2) и должна назначаться в случае, если характер симптомов соответствует диагнозу БА, а респираторные симптомы не контролируются и/или эпизоды свистящих хрипов частые (три и более за сезон) или менее частые, но у пациента имеются тяжелые вирус-индуцированные обострения заболевания. Если диагноз астмы под сомнением и ингаляции короткодействующих β_2 -агонистов (КДБА) требуют частого повторения, например, чаще чем каждые 6–8 недель, то пробная базисная терапия рекомендуется для подтверждения диагноза БА [12].

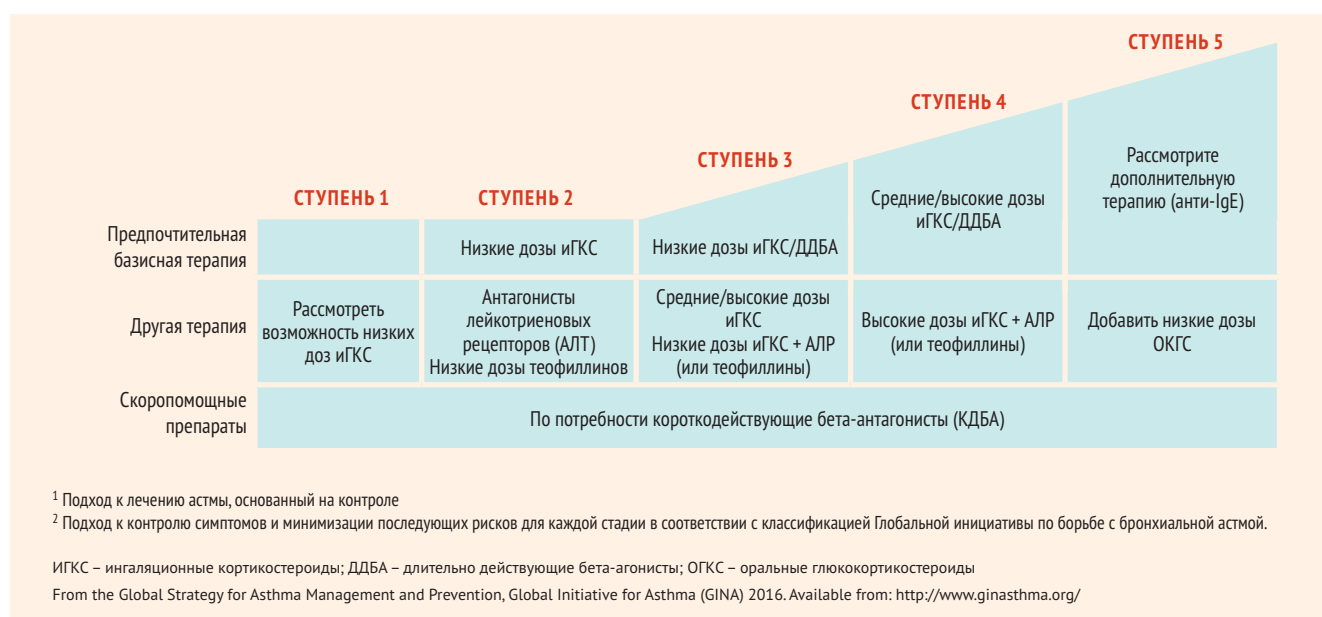
Наиболее эффективными средствами и препаратами первого выбора базисной терапии для детей с БА в любом возрасте являются ингаляционные глюкокортикостероиды.

Рисунок 1. Ступенчатый подход к терапии астмы у детей до 6 лет [12]

Если текущая терапия не обеспечивает контроля над БА, необходимо **УВЕЛИЧИВАТЬ ОБЪЕМ ТЕРАПИИ** (переходить на более высокую ступень)

	Ступень 1	Ступень 2	Ступень 3	Ступень 4
Базисная терапия первого выбора		Ежедневно низкие дозы иГКС	Удвоенные «низкие дозы» иГКС	Продолжение базисной терапии и дальнейшее обследование
Альтернативная базисная терапия		- АЛТП, - иГКС интермиттирующими курсами	Низкие дозы иГКС + АЛТП	- Добавить АЛТП - Увеличить дозы иГКС - Добавить интермиттирующие курсы иГКС
Препараты неотложной помощи	КДБА по потребностям (всем детям)			

БА – бронхиальная астма, АЛТП – антилейкотриеновые препараты, иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты
 From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2016. Available from: <http://www.ginasthma.org/>

Рисунок 2. Ступенчатый подход к терапии астмы (дети 6 лет и старше и подростки) [12]

стероиды (ИГКС) – данные препараты обеспечивают контроль над заболеванием и снижают риск обострений БА (уровень доказательности А). Необходимо своевременно оценивать эффект базисной терапии. Продолжительность базисной терапии ИГКС должна составлять не менее 3 месяцев. У детей первых 5 лет жизни в качестве альтернативной базисной терапии II ступени рассматривается назначение интермиттирующих курсов ИГКС продолжительностью до двух недель, хотя эффективность такой терапии, по сравнению длительной терапией ИГКС, безусловно, ниже. Это же относится и к антагонистам лейкотриеновых рецепторов (АЛТР), которые рассматриваются в качестве альтернативной базисной терапии II ступени у пациентов с БА независимо от возраста [12].

Указанные положения подтверждаются результатами 52-недельного открытого рандомизированного активно контролируемого многоцентрового исследования S.J. Szeffler с колл. (2013). В нем дети 2–4 лет с легкой персистирующей астмой получали либо суспензию будесонида (Пульмикорт) через небулайзер 0,5 мг (105 больных), или АЛТР Монтелукаст 4 мг (97 больных) один раз в день. Статистически значимые различия были получены в пользу Будесонида над Монтелукастом в числе пациентов, требующих назначения оральных системных глюкокортикостероидов (СГКС) на протяжении исследования (21,9% против 37,1%; $p = 0,022$), а также по частоте (число/пациент/год) дополнительных курсов лекарств (1,35 против 2,30; $p = 0,003$), частоте дополнительной пероральной стероидной терапии (0,44 против 0,88; $p = 0,008$) и способности управлять симптомами пациента по оценкам лиц, ухаживающих за ребенком ($p = 0,026$). Таким образом, суспензия Пульмикорт снижает риск обострений астмы, требующих применения СГКС, более значимо, чем Монтелукаст [18].

О преимуществах лечения легкой и среднетяжелой персистирующей БА у детей школьного возраста и подростков ИГКС по сравнению с Монтелукастом свидетельствуют и результаты метаанализа 18 рандомизированных проспективных контролируемых клинических исследований 1996–2009 гг. с общим участием 3 757 пациентов, получавших ИГКС/Монтелукаст не менее 4 недель. Пациенты, получавшие ИГКС, имели статистически значимо более низкий риск обострений БА, потребовавших назначения СГКС, по сравнению с больными, получавшими Монтелукаст (ОР 0,83, 95% ДИ 0,72–0,96, $p = 0,01$).

Наиболее эффективными средствами и препаратами первого выбора базисной терапии для детей с БА в любом возрасте являются ингаляционные глюкокортикостероиды – данные препараты обеспечивают контроль над заболеванием и снижают риск обострений БА (уровень доказательности А)

Кроме того, дети, получавшие ИГКС, по сравнению с получавшими Монтелукаст, имели значимо более высокие показатели ФВД (ОФВ₁, пиковая скорость выхода) и лучшие клинические показатели (использование КДБА, оценка симптомов с помощью шкал, число дней без медикаментозной терапии, обострений, требующих госпитализации и назначения СГКС) [19].

Назначение ИГКС не следует откладывать, если к нему есть показания [12]. О. Selroos с колл. (2004) оценивали контроль над астмой и применение лекарств через 5 лет после начала терапии ИГКС (Будесонид через турбухалер) у больных с персистирующей БА. Раннее применение ИГКС в первые 2 года от появления симптомов (группа А, $n = 253$) сравнивали с поздним, когда ИГКС

назначались пациентам в среднем через 5 лет 3 месяца от начала заболевания (группа В, $n = 151$). Большинство пациентов получали будесонид 400 мкг два раза в день в качестве начальной дозы. Через 5 лет средние поддерживающие дозы будесонида были 412 мкг (группа А) и 825 мкг (группа В) соответственно ($p < 0,001$). Через 5 лет пациенты группы В значительно более часто использовали дополнительные препараты для лечения астмы, например, длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА, 64% по сравнению с 6% в группе А). В группе А 43 больных (17%) были в состоянии прекратить лечение будесонидом по сравнению с лишь пятью пациентами (3%) в группе В. Также статистически значимо различались показатели спирометрии у больных двух групп (рис. 3). Не сообщалось о связанных с лечением серьезных побочных эффектах будесонида. Следовательно, как демонстрирует данное исследование, последствия позднего начала терапии ИГКС остаются заметны даже через 5 лет лечения [20].

Одним из важнейших факторов на пути к контролю над БА является высокий уровень комплаентности, которая должна быть достигнута обеими сторонами – и врачом, и пациентом/родителями пациента. Стероидофобия, особенно выраженная у родителей детей раннего возраста, больных астмой, может приводить к низкой приверженности назначаемому лечению. Необходимо помнить, что современные ИГКС «работают» в легких, не оказывая влияния на весь организм, и не имеют выраженных побочных действий, которые встречались еще 20–30 лет назад при проведении системной гормональной терапии. Назначение ИГКС, как было показано выше, как раз снижает потребность в использовании системной стероидной терапии, предотвращая тяжелые обострения БА. Напротив, отсутствие базисной терапии БА – фактор риска тяжелых обострений, госпитализаций, развития астматического статуса, в том числе повторного, а также летального исхода [21, 22]. Наконец, адекватная базисная

терапия БА – залог высокого качества жизни и нормального образа жизни пациентов, включающих обычную физическую и социальную активность, посещение дошкольных учреждений и школы, занятия спортом.

Одним из важнейших факторов на пути к контролю над БА является высокий уровень комплаентности, которая должна быть достигнута обеими сторонами – и врачом, и пациентом/родителями пациента

Обсуждая вопрос комплаентности при использовании суспензии будесонида (Пульмикорта), необходимо отметить его высокий профиль эффективности и безопасности, о чем свидетельствует указанная в инструкции возможность назначения препарата начиная с 6-месячного возраста, а также беременным. Будесонид быстро накапливается в слизистых оболочках респираторного тракта, что сопровождается быстрым наступлением противовоспалительного эффекта. Длительность действия препарата составляет 24 ч, поэтому его можно применять раз в сутки. Будесонид не влияет на конечный рост при длительном применении у детей, на минерализацию кости, катаракту, не вызывает ангиопатию. Высокий комплаенс связан и с хорошей переносимостью препарата [23].

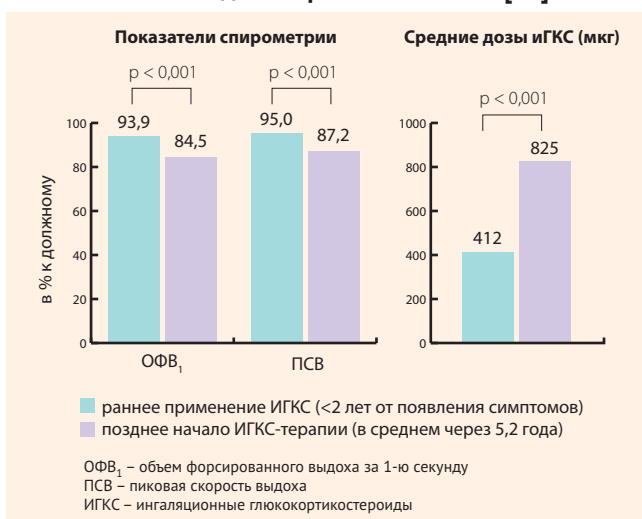
К проблемам базисной терапии БА, кроме ее нередкого отсутствия, как правило, вследствие отсутствия диагноза заболевания или использования вместо диагноза эвфемизмов, перечисленных выше, относятся также:

- неадекватные сроки назначения терапии (для ИГКС не менее 3 месяцев);
- неадекватные дозы;
- несвоевременная коррекция терапии по ступеням (рис. 1, 2) в нашей стране, в отличие от зарубежных, чаще имеют место проблемы с несвоевременным увеличением объема терапии, чем с уменьшением);
- использование малоэффективных лекарственных препаратов для базисной терапии, к которым относятся кромоны;
- ошибки использования небулайзеров.

Согласно GINA пересмотра 2014–2016 гг., низкие дозы суспензии Будесонида (Пульмикорта) для базисной терапии БА у детей в возрасте 6–11 лет составляют 0,25–0,5 мг/сут, средние – 0,5–1,0 мг/сут, высокие – >1,0 мг/сут; низкие дозы данного препарата для детей младше 6 лет составляют 0,5 мг/сут [12].

Кромоны, помимо недостаточной доказательной базы эффективности, в особенности в дошкольном возрасте, имеют ряд недостатков, которые могут повлиять на выполнение врачебных рекомендаций пациентами, в том числе необходимость частого введения (2–4 раза в сутки), продолжительность лечения (не менее 4–6 месяцев) и неприятный вкус недокромила натрия, о котором сообщали до 20% больных. Между тем известно, что такие факторы, как сложность введения лекарственных препаратов и частота дозирования, взаимосвязаны с низкой приверженностью пациентов к терапии. В этом плане

Рисунок 3. Последствия позднего начала терапии ИГКС остаются заметны даже через 5 лет лечения [20]



возможность использования суспензии будесонида однократно в течение суток, безусловно, повышает комплаентность терапии [7].

К ошибкам небулайзерной терапии относятся использование приборов, в которых разрушаются лекарственные средства (ультразвуковые небулайзеры); проведение ингаляции за фиксированное время (правильное проведение ингаляции до тех пор, пока не прекратится образование аэрозоля); использование в качестве растворителя нестерильных растворов; недостаточное или чрезмерное, не в соответствии с инструкцией, заполнение растворителем и лекарственными препаратами небулайзера (избыточный объем удлиняет время ингаляции).

К ошибкам терапии острой (обострения) астмы относятся:

- широкое применение оральных бронходилататоров, прежде всего β_2 -агонистов, не рекомендованных для снятия приступа заболевания вследствие малой эффективности и развития побочных эффектов;
- назначение антибиотиков, антигистаминных препаратов, муколитиков, но-шпы, папаверина, бронхолитина [13];
- использование в небулайзерах не предназначенных для этого препаратов (антигистаминные препараты, зу-

филлин, преднизолон, гидрокортизон для парентерально-го введения).

Альтернативой СГКС при развитии приступа БА является применение суспензии будесонида (Пульмикорта) через небулайзер в дозе 0,5–1,0 мг 1–2 раза в день, причем в одной ингаляции можно совмещать суспензию будесонида с ингаляционными бронходилататорами (сальбутамол, фенотерол, ипратропий, ипратропий + фенотерол) [8].

Будесонид быстро накапливается в слизистых оболочках респираторного тракта, что сопровождается быстрым наступлением противовоспалительного эффекта

Часто совершаемые врачебные ошибки диагностики и терапии БА, представленные в данной статье, в конечном итоге приводят к позднему началу лечебно-профилактических мероприятий или к их полному отсутствию. В педиатрии приходится сталкиваться не только с трудной для терапии, но и с трудной для диагностики БА. Необходимо помнить, что постановка диагноза БА всегда в интересах ребенка, наличие данного диагноза – основа правильного ведения больных.



ЛИТЕРАТУРА

1. Sears MR. Descriptive epidemiology of asthma. *Lancet*, 1997, 350(11): 1-4.
2. Boner AL, Martinati LC. Diagnosis of asthma in children and adolescents. *Eur Respir Rev*, 1997, 7: 3-7.
3. Тюрин Н.А. Бронхиальная астма у детей. М.: Медицина, 1974: 232.
4. Соколова Л.В. Диагностические ошибки при бронхиальной астме у детей. *Пульмонология*, 2002, 1: 72-77.
5. Овсянников Д.Ю. Острый бронхиолит у детей. *Вопросы практической педиатрии*, 2010, 5(2): 75-84.
6. Shohat M, Levy G, Levi I et al. Transient tachypnea of the newborn and asthma. *Arch. Dis. Child.*, 1989, 64: 277-279.
7. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2006 г.). Под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2007: 103.
8. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». 4-е изд., испр. и доп. М., 2012. 184 с.
9. Аллергический ринит и его влияние на астму – Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA), 2008 г. *Российский аллергологический журнал (приложение)*, 2010: 215.
10. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Getz M et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy*, 2008, 63: 5-34.
11. Rossenwasser LJ, Sly PD, Stein R, Stick S, Szeer S, Taussig LM, Valovirta E, Vichyanond P, Wallace D, Weinberg E et al. International consensus on (icon) pediatric asthma. *Allergy*, 2012, 67: 976-997.
12. Global Initiative for Asthma (GINA) 2016. Available from: <http://www.ginasthma.org/>. Global Strategy for Asthma Management and Prevention.
13. Петровская М.И., Бакрадзе М.Д. Часто совершаемые ошибки при диагностике и лечении бронхиальной астмы у детей. *Медицинский совет*, 2014, 14: 39-45.
14. Овсянников Д.Ю., Назарова Т.И., Беляшова М.А. и др. Бронхиальная астма, рецидивирующий синдром крупа и бронхоэктазы у ребенка с синдромом Крузона. *Медицинский совет*, 2014, 6: 70-72.
15. Пушко Л.В., Овсянников Д.Ю., Кампос Е.С. и др. Трудности диагностики аллергического бронхолегочного аспергиллеза: клиническое наблюдение. VII Всероссийская научно-практическая конференция. Инфекционные аспекты соматической патологии у детей. Сборник аннотированных докладов. М., 2014: 194-201.
16. Овсянников Д.Ю., Илларионова Т.Ю., Пушко Л.В., Кузьменко Л.Г. Часто болеющие дети: что еще кроме инфекций? *Вопросы современной педиатрии*, 2013, 12(1): 74-86.
17. Ярцев М.Н., Яковлева К.П., Плахтиенко М.В. Иммунная недостаточность и часто болеющие дети. *Российский аллергологический журнал. Приложение. Сборник тематических статей по проблеме «Часто болеющие дети»*, 2006: 3-31.
18. Szefer SJ, Carlsson LG, Uryniak T, Baker JW. Budesonide inhalation suspension versus montelukast in children aged 2 to 4 years with mild persistent asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2013 Jan, 1(1): 58-64.
19. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. The role of inhaled corticosteroids and montelukast in children with mild-moderate asthma: results of a systematic review with meta-analysis. *Arch Dis Child*, 2010, 95: 365-370.
20. Selroos O, Löfroos AB, Pietinalho A, Riska H. Asthma control and steroid doses 5 years after early or delayed introduction of inhaled corticosteroids in asthma: a real-life study. *Respir Med*, 2004 Mar, 98(3): 254-62.
21. Оболадзе Т.Б. Клиника, диагностика и интенсивная терапия астматического статуса у детей различных возрастных групп. Автореф. дисс... к.м.н. М., 2010: 24.
22. Коростовцев Д.С., Макарова И.В. Смертность при бронхиальной астме у детей. Материалы по Санкт-Петербургу за 24 года. I. Клиническая характеристика умерших больных. *Аллергология*, 1999, 1: 19-25.
23. Чучалин А.Г., Княжеская Н.В. Ингаляционные глюкокортикостероиды – основа противовоспалительной терапии бронхиальной астмы. Эффективность, безопасность и области применения суспензии Пульмикорт (будесонид). *РМЖ*. http://www.rmj.ru/articles/boleznidykhatelnykh_putey/#ixzz4G60TBHnH (дата обращения: 08.08.2016).



МИКРОНИЗИРОВАННЫЙ БУДЕСОНИД¹

Пульмикорт®



Суспензия

(БУДЕСОНИД)



*Драгоценные
минуты заботы
и внимания*

Универсальный ИГКС

**для базисной терапии астмы у детей,
лечения обострений астмы и ложного крупа¹**



*Единственный оригинальный ИГКС,
разрешенный детям с 6 месяцев¹*



*Изученная безопасность и многолетний
опыт использования в педиатрии^{2,3}*



Возможность применения 1 раз в сутки^{1,*}



ПУЛЬМИКОРТ® (будесонид) КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ. Регистрационный номер: П N013826/01. Торговое название: Пульмикорт®. Международное непатентованное название: будесонид. Лекарственная форма: суспензия для ингаляций дозированной. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Бронхиальная астма, требующая поддерживающей терапии глюкокортикостероидами; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); стенозирующий ларинготрахеит (ложный круп). ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к будесониду; детский возраст до 6 месяцев. С осторожностью (требуется более тщательное наблюдение за больными): у пациентов с грибковыми, вирусными, бактериальными инфекциями органов дыхания, циррозом печени; при назначении следует принимать во внимание возможное проявление системного действия глюкокортикостероидов. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Доза препарата подбирается индивидуально. В том случае, если рекомендуемая доза не превышает 1 мг/сутки, всю дозу препарата можно принять за один раз (единовременно). В случае приема более высокой дозы рекомендуется ее разделить на два приема. Рекомендуемая начальная доза: дети от 6 месяцев и старше: 0,25 – 0,5 мг в сутки. При необходимости доза может быть увеличена до 1 мг/сутки. Взрослые/пожилые пациенты: 1 – 2 мг в сутки. ДОЗА ПРИ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕМ ЛЕЧЕНИИ: Дети от 6 месяцев и старше: 0,25 – 2 мг в сутки. Дети от 6 месяцев и старше: 0,25 – 2 мг в сутки. Взрослые: 0,5 – 4 мг в сутки. В случае тяжелых обострений доза может быть увеличена. Для всех пациентов желательно определить минимальную эффективную поддерживающую дозу. В случае необходимости достижения дополнительного терапевтического эффекта можно рекомендовать увеличение суточной дозы (до 1 мг/сутки) Пульмикорта вместо комбинации препарата с пероральными глюкокортикостероидами, благодаря более низкому риску развития системных эффектов. Пациенты, получающие пероральные глюкокортикостероиды. Отмену пероральных глюкокортикостероидов необходимо начинать на фоне стабильного состояния здоровья пациента. В течение 10 дней необходимо принимать высокую дозу Пульмикорта на фоне приема пероральных глюкокортикостероидов в привычной дозе. В дальнейшем в течение месяца следует постепенно снижать дозу пероральных глюкокортикостероидов (например, по 2,5 мг преднизолона или его аналога) до минимальной эффективной дозы. Во многих случаях удается полностью отказаться от приема пероральных глюкокортикостероидов. Стенозирующий ларинготрахеит (ложный круп): Дети от 6 месяцев и старше: 2 мг в сутки. Дозу препарата можно принять за один раз (единовременно) или разделить ее на два приема по 1 мг с интервалом в 30 мин. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Частота возникновения нежелательных эффектов представлена следующим образом: часто (> 1/100, < 1/10); Нечасто (> 1/1000, < 1/100); Редко (> 1/10000, < 1/1000); Очень редко (< 1/10000), включая отдельные сообщения. До 10 % пациентов, принимающих препарат, могут испытывать следующие побочные эффекты: часто – кандидоз ротоглотки, умеренное раздражение слизистой оболочки горла, кашель, охриплость голоса, сухость во рту; редко – ангионевротический отек, появление синяков на коже, бронхоспазм, нервозность, возбудимость, депрессия, нарушения поведения, реакции гиперчувствительности немедленного и замедленного типа, включая сыпь, контактный дерматит, крапивницу, ангионевротический отек, бронхоспазм и анафилактическую реакцию, тошнота; очень редко – уменьшение минеральной плотности костной ткани (системное действие), катаракта, глаукома (системное действие). Принимая во внимание риск развития кандидоза ротоглотки, пациент должен тщательно полоскать рот водой после каждой ингаляции препарата. В редких случаях могут возникать симптомы, вызванные системным действием глюкокортикостероидов, включая гипопункцию надпочечников и замедление роста у детей. Выраженность этих симптомов, вероятно, зависит от дозы препарата, продолжительности терапии, сопутствующей или предыдущей терапии глюкокортикостероидами, а так же индивидуальной чувствительности. Отмечались случаи раздражения кожи лица при использовании небулайзера с маской. Для предупреждения раздражения после использования маски лицо следует вымыть водой. *Если суточная доза не превышает 1 мг. ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды. 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Пульмикорт суспензия, П N 013826/01. (Изменения №1-2) от 20.10.2011. 2. Lipworth BJ Arch Intern Med. 1999;159:941-955. 3. Christenson C, Thoren A, Lindberg B. Drug Saf. 2008;31(11):965-88. Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Для получения дополнительной информации обращайтесь в ООО "АстраЗенека Фармасытикалз": Россия, 125284, Москва, ул. Беговая, д.3, стр. 1. Тел. +7 (495) 799-56-99, факс +7 (495) 799-56-98. www.astrazeneca.ru

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ. РЦЛ_99233011_04/07/16

Т.И. ГАРАЩЕНКО, д.м.н., профессор, И.М. КИРИЧЕНКО, д.м.н.
Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России, Москва

СИНУПРЕТ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО СИНУСИТА У ДЕТЕЙ НА ФОНЕ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

По результатам исследований Всемирной организации здравоохранения часто болеющие (ЧБД) дети переносят более 6 эпизодов ОРВИ за год. В Российской Федерации каждый 4–5-й ребенок может быть отнесен к этой группе, что составляет более 60% всех заболеваний детского возраста [1]. Наиболее часто встречающейся патологией у этих детей являются острые респираторные и вирусные инфекции с последующим присоединением инфекционных и ЛОР-заболеваний. Необходимо помнить, что для часто болеющих детей характерны высокая заболеваемость не только в осенне-зимний период, но и в течение всего года, затяжное течение воспалительного процесса, склонность к рецидивированию или переходу процесса в хроническую форму, вследствие чего особый интерес практических врачей обращен к лечению таких детей и профилактике заболеваемости.

Ключевые слова: ОРВИ, ЛОР-заболевания, дети, терапия, Синупрет®.

T.I. GARASHCHENKO, MD. Prof., I.M. KIRICHENKO, PhD in medicine
Federal Research and Clinical Centre of ENT of Federal Medical Biological Agency, Russian Federation, Moscow
MUCOLYTICS IN THE TREATMENT OF ACUTE AND CHRONIC DISEASES OF THE NOSE AND PARANASAL SINUSES AND NONPURULENT MIDDLE EAR DISEASE IN CHILDREN

By results of the studies performed by the World Health Organization recurrent respiratory infection (RRI) children experience more than 6 episodes of SARS per year. In the Russian Federation every 4th-5th child can be included in this group, which represents more than 60% of all diseases of childhood [1]. The most common pathologies in these children are acute respiratory viral infection followed by the addition of infectious and endocrine diseases. It must be remembered that recurrent respiratory infection children are characterized by a high incidence not only in the autumn-winter period but throughout the year, a prolonged duration of the inflammatory process, a tendency to recurrence or transition to a chronic form, resulting in special interest of practitioners to the treatment of such children and the disease prevention.

Key words: SARS, ENT diseases, children, therapy, Sinupret®.

ОРВИ чаще других причин является состоянием, предшествующим острому синуситу, заболеваниям среднего уха, а также может спровоцировать обострение хронического процесса верхних дыхательных путей и среднего уха.

Под действием вирусов возникает цитопатический эффект с повреждением мерцательного эпителия верхних дыхательных путей вплоть до полного разрушения реснитчатых клеток, дезорганизацией в расположении реснитчатых и базальных клеток. Под воздействием медиаторов воспаления происходит активация парасимпатической стимуляции желез слизистой (ринорея, бронхорея, I фаза экссудативного отита) – транссудация с низким содержанием муцинов, увеличение жидкой фракции секрета (золь, в мин., часы, до суток) – попытка заместить работу погибшей реснитчатой клетки. Увеличение количества бокаловидных клеток по отношению к реснитчатым в 20–25 раз (в норме 1:10) с активацией слизистых желез способствует нарастанию в секрете нейтральных фукомуцинов, уменьшению гидрофильных сиаломуцинов, увеличению плотной поверхностной фракции геля, адгезии бактерий [2].

В результате развивается отек слизистой полости носа и околоносовых пазух с обструкцией естественных выводящих соустьев околоносовых пазух и слуховой трубы.

Это ведет к ухудшению мукоцилиарного клиренса, изменению количественных и качественных характеристик носового секрета, а также нарушению дренажа околоносовых пазух и барабанной полости, что, помимо застойных явлений, создает условия для вторичного бактериального воспаления. Колонизация патогенов на фоне увеличения вязкости секрета, снижение мукоцилиарного транспорта на 45–80% формируют плотные сгустки, корки в полости носа, вязкий секрет в среднем ухе (мукостаз), трахеобронхиальном дереве. При длительном воздействии повреждающих факторов изменения слизистой могут стать необратимыми, и заболевание примет хронический характер.

Острый синусит относится к числу наиболее распространенных заболеваний человека, и эта проблема с каждым годом становится все актуальнее. В странах Европы риносинуситы ежегодно возникают у каждого седьмого человека (ERFOS, 2012). В США регистрируется 31 млн случаев риносинусита в год (IDSA, 2012), а в России – свыше 10 млн случаев в год.

По определению EPOS [3], острый синусит – воспаление слизистой оболочки околоносовых пазух (ОНП) и полости носа длительностью <12 недель, сопровождающееся двумя или более симптомами, к которым относятся:
■ затруднение носового дыхания (заложенность носа) или выделения из носа;

- давление/боль в области лица;
 - снижение или потеря обоняния;
- а также:

Риноскопические/эндоскопические признаки:

- слизисто-гнойное отделяемое преимущественно в среднем носовом ходе и/или
- отек/слизистая обструкция преимущественно в среднем носовом ходе

и/или

Изменения при проведении компьютерной томографии:

- изменения слизистой в пределах остиомеатального комплекса и/или пазух
- полное исчезновение симптомов не позднее чем через 12 недель от начала заболевания

По этиологическому фактору острые синуситы делятся на:

- вирусные;
- поствирусные;
- бактериальные.

По тяжести течения процесса синуситы делятся на легкие, среднетяжелые и тяжелые.

Острый синусит может иметь инфекционную этиологию: вирусную, бактериальную или грибковую, а также вызываться факторами, такими как аллергены, раздражители окружающей среды. Острый риносинусит в 2–10% случаев имеет бактериальную этиологию, а в 90–98% случаев вызывается вирусами (рис. 1).

Рисунок 1. Возбудители гриппа и ОРВИ



Течение ОРВИ проходит несколько стадий. Первая – **ОРВИ** (простуда) начинается с вирусного ринита/риносинусита в зависимости от типа вируса с преобладанием ринореи или заложенности, возможна комбинация симптомов (до 7–10 дня).

При развитии следующей стадии – поствирусного синусита – признаки заложенности и выделения присутствуют, но бактериального воспаления нет. Такое состояние может длиться до 3 месяцев. Затем процесс хронизируется в случае отсутствия полного разрешения синусита

(табл. 1). Таким образом, чрезвычайно ответственным является адекватное назначение терапии в начале ОРВИ до развития симптомов синусита, т. к. от ее эффективности во многом зависит прогноз. Именно на старте лечения необходимо предусмотреть применение противовирусной терапии в сочетании с противовоспалительной и мукопротективной терапией. Поэтому с учетом рекомендаций EPOS целесообразно применять фитопрепараты, обладающие как противовирусной, так и противовоспалительной и муколитической активностью [3].

Вторичная бактериальная инфекция околоносовых пазух после перенесенной вирусной инфекции верхних дыхательных путей (ИВДП) развивается у 0,5–2% взрослых и у 5% детей.

Среди бактериальных возбудителей острого синусита наиболее значимыми в настоящее время являются так называемые «респираторные патогены» – *Streptococcus pneumoniae* (19–47%), *Haemophilus influenzae* (26–47%), ассоциация этих возбудителей (около 7%), реже – β -гемолитические стрептококки не группы А (1,5–13%), *S. pyogenes* (5–9%), не β -гемолитические стрептококки (5%), *S. aureus* (2%), *M. catarrhalis* (1%), *H. parainfluenzae* (1%), грамотрицательные патогены – редко. Нельзя забывать о факультативно-анаэробной микрофлоре (*Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*, а также *Prevotella* и *Porphyromonas*), участвующей в поддержании активного воспаления в пазухе и способствующей развитию хронического воспаления.

В последнее время отмечается увеличение доли (от 10 до 40%) атипичных возбудителей (хламидий, микоплазм) в развитии острого синусита как у взрослых, так и у детей. Диагностика указанных патогенов должна включать в себя методики, доказывающие их количественное присутствие и активность (ИФА, ПЦР в реальном времени). Также возрастает роль стафилококков (в частности, *S. aureus*) в структуре микробного пейзажа пораженных синусов. Причем на фоне аллергического воспалительного процесса стафилококк приобретает свойства длительно персистирующего микроорганизма, способного прочно фиксироваться на слизистой оболочке и длительно выживать [3].

Вследствие воспаления слизистой оболочки носа и околоносовых пазух происходит резкое ее утолщение, быстро развивается обтурация естественных соустьев, нарушается дренажная функция выводных отверстий, вентиляция пазух и функция мукоцилиарной транспортной системы. Кровеносные сосуды расширяются, повышается проницаемость капилляров и развивается отек слизистой оболочки. В связи с нарушением аэрации и газообмена в пазухах появляется экссудат (рис. 2).

Другими факторами, нарушающими нормальную аэрацию придаточных пазух носа и способствующими развитию синуситов, могут быть: искривление носовой перегородки, врожденные аномалии развития латеральной стенки полости носа, аллергический ринит, аденоидные вегетации (рис. 3) [4].

Помимо развития синусита, как острого (длительность заболевания менее 1 мес.), так и хронического (длительность заболевания более 3 месяцев), вышеуказанные причины могут вызывать дисфункцию слуховой трубы (табл. 2),

ведущую к нарушению нормальной аэрации барабанной полости [5].

В норме слизь, продуцируемая в полости носа и околоносовых пазухах, транспортируется в носоглотку двумя потоками, обтекающими глоточное устье слуховой трубы.

В случае изменения реологических характеристик секрета воспалительные явления в носоглотке приводят к нарушению физиологических путей оттока секрета с развитием патологического рефлюкса в устье слуховой трубы и, как следствие, различных форм острых средних отитов – негнойных (экссудативный, катаральный) или среднего гнойного отита, а также обострений хронических заболеваний среднего уха.

Применение медикаментов с избирательным действием на продукцию секрета, уменьшение вязкости слизи и улучшение функции ресничек позволяют восстановить нарушенную дренажную функцию. Лекарственные средства, оказывающие подобный терапевтический эффект, объединяют в группы муколитических, секретомоторных и секретолитических препаратов.

Рисунок 2. Патогенез развития воспаления в околоносовых пазухах при изменении свойств слизи на фоне назальной обструкции



Сложность фармакологической оценки муколитических, секретолитических и секретомоторных препаратов заключается в том, что до сих пор не имеется надежного метода

Таблица 1. Синдромы риносинусита при ОРВИ и ведущие симптомы

Вирусы	Ринит/ риносинусит	Фарингит	Трахеобронхит	Ларинготрахеит	Бронхиолит	t
РСВ	Слабо выражен (++)	Слабо выражен (++)	Сильно выражен (+++)	Выражен незначительно (+)	Сильно выражен (+++)	Субрефилная, иногда нормальная
Парагрипп 3 типа	Слабо выражен (++)	Слабо выражен (++)	Сильно выражен (+++)	Слабо выражен (++)	Слабо выражен (++)	37–38 °С, может длительно сохраняться
Парагрипп 2 типа	Слабо выражен (++)	Слабо выражен (++)	Сильно выражен (+++)	Слабо выражен (++)	Слабо выражен (++)	37–38 °С, может длительно сохраняться
Парагрипп 1 типа	Выражен незначительно (+)	Выражен незначительно (+)	Выражен незначительно (+)	Слабо выражен (++)	Выражен незначительно (+)	37–38 °С, может длительно сохраняться
Вирус гриппа А	Слабо выражен (++)	Слабо выражен (++)	Сильно выражен (+++)	Слабо выражен (++)	Слабо выражен (++)	39 °С
Вирус гриппа В	Слабо выражен (++)	Слабо выражен (++)	Слабо выражен (++)	Выражен незначительно (+)	Выражен незначительно (+)	38 °С
Риновирус 100 типов	Сильно выражен (+++)	Слабо выражен (++)	Выражен незначительно (+)	Выражен незначительно (+)	Выражен незначительно (+)	Субрефилная, иногда нормальная
Аденовирус 1, 2, 3, 5	Выражен незначительно (+)	Сильно выражен (+++)	Выражен незначительно (+)	Слабо выражен (++)	Выражен незначительно (+)	38–39 °С, реже 40 °С ко 2–3 дню длительная
Коронавирус	Сильно выражен (+++)	Выражен незначительно (+)	Выражен незначительно (+)	Слабо выражен (++)	Не выражен (-)	
Коксаки А вирус	Выражен незначительно (+)	Сильно выражен (+++)	Выражен незначительно (+)	Выражен незначительно (+)	Не выражен (-)	
Рео	Сильно выражен (+++)	Слабо выражен (++)	Не выражен (-)	Не выражен (-)	Не выражен (-)	
ЕСНО	Сильно выражен (+++)	Сильно выражен (+++)	Не выражен (-)	Не выражен (-)	Не выражен (-)	

экспериментального подтверждения их эффективности. Именно с этим связано полное отсутствие муколитической терапии в международных рекомендациях EPOS-2012.

Эта позиция излишне формализована, так как положительное действие мукоактивной терапии обосновано многолетним клиническим опытом, сбрасывать который в одночасье со счетов нельзя. Отечественные исследования имеют достаточную доказательную базу, подтверждающую эффективность мукорегулирующей терапии при синуситах различной этиологии, которая внесена в стандарты лечения и клинические рекомендации.

Однако необходимо учитывать, что группа мукоактивных препаратов весьма разнообразна и применяется не только при синуситах, но и при заболеваниях нижних дыхательных путей, которые, несмотря на анатомическую близость к верхним дыхательным путям, имеют существенные анатомические и физиологические отличительные особенности.

В связи с этим при лечении синусита нельзя необдуманно применять мукоактивные препараты, хорошо зарекомендовавшие себя при патологии бронхов. При назначении того или иного мукоактивного препарата необходимо четко знать механизмы его патогенетического действия, ознакомиться с инструкцией по применению и указанными в ней зарегистрированными показаниями [6].

С учетом всех особенностей патогенеза заболеваний верхних дыхательных путей и среднего уха для повыше-

Таблица 2. Патологические состояния, приводящие к развитию отитов у детей

ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ РЕФЛЮКС В УСТЬЕ ТИМПАНАЛЬНОЙ ТРУБЫ	1. Возрастная невыраженность трубных валиков 2. Зияние слуховой трубы у недоношенных и детей, перенесших черепно-мозговую травму 3. Рефлюкс, связанный с переполнением тубарного устья секретом в момент открытия слуховой трубы
ОБСТРУКТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ	1. Врожденная гипоплазия тубарного устья при пороках развития наружного и среднего уха 2. Наружная обструкция (гиперплазия носоглоточной, трубной миндалин, гипертрофия задних концов нижней и средней носовых раковин) 3. Внутренняя обструкция (грануляции, кисты, травмы) 4. Смешанная обструкция 5. Паретическая обструкция
ЗИЯЮЩИЕ СЛУХОВЫЕ ТРУБЫ	1. У недоношенных и незрелых детей 2. При атрофических сальпингитах

ния эффективности лечения, а также для профилактики развития осложнений и перехода в хроническую форму все более прочное место в стандартных протоколах лечения занимают мукоактивные препараты. Патофизиологические механизмы определяют

цель терапии как восстановление дренажной функции и вентиляции, а секретолитики и противовоспалительные средства фармакологически отвечают главной задаче.

Уникальным с этой точки зрения является препарат Синупрет® (Bionorica, Германия), обладающий выраженным секретолитическим и противовоспалительным действием. Он является препаратом растительного происхождения, в состав которого входят пять компонентов: корень генцианы, цветы примулы, трава щавеля, цветы бузины, трава вербена. Препарат обладает противовоспалительным, антивирусным и иммуномодулирующим действием. Все это положительно сказывается на динамике лечения как ОРВИ, так и синусита, причем в любой его форме – от начальных катаральных проявлений до тяжелых гнойных синуситов, а также острых отитов. Восстанавливая мукоцилиарный клиренс, уменьшая отек слизистой, снижая вязкость секрета, Синупрет® решает главные задачи в лечении острого и хронического синусита, заболеваний среднего уха и других заболеваний дыхательных путей [7].

Рисунок 3. Патогенез развития воспаления в околоносовых пазухах и среднем ухе при ОРВИ



Активные компоненты растений, входящие в состав Синупрета, дополняют друг друга по своим фармакологическим свойствам и клиническим эффектам при лечении синусита:

- корень генцианы (оказывает рефлекторное действие, стимулируя усиление бронхиальной секреции, выделение слюны и желудочного сока; не содержит танинов, следовательно, его тонизирующее действие не сопровождается возбуждающим эффектом),
- цветки первоцвета (секретолитическое и отхаркивающее действие; главный аллерген, из-за которого возникает аллергия на примулу, – примин не содержится в той части растения, которая используется при изготовлении препарата Синупрет®),
- щавель (противовоспалительное, антимикробное и антиоксидантное действие),
- цветки бузины (противовоспалительное, спазмолитическое, секретолитическое действие),
- вербена (отхаркивающее, противоотечное, жаропонижающее, секретолитическое действие).

Мультицентровые проспективные рандомизированные двойные плацебо-контролируемые исследования одного из создателей EPOS 2007-2012 С. Bachert показали высокую эффективность Синупрета в лечении острого верхнечелюстного синусита, в которых была доказана значимая противовирусная активность против РС-вируса, аденовируса, вируса Коксаки и вируса гриппа – способность к подавлению репликации вирусов от 50 до 84%.

Российские исследования также подтвердили высокую противовирусную активность комбинированного фитопрепарата Синупрет® в лечении как острых, так и обострений хронических риносинуситов практически на всех стадиях заболевания – от острого вирусного до острого бактериального воспаления.

Клиническая эффективность Синупрета и его ингредиентов подтверждена большим количеством достоверных научных исследований также в сравнении со стандартными синтетическими секретолитиками. По целому ряду клинических параметров Синупрет® продемонстрировал свое преимущество перед отхаркивающими препаратами растительного происхождения [6].

Секретолитическое действие препарата, а также отдельных его компонентов исследовались в стандартных тестах:

- модель Perry – Boyd (определение объема продуцированного секрета у кролика за определенный период времени)
- тест с красным фенолом (подопытным животным делают интраперитонеальную инъекцию красного фенола, а затем измеряют его концентрацию в бронхиальном лаваже; повышение концентрации индикатора свидетельствует об усилении секреции) (табл. 3).

Все компоненты препарата показали усиление секреции в обеих моделях. В настоящее время считается, что горечь генцианы (амарогенцин, генциопикрозид) отвечает за секретолитический эффект, оказывая стимулирую-

Таблица 3. Преимущественное действие Синупрета

Действие	Синупрет	Корень генцианы	Цветы примулы	Трава щавеля	Цветы бузины	Трава вербены
Секретолитическое	× × ×	×	×	×	×	×
Противовоспалительное	× × ×		×	×	×	×
Антивирусное	× ×		×			×
Иммуномодулирующее	×			×		

щее действие на слизистую желудка и вызывая рефлекторное увеличение бронхиальной секреции. Сапонины цветков примулы стимулируют слизистую желудка, что приводит к стимуляции блуждающего нерва и его ядра в ЦНС, что, в свою очередь, рефлекторно повышает бронхиальную секрецию и способствует удалению скопившейся в бронхах слизи, так как усиливает активность ресничек мерцательного эпителия (обладая мукокинетической активностью) [7].

По сравнению со стандартными синтетическими секретолитиками – N-ацетилцистеином и бромгексином – Синупрет® продемонстрировал по меньшей мере такую же секретолитическую активность в модели Perry – Boyd [8].

Противовоспалительный эффект доказан в тесте с каррагинин-индуцированным отеком лапы крысы. Ярко выраженный противовоспалительный эффект наблюдался у экстракта щавеля, корней примулы, что связывают с действием сапонинов, ингибирующих синтез простагландин [9].

Терапевтический или профилактический эффект препарата и его компонентов исследовался в стандартной модели с вирусом парагриппа 1, штамма Sendai. Данный вирус вызывает у мышей заболевание, очень похожее на вирусную инфекцию дыхательных путей у человека. В данной модели было показано, что терапевтический и профилактический прием препарата Синупрет® значительно увеличивает период выживаемости, к тому же было выявлено, что Синупрет® увеличивает соотношение CD4+ / CD8+ лимфоцитов (Т-хелперов/Т-супрессоров) в периферической крови [9]. Данная модель не дает, однако, представления о механизме такого действия. Хотя в контрольных группах (секретолитик амброксол) и иммуностимулятор (мурамил пептид) также наблюдалось увеличение периода выживаемости, все же эффект Синупрета в оптимальной дозе был более выражен. Представляется возможным синергизм эффектов Синупрета, то есть некоторую роль в достижении такого результата могут играть и дополнительные эффекты (например, антивирусные свойства компонентов Синупрета).

Антивирусные свойства исследовались *in vitro*. Оказалось, что только экстракт первоцвета и вербены ингибировал образование вирусов в клеточной культуре с дозозависимым эффектом. Синупрет® обладает выраженной активностью в отношении респираторно-синцитиального вируса (RSV), который приводит к развитию значительной патологии респираторного тракта, особенно у маленьких детей, включая бронхообструктивный синдром (рис. 4).

Говоря об инфекционных заболеваниях дыхательного тракта, следует помнить, что при этом происходит воспаление слизистой воздухоносных путей в результате воздействия вирусов, бактерий и других микроорганизмов, запускающих сложный каскад реакций местного и/или общего иммунитета. Таким образом, лекарственные препараты, усиливающие неспецифическую защиту организма, а именно активность фагоцитов (нейтрофильных гранулоцитов, тканевых макрофагов) и различных типов и субпопуляций лимфоцитов, представляют собой значительную терапевтическую ценность.

В экспериментах *in vitro* установлено, что Синупрет® стимулирует фагоцитоз, повышает концентрацию интерлейкина-1В, выделяемого клетками моноцитарно-макрофагальной системы линии ММ6, ингибирует циклооксигеназу, снижая образование медиатора воспаления – простагландина E2 [10].

Вышеперечисленные данные свидетельствуют, что Синупрет®, обладающий комплексным действием, может подключаться к стандартным протоколам лечения заболевания верхних дыхательных путей и среднего уха, основной целью которых является: нормализация количественных и качественных характеристик секрета, восстановление функции мукоцилиарной системы, ликвидация воспалительного отека слизистой дыхательных путей, слуховой трубы, барабанной полости, профилактика развития и лечение бактериальной суперинфекции, регенерация слизистой дыхательных путей, профилактика хронизации болезни, иммуностимулирующее воздействие.

Это подтверждено целым рядом клинических исследований в клиниках РФ и за рубежом, одним из которых

было исследование, проведенное кафедрой ЛОР-болезней педиатрического факультета РГМУ [1].

В данных клинических исследованиях изучалась эффективность препарата Синупрет® у 30 детей с заболеваниями околоносовых пазух и среднего уха.

Возраст детей колебался от 2 лет 3 мес. до 12 лет, средний возраст – 7 лет 6 мес., в состав групп входили 20 мальчиков (68%) и 14 девочек (32%), у 10 (34%) детей отмечались аденоидные вегетации 1–2 степени.

Для оценки клинической эффективности препарата была набрана контрольная группа детей с аналогичной патологией – 16 мальчиков и 14 девочек.

Всем больным проводилась общая оценка состояния больного, ЛОР-осмотр, включая рино-фаринго-отоскопию, аудиометрия (тональная пороговая, игровая – у детей младших возрастных групп), импедансометрия (детям всех возрастных групп), определение времени мукоцилиарного транспорта (тест с угольным порошком).

Функция мукоцилиарного транспорта (МЦТ) оценивалась на основании результатов теста с угольным порошком. Для оценки нарушения функции МЦТ мы использовали классификацию, предложенную в 1985 г. Б.В. Шеврыгиным, согласно которой норма – до 15–20 мин; 1-я степень – 20–30 мин; 2-я степень – 31–60 мин; 3-я степень – более 60 мин.

Динамика показателей МЦТ представлена на рисунке 5.

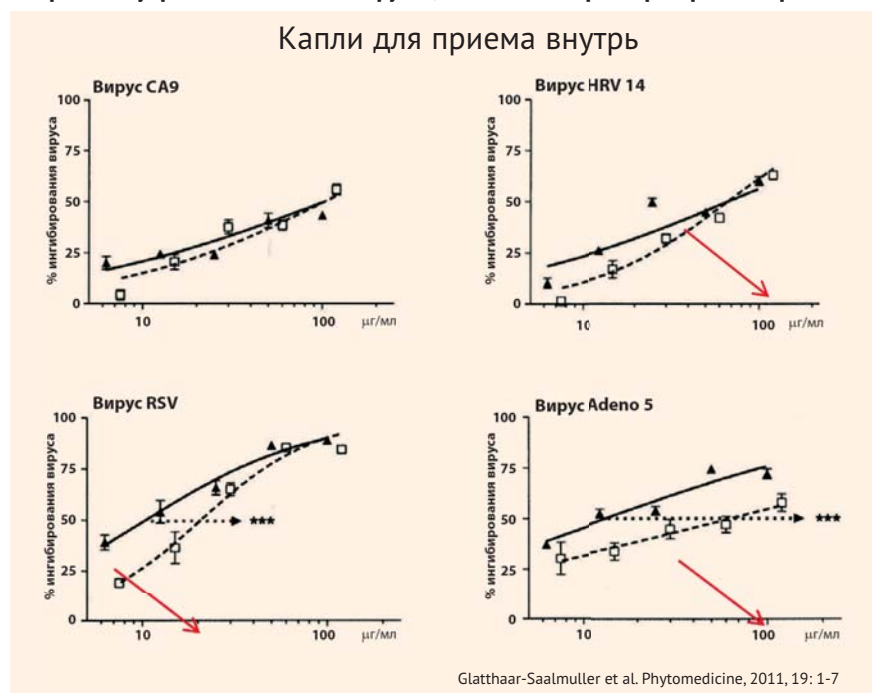
В начале лечения нормальные значения МЦТ не отмечались ни у одного больного (0%) основной (ОГ) и контрольной (КГ) групп. Нарушение функции МЦТ 1-й степени определялось у 4 детей (12%) ОГ и 6 детей (20%) КГ; 2-й степени – у 28 детей (82%, ОГ) и 21 ребенка (70%, КГ); 3-й степени – у 2 больных (6%, ОГ) и 3 детей (10%, КГ).

Через 3–5 дней восстановления значений МЦТ не отмечалось ни в одной из групп, но степень выраженности этих нарушений у больных основной группы была меньше: нарушение функции МЦТ 1-й степени – у 13 больных (38%) ОГ и 12 больных (40%) КГ; 2-й степени – у 24 больных (62%, ОГ) и 16 больных (53,4%, КГ); 3-й степени – 0% больных в ОГ и 2 больных (6,6%) в КГ.

Через 7–10 дней от начала лечения нормальные значения МЦТ отмечались у 31 больного (91%) ОГ и 9 больных (30%) КГ, нарушение функции МЦТ 1-й степени имели 3 больных (9%) ОГ и КГ; 2-й степени не было выявлено в ОГ и 18 больных (60%) в КГ; нарушений функции МЦТ 3-й степени выявлено не было ни в ОГ, ни в КГ.

Среднее время МЦТ (рис. 5) составило: до лечения – 49 мин (ОГ) и 47 мин (КГ), 3–5-й день приема препарата – 28 мин (ОГ) и 36 мин (КГ), на 7–10-й день приема препарата – 14 мин (ОГ) и 21 мин (КГ).

Рисунок 4. Противовирусное действие *in vitro* лекарственного растительного препарата Синупрет® в отношении вирусов, вызывающих респираторные инфекции



Таким образом, нормализация времени МЦТ отмечена только у больных основной группы.

Назначение комбинированного фитопрепарата Синупрет® с выраженной мукоактивной регуляцией, с противовоспалительным, противовирусным действием оказывается полезным для пациентов с затяжным, вялотекущим процессом в околоносовых пазухах. Как видно из исследований Е.Ю. Радциг с соавт. (2008), при его назначении в оптимально короткие сроки удается получить положительную динамику риноскопической картины у детей с затяжными риносинуситами, улучшить общеклинические проявления заболевания.

Динамика риноскопической картины данного исследования отражена на рисунках 6 и 7 (в баллах).

Таким образом, на фоне приема препарата Синупрет® отмечено:

- более выраженная динамика риноскопической картины (уменьшение отечности полости носа, улучшение оттока отделяемого и нормализация его характера);
- нормализация времени МЦТ у детей ОГ (в контрольной группе нормализации данного показателя не отмечено), меньший процент детей (по сравнению с КГ) имели нарушение функции МЦТ и в более легких, нежели, чем в КГ, степенях.

Рисунок 5. Динамика купирования нарушений мукоцилиарного транспорта у больных с острым синуситом на фоне терапии Синупретом (%)

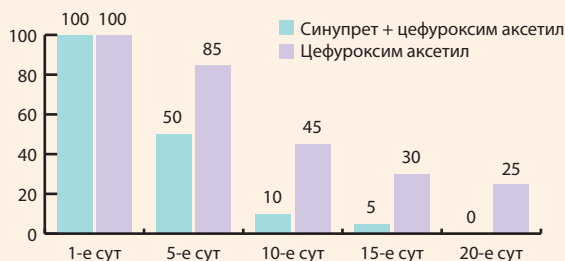


Рисунок 6. Динамика выраженности отека полости носа у детей основной и контрольной групп

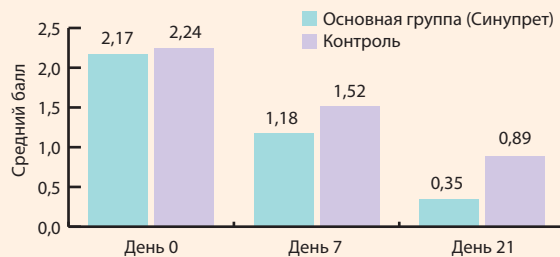
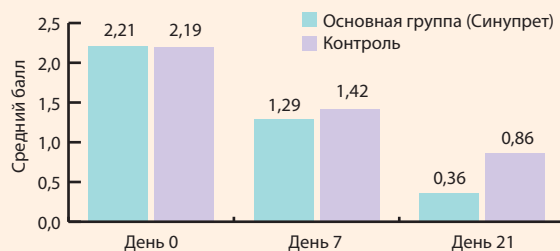


Рисунок 7. Динамика выраженности заложенности полости носа у детей основной и контрольной групп



Следовательно, препарат Синупрет® обладает выраженным противовоспалительным и противоотечным и мукоактивным действием, хорошо переносится пациентами и может быть рекомендован для внесения в стандартные протоколы лечения больных с заболеваниями полости носа, околоносовых пазух и среднего уха.

Учитывая многоцелевое и комплексное воздействие препарата Синупрет®, возможно его применение в качестве стартовой монотерапии при отечно-катаральных и серозных формах синуситов, экссудативных средних отитах, что позволит сократить неоправданное назначение антибиотиков при катаральной форме воспаления и избежать полипрагмазии.



ЛИТЕРАТУРА

- Гарашенко Т.Н., Богомилский М.Р., Радциг Е.Ю. Мукоактивные препараты в лечении острых и хронических заболеваний носа и околоносовых пазух, носогнойных заболеваниях среднего уха у детей. Актуальные вопросы оториноларингологии детского возраста и фармакотерапии болезней ЛОР-органов. Юбилейный сборник научных трудов. М., 2001: 144-151.
- Гарашенко Т.И., Радциг Е.Ю. Мукоактивные препараты в лечении носогнойных заболеваний среднего уха. *Лечащий врач*, 2000, 1: 19-23.
- Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов. Клинические рекомендации. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов, Министерство здравоохранения Российской Федерации. М., 2014. 28 с. http://193.232.7.120/fem/clinical_ref/00014056175/HTML/.
- Гарашенко Т.Н. Диагностическая и лечебная эндоскопия верхних дыхательных путей у детей. Автореферат диссертации докт. мед. наук. М., 1996.
- Радциг Е.Ю., Ермилова Н.В., Лобеева Н.А., Богомилский М.Р. Особенности ведения больных с затяжными формами острого синусита. *Вопросы современной педиатрии*, 2008, 7(6): 11-15.
- Абдулкеримов Х.Т., Гарашенко Т.И., Кошель В.И., Рязанцев С.В., Свистушкин В.М. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов: методические рекомендации. Под ред. С.В. Рязанцева. Москва – С.-Петербург: Полифарм Групп, 2015, 40 с.
- Engler H et al. Tracheal Phenol Red secretion. A new Method for Screening Mucosecretolytic compounds. *Journal of Pharmacological Methods*, 1984, 11: 151-157.
- Perry WF et al. A method for study in gaseous respiration in animals by direct measurement of Output in respiratory tract fluids. *Pharmacol Exp Ther*, 1941, 73: 6577.
- Monographic Gentiana radix (Enzaianwursel) (Monograph on Gentiana radix (gentian root). Banz (Federal Gazette) no 223 of Nov.30, 1985 and correction in Banz no50 of March 13, 1990.
- Leslie GB. Pharmacometric evaluation of nine Bio-Strath Herbal remedies, *Medita*, 1978, 10: 31-47.
- Curie PP et al. Pharmacological Evaluation of Bionorica Drugs. Part 1: tracheo- Bronchial Phenol Red secretion in rats. Report, Batelle Institute, Geneva, 1993.
- Batelle Institute Frankfurt. 1992. Untersuchungen zum Schutzeffekt von Sinupret im Atemwegsinfektionsmodell an der Maus (Investigations on the protective effect of Sinupret in the airways infection model in the mouse), Contract number V627 227. Report, Bionorica Arzneimittel GmbH, Neumarkt.
- Glatthaar B et al. Einfluss von pflanzlichen Extrakten auf die Vermehrung von atemwegsrelevanten Viren in vitro (Influence of plant extracts on the propagation of airways – relevant viruses in vitro) (working title), Manuscript in preparation, Plantamed Arzneimittel GmbH, Neumarkt. *Phytomedicine*, 2011, 19(1): 1-7.

Заложен нос? Риносинусит?

Лекарственный растительный препарат

Синупрет®

Рег. уд. П № 014247/01, 014247/02



- Устраняет заложенность носа
- Обладает противовирусным действием
- Предупреждает развитие осложнений

Природа. Наука. Здоровье.

www.bionorica.ru

*Синупрет® капли - для взрослых и детей от 2-х лет
Синупрет® драже - для взрослых и детей старше 6 лет

РЕКЛАМА



Трава вербейника



Корни gingera



Цветки примулы



Трава щавель



Цветки первоцвета

И.М. МЕЛЬНИКОВА¹, д.м.н., профессор, Е.В. УДАЛЬЦОВА¹, Ю.Л. МИЗЕРНИЦКИЙ², д.м.н., профессор

¹ Ярославский государственный медицинский университет

² Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, Москва

КАШЕЛЬ У ДЕТЕЙ:

КОГДА И КАК ЛЕЧИТЬ?

Кашель является неперенным спутником большинства острых и хронических бронхолегочных заболеваний. Известно множество и внелегочных заболеваний, при которых кашель является порой единственным симптомом, поэтому мультифакторность кашля усложняет диагностический поиск. В статье представлен детальный обзор данных современной литературы о причинах кашля, методах противокашлевой терапии. Изложены практические рекомендации по рациональному применению противокашлевых средств при острых и хронических заболеваниях органов дыхания у детей.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, дети, кашель, бутамират.

I.M. MEL'NIKOVA¹, MD, Prof., E.V. UDAL'TSOVA¹, Y.L. MIZERNITSKY², MD, Prof.

¹ Yaroslavl State Medical University

² Clinical Research Institute of Pediatrics named after acad. Y.E. Veltischev, Russian National Research Medical University named after Pirogov, Moscow

COUGH IN CHILDREN: WHEN AND HOW TO TREAT?

Cough is an indispensable companion of a majority of acute and chronic bronchopulmonary diseases. There are also many extrapulmonary diseases with cough often being the only symptom, so the multifactorial nature of cough complicates the diagnostic search. The article is a detailed review of current literature on the causes of cough and antitussive therapies. There are guidelines for the rational use of antitussives in acute and chronic respiratory diseases in children.

Keywords: acute respiratory infections, children, cough, butamirate.

Кашель – частый симптом как в амбулаторной, так и госпитальной практике. Он входит в первую пятерку основных поводов для обращения пациентов за медицинской помощью. В частности, большинство острых и хронических бронхолегочных заболеваний почти всегда сопровождается кашлем, а пациенты с хроническим кашлем неясной этиологии составляют от 10 до 38% больных в практике пульмонолога [1–5]. Кашель, особенно хронический, существенно снижает качество жизни пациентов, нарушая сон, физическую и интеллектуальную активность [6–7]. Кроме того, кашель является причиной значительных финансовых затрат на лечение. Так, в США в 2012–2013 гг. затраты на лечение кашля превысили 6,8 млрд долл., в Великобритании ежегодно затраты на безрецептурные противокашлевые средства составляют около 400 млн фунтов [5, 8]. Известно также множество внелегочных заболеваний, при которых кашель является порой ведущим симптомом. Такая мультифакторность кашля усложняет диагностический поиск [7, 9–11]. Неслучайно в помощь практическому врачу многими международными и национальными респираторными обществами, в частности ACCP, BTS, CHEST, разработаны специальные рекомендации по ведению пациентов с кашлем [7, 9, 12].

Основная роль кашля заключается в очищении и восстановлении проходимости дыхательных путей [2]. В обеспечении данной функции большое значение имеет эффективный мукоцилиарный клиренс.

Кашель является сложным рефлекторным защитным актом, заключающимся в толчкообразном форсирован-

ном выдохе при мгновенном открытии замкнутой голосовой щели за счет предварительного резкого повышения внутригрудного давления (до 300 мм водн. ст.). В его основе – сложный рефлекс с афферентными путями от кашлевых рецепторов к «кашлевому центру» в стволе головного мозга и эфферентным звеном рефлекса, включающим возвратный, гортанный нерв и спинномозговые (C1 и C4) нервы, которые передают импульс к эффекторам, включающим в себя дыхательные мышцы [2, 5, 13]. В результате возбуждения «кашлевого центра» формируется ответная реакция – глубокий вдох, а затем синхронное сокращение мышц гортани, бронхов, грудной клетки, живота и диафрагмы при закрытой голосовой щели с последующим ее открытием и коротким, форсированным толчкообразным выдохом [2].

Кашлевые рецепторы располагаются в рефлексогенных зонах: в ротовой полости, придаточных пазухах носа, гортани, голосовых связках, глотке, наружном слуховом проходе, евстахиевой трубе, трахее и в зоне ее бифуркации, а также в месте деления бронхов, плевре, перикарде, диафрагме, дистальной части пищевода и желудка. В мелких бронхах и альвеолах кашлевых рецепторов нет. В качестве триггеров кашлевых рецепторов могут быть холодный или сухой воздух, резкие запахи, мокрота, назальный секрет, микроорганизмы, инородное тело и др. Важное значение в патогенезе кашля принадлежит механизмам нейрогенной регуляции. Ряд исследований подтверждает наличие выраженного дисбаланса вегетативной нервной системы в виде активации нейрогуморального и симпатического отделов регуляции и подавления

парасимпатических влияний при некоторых заболеваниях респираторного тракта [14].

Единой классификации кашля в настоящее время нет. Международный классификатор МКБ-10 относит кашель к рубрикам: R05 – кашель, R04.2 – кашель с кровью и F45.3 – психогенный кашель.

При оценке кашля необходимо обращать внимание на следующие характеристики: его частота; ритм; тембр; характер; интенсивность; периодичность, болезненность, продуктивность, характер мокроты, время появления; положение тела в момент кашля; продолжительность; длительность. При дифференциальной диагностике кашля очень важно различать его временные характеристики. По длительности кашель различают: острый – до 3 недель, подострый – от 3 до 8 недель, хронический – более 8 недель [15]. Однако устоявшихся градаций нет. Так, по мнению А.В. Chang и соавт., у детей младше 14 лет хроническим следует считать кашель длительностью более 3 недель [9]. Отметим, что редкие кашлевые толчки физиологичны, т. к. удаляют скопление слизи из гортани. Здоровые дети кашляют в среднем 10–15 раз в день, чаще в утренние часы [16].

Синдром «постназального стекания слизи» является нередкой причиной затяжного и хронического кашля. Кашель вызывается затеканием слизи из носоглотки в гортань. Данная патология выявляется у 19–30% детей с жалобами на затяжной кашель [10]. Характерен ночной и утренний после сна кашель, затруднение носового дыхания, наличие выделений из носовых ходов, стекание слизи по задней стенке глотки, зернистость слизистой задней стенки глотки. Среди частых причин синдрома «постназального стекания слизи» – хронический ринит (аллергический, вазомоторный, медикаментозный) и риносинусит, носовые полипы.

Доказана роль инфекции в формировании неспецифической гиперреактивности бронхов после перенесенных острых заболеваний нижних дыхательных путей и, как следствие, затяжного кашля [17]. Патогенные микроорганизмы, повреждая слизистую оболочку респираторного тракта, обнажают ирритантные рецепторы, что в свою очередь может приводить к нейрорегуляторным нарушениям и становиться причиной длительного кашля. У части больных причиной затяжного кашля может являться не перенесенная острая инфекция, а латентно персистирующий инфекционный процесс: латентные серовары аденовирусов, вирусы парагриппа, метапневмовирус, бокавирус, внутриклеточные микроорганизмы, такие как *M. pneumoniae*, *Ch. pneumoniae* и *Ch. trachomatis* [18, 19].

Одной из причин, вызывающей затяжной кашель, является пневмоцистоз. Это оппортунистическая инфекция, которая встречается не только у детей с тяжелыми иммунодефицитными состояниями. Кашель при данной инфекции обычно непродуктивный, сухой, навязчивый, особенно ночью, утром; в дальнейшем – постоянный, коклюшеподобный.

Во многих странах мира отмечается рост заболеваемости коклюшем, в связи с чем он все чаще оказывается причиной затяжного кашля [11].

Первой по частоте встречаемости причиной хронического кашля является бронхиальная астма (БА). По данным разных авторов, БА выявлялась у 25–27% обследуемых детей с жалобами на хронический кашель [20, 21]. При этом варианте БА, особенно у детей раннего возраста, положительный эффект от эмпирического назначения ингаляционных глюкокортикостероидов будет определяюще важным для подтверждения диагноза [10, 15].

Хронические инфекционно-воспалительные заболевания легких: приобретенные (хронический бронхит, облитерирующий бронхиолит и др.), врожденные (гипоплазия легкого, поликистоз легких, синдром Вильямса – Кэмпбелла и др.) и наследственные (муковисцидоз, первичная цилиарная недостаточность, синдром Картагенера и др.), как правило, сопровождаются в разной степени выраженности хроническим кашлем, сочетающимся с характерной клинической симптоматикой [22].

В ряду ведущих причин хронического кашля особое место занимает гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь [5]. Его частота варьирует в пределах 10% [21, 23]. В данном случае кашель возникает при раздражении парасимпатических рецепторов пищевода. К его особенностям относят: связь с приемом определенных продуктов, сменой положения тела, отсутствие в ночное время, постпрандиальный кашель. Существует мнение, что повышение внутрибрюшного давления во время кашля способствует забросу желудочного содержимого в пищевод, тем самым кашель является скорее причиной гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР), чем следствием [24]. Для диагностики ГЭР стандартными методами являются суточная рН-метрия и эзофагогастродуоденоскопия с прицельной биопсией слизистой оболочки пищевода. Для исследования рефлюкс-индуцированной микроаспирации используют сцинтиграфию легких. Эффективность антирефлюксной терапии может являться доказательством причинно-следственной связи между кашлем и ГЭР, однако не все авторы поддерживают эту точку зрения [9, 10, 24].

Синдром «постназального стекания слизи» является нередкой причиной затяжного и хронического кашля. Кашель вызывается затеканием слизи из носоглотки в гортань. Данная патология выявляется у 19–30% детей с жалобами на затяжной кашель

Затяжной и хронический кашель может являться клиническим проявлением интерстициальных болезней легких. Кашель при заболеваниях данной группы, в зависимости от их течения, может быть влажным, с отделением обильной или скудной вязкой мокроты слизистого характера при экзогенном аллергическом альвеолите, либо сухим, приступообразным, рефрактерным к противокашлевой терапии – при фиброзирующем альвеолите. Для идиопатического гемосидероза легких характерной чертой является кашель с примесью крови [22].

Менее распространенной, но не менее значимой причиной хронического кашля является туберкулез внутри-

грудных лимфатических узлов (самая частая локальная форма первичного туберкулеза у детей). Для больных туберкулезом характерен битональный, коклюшеподобный кашель, чаще в ночное время, осиплость голоса, признаки хронической или острой интоксикации.

Психогенный кашель представляет диагноз исключения, чаще наблюдается у детей старше 5 лет с некоторым преобладанием у девочек, может сопровождаться гипервентиляцией. Кашель, как правило, сухой, с металлическим оттенком, наблюдается только в дневное время и исчезает во время сна, еды, разговоров, отвлечений [24, 25]. Необходимо помнить и о звуковых феноменах, напоминающих кашель, при некоторых неврологических заболеваниях, в частности синдроме Туретта.

Одной из причин затяжного хронического кашля в детском возрасте может явиться аспирация в дыхательные пути инородного тела, что характеризуется внезапным появлением приступообразного, коклюшеподобного непродуктивного кашля, сохраняющегося длительное время и резистентного к терапии [26].

К редким заболеваниям, сопровождающимся хроническим кашлем, относятся: первичные иммунодефициты, заболевания сердечно-сосудистой системы, в том числе врожденные аномалии развития аорты и легочной артерии; дисфагия на фоне поражения ЦНС; отогенный кашель; синдром прорезывания зубов вследствие раздражающего действия слюны при гиперсаливации; гельминтозы; онкогематологические заболевания.

Затяжной и хронический кашель может возникать и при длительном применении некоторых лекарственных средств, в частности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента [4].

Известны осложнения, к развитию которых приводит выраженный кашель (эмфизема, пневмоторакс, нарушения ритма сердца, кашлево-обморочный синдром, диафрагмальные грыжи, недержание мочи, перелом ребер и др.).

Детальная характеристика кашля, наряду с уточнением данных анамнеза и адекватной оценкой результатов клинического обследования, позволяет установить правильный диагноз у 98–100% пациентов, при этом успешное лечение может быть проведено более чем у 80% из них [15].

Наиболее частой причиной острого кашля являются ОРИ верхних (острый ринит, синусит, аденоидит, фарингит,

тонзиллит, ларингит) и нижних дыхательных путей (острый трахеит, бронхиолит, простой бронхит, обструктивный бронхит, а также пневмония). В начале ОРИ кашель, как правило, сухой, но вскоре он спонтанно или под влиянием терапии, стимулирующей секрецию, сменяется влажным, что уже само по себе приносит облегчение ребенку [1].

В целом лекарственные препараты, которые назначаются больным с кашлем, могут подразделяться на противокашлевые («от кашля») и прокашлевые («для кашля») [2].

Одной из причин затяжного хронического кашля в детском возрасте может явиться аспирация в дыхательные пути инородного тела, что характеризуется внезапным появлением приступообразного, коклюшеподобного непродуктивного кашля, сохраняющегося длительное время и резистентного к терапии

В ситуациях, когда непродуктивный сухой кашель значительно выражен, носит упорный, мучительный, навязчивый характер, приводит к возникновению рвоты, боли в груди, одышке, тяжело переносится детьми, нарушает их ночной сон, что существенно ухудшает качество жизни пациента, применение противокашлевых препаратов оправданно и целесообразно. Продуктивный (влажный) кашель подавлять не следует за исключением крайне редких ситуаций, когда он носит навязчивый мучительный характер и мешает ребенку спать [1, 3].

Среди препаратов с противокашлевым эффектом выделяют собственно противокашлевые средства (центрального и периферического действия); препараты с опосредованным противокашлевым эффектом (бронхорасширяющие, противовоспалительные, противоаллергические, противоотечные и др.); комбинированные препараты [27]. Вопрос об оценке эффективности последних требует дальнейших исследований [5].

Препараты собственно противокашлевого действия принято делить на две основные группы: центрального и периферического действия (афферентные, эфферентные и сочетанные) (табл.).

Наркотические препараты центрального действия практически не применяются, поскольку вызывают при-

Таблица. Противокашлевые препараты с центральным и периферическим механизмом действия

Препараты центрального действия		Препараты периферического действия	
Наркотические	Ненаркотические	Местные анестетики	Смешанного действия
кодеин, морфин и др.	бутамират, декстрометорфан, глауэнт, тусупрекс и др.	лидокаин	либексин
- снижают возбудимость кашлевого центра; - угнетают дыхание и рефлексы; - вызывают привыкание; - обладают снотворным эффектом; - вызывают атонию кишечника	- обладают противокашлевым и спазмолитическим действием; - не угнетают дыхание; - не тормозят моторику желудочно-кишечного тракта; - не вызывают привыкания; - не влияют на качество сна	подавляют чувствительность кашлевых рецепторов или афферентные пути регуляции	

выкание, угнетают дыхательный центр и уменьшают дыхательный объем. Негативными эффектами опиатов являются также замедление моторики кишечника и запоры, сонливость, нарушение когнитивных функций.

Ненаркотические противокашлевые препараты центрального действия лишены перечисленных побочных эффектов, при этом эффективность средств из этой группы не уступает наркотическим препаратам.

Среди противокашлевых средств, воздействующих на центральные механизмы регуляции кашля, следует отметить бутамират, который хорошо известен врачам-педиатрам. Бутамират прямо влияет на кашлевой центр, уменьшает сопротивление дыхательных путей, улучшает спирометрические показатели и показатели газов крови, оказывает неспецифическое антихолинэргическое и умеренное бронходилатирующее действие [8]. Бутамират ни химически, ни фармакологически не относится к алкалоидам опия (производные кодеина или морфина), но его эффективность сходна с последними: начинает действовать – через 30 минут, эффективно подавляет кашель на 6 часов. Применяются детские лекарственные формы бутамирата: капли для приема внутрь (для детей) 5 мг/мл (с 2 месяцев), сироп (ванильный) 1,5 мг/мл (с 3 лет). Препарат принимают перед едой.

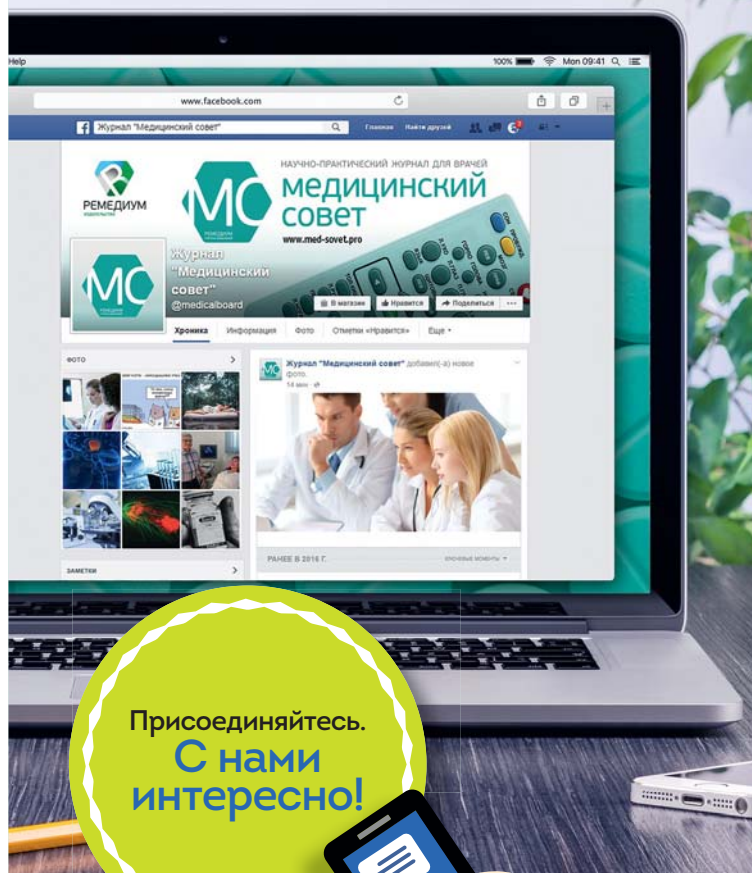
Показания к применению препарата: симптоматическое лечение сухого кашля различной этиологии: подавление кашля в пред- и послеоперационном периоде, во время проведения хирургических вмешательств, бронхоскопии, при коклюше.

Бутамират показал себя как эффективное противокашлевое средство с высоким уровнем безопасности, побочное действие препарата наблюдалось редко (>10000, <1000) в виде сонливости, тошноты, диареи, крапивницы. Эффективность препарата была продемонстрирована в ряде клинических исследований [28–30]. В плацебо-контролируемом рандомизированном перекрестном исследовании отмечено, что бутамират не влияет на чувствительность кашлевого рефлекса к капсаицину у здоровых [8].

Как правило, противокашлевые препараты применяют непродолжительное время. Блокаторы гистаминовых H1-рецепторов, транквилизаторы, снотворные средства усиливают эффект противокашлевых препаратов. Они противопоказаны при легочных кровотечениях, бронхообструкции, гиперпродукции трахеобронхиального секрета [16].

При назначении противокашлевых средств в комплексе терапии основного заболевания необходим достаточный питьевой режим (теплое питье); увлажнение дыхательных путей; комфортная окружающая среда в помещении (регулярное проветривание; исключение пассивного табакокурения, использования аэрозольных бытовых или косметических средств); диета должна быть механически и термически щадящей, необходимо исключить пряности, специи.

При разных патологических состояниях респираторного тракта различным образом нарушается мукоцилиарный клиренс, реологические свойства бронхиального секрета (вязкость, эластичность, адгезивность и др.), при-



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

чем вследствие чрезмерного скопления слизи в просвете бронхов может развиваться бронхиальная обструкция, вентиляционные нарушения, снижение иммунологической защиты. Поэтому применение муколитических и отхаркивающих препаратов, наряду с антибактериальными, противовирусными, бронхорасширяющими и противовоспалительными лекарственными средствами, является патогенетически обоснованным [1, 31].

К муколитическим препаратам прямого действия относятся тиолики (ацетилцистеин, эрдостеин) и протеолитические ферменты (альфа-ДНКазы, трипсин и др.); непрямого действия – секретолитики (амброксол, бромгексин) и мукогидрататоры (карбоцистеин). Традиционные отхаркивающие средства подразделяются на препараты рефлекторного действия (большинство препаратов растительного происхождения); бронхоройки (летучие бальзамы); мукогидрататоры и стимуляторы бронхиальных желез (бикарбонат натрия, калия йодид и др.). Перспективно применение комбинированных препаратов. Однако механизм их действия обусловлен входящими в состав компонентами [1, 32].

С целью улучшения дренажной функции легких соответственно состоянию больного используется целый комплекс как медикаментозных, так и немедикаментозных методов лечения, включающих адекватную гидратацию, кинезитерапию и применение лекарственных средств, способствующих снижению вязкости бронхиального секрета.

Отметим, что показания к назначению препаратов, влияющих на кашель, должны исходить из фармакологических свойств препаратов, быть дифференцированными и определяться видом, тяжестью и течением патологии; возрастом ребенка; сочетанностью поражения верхних и нижних дыхательных путей; характером и выраженностью кашля; качеством и количеством отделяемой мокроты; наличием неблагоприятных факторов внешней среды (в частности, пассивного табакокурения); эффектом от ранее проводимой терапии; комплаенсом с пациентом [33, 34].

Таким образом, разнообразие этиологических факторов и патогенетических механизмов кашля у детей требует информативных с позиции доказательной медицины методов диагностики и дифференцированных подходов в лечении кашля.



ЛИТЕРАТУРА

- Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Муколитическая и отхаркивающая фармакотерапия при заболеваниях легких у детей. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2013, 120с.
- Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016, 160 с.
- Малахов А.Б. Противокашлевые средства в детской пульмонологии. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии (под общ. ред. А.Д. Цареградского, В.А. Таболина). Т.1. Фармакотерапия в педиатрической пульмонологии (под ред. С. Ю. Каганова). М.: Медпрактика-М, 2002: 141-145.
- Гришило А.П. Проблема кашля в общепедиатрической практике. *Астма та алергія*, 2014, 3: 52-59.
- Dicpinigaitis PV, Morice AH, Birring SS, McGarvey L, Smith JA, Brendan JC, Page CP. Antitussive drugs – past, present, and future. *Pharmacol Rev.*, 2014, 66(2): 468-512.
- Нисевич Л.Л., Намазова-Баранова Л.С., Зубкова И.В., Филянская Е.Г. Инфекция и затяжной кашель у детей. *Вопросы диагностики в педиатрии*, 2011, 5: 42-50.
- Morice AH, Fontana GA, Belvisi MG, Birring SS, Chung KF, Dicpinigaitis PV et al. ERS guidelines on the assessment of cough. *Eur Respir J.*, 2007, 29(6): 1256-1276.
- Faruqi S, Wright C, Thompson R, Morice AH. A randomized placebo controlled trial to evaluate the effects of butamirate and dextromethorphan on capsaicin induced cough in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.*, 2014, 78(6): 1272-1280.
- Chang AB, Glomb WB. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2006, 129: 260-285.
- Usta GB, Asilsoy S, Durmaz C. The assessment and management of chronic cough in children according to the British Thoracic Society guidelines: descriptive, prospective, clinical trial. *Clin Respir J.*, 2014, 8(3): 330-337.
- Pramono RX, Imtiaz SA, Rodriguez-Villegas EA. Cough-Based Algorithm for Automatic Diagnosis of Pertussis. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0162128.
- Gibson P, Wang G, McGarvey L, Vertigan AE, Altman KW, Birring SS; CHEST Expert Cough Panel. Treatment of Unexplained Chronic Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, 2016, 149(1): 27-44.
- Brendan JC, Chang AB, Bolser DC, Smith JA, Mazzone SB, McGarvey L. Anatomy and Neurophysiology of Cough. *Chest*, 2014, 146(6): 1633-1648.
- Удальцова Е.В., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Современные аспекты патогенеза и диагностики кашлевого синдрома у детей. *Пульмонология детского возраста: проблемы и решения*. 2015, Вып. 15: 41-57.
- Morice AH, Millqvist E, Belvisi MG, Biekseine K, Birring SS, Chung KF et al. Expert opinion on the cough hypersensitivity syndrome in respiratory medicine. *Eur Respir J.*, 2014, 44(5): 1132-1148.
- Косенко И.М. Кашель у детей – рациональный подход к лечению. *Вопросы современной педиатрии*, 2013, 12(1): 141-148.
- Рукуйжа М.С., Незабудкин С.Н., Коростовцев Д.С., Незабудкина А.С. Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae в формировании Th2 иммунного ответа и неспецифической гиперреактивности бронхов. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*, 2013, 3(2): 322-325.
- Волков К.С., Нисевич Л.Л., Намазова-Баранова Л.С., Филянская Е.Г., Алексеева А.А., Баранник В.А. Кашель у детей: особенности диагностики и подходы к терапии. *Вопр. совр. педиатрии*, 2013, 12 (1): 112-116.
- Панякина М.А., Овчинников А.Ю., Коростелев С.А. Постинфекционный кашель – современный взгляд на патогенез и возможности терапии. *Вестник оториноларингологии*, 2013, 4: 78-81.
- Gedik AH, Cakir E, Torun E, Demir AD, Kucukoc M, Erenberk U. Evaluation of 563 children with chronic cough accompanied by a new clinical algorithm. *Ital J Pediatr.*, 2015 Oct 6, 41: 73.
- Karabel M, Kelekci S, Karabel D, Gurban MF. The evaluation of children with prolonged cough accompanied by American College of Chest Physicians guidelines. *Clin Respir J.*, 2014, 8(2): 152-159.
- Хронические заболевания легких у детей. Под ред. Н.Н. Розинской, Ю.Л. Мизерницкого. М.: Практика. 2011. 224 с.
- Deng HY, Luo W, Zhang M, Xie JX, Fang ZY, Lai KF. Initial empirical treatment based on clinical feature of chronic cough. *Clin Respir J.*, 2016, 10(5): 622-630.
- Казачков М. Этиология и дифференциальный диагноз хронического кашля у детей. *Рос. вестн. перинат. и педиатрии*, 2013, 58(3): 54-61.
- Таточенко В.К. Дифференциальная диагностика кашля у детей и его лечение. *Лечащий врач*, 2008, 3: 60-65.
- Бондарчук Л.Г., Левин А.Б., Мизерницкий Ю.Л. Особенности клиники и трудности диагностики инородных тел бронхов у детей раннего возраста. 2-й Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания. Челябинск, 1991. С. 234.
- Morice A, Kardos P. Comprehensive evidence-based review on European antitussives. *BMJ Open Respir Res.*, 2016, 3(1): e000137.
- Lejeune J, Weibel MA. Comparison of 2 antitussive agents in pediatrics (butamirate citrate in drinkable solution and zipeprol syrup. *Rev Med Suisse Romande*, 1990, 110: 181-185.
- Germouty J, Weibel MA. Clinical comparison of butamirate citrate with a codeine-based antitussive agent. *Rev Med Suisse Romande*, 1990, 110: 983-986.
- Charpin J, Weibel MA. Comparative evaluation of the antitussive activity of butamirate citrate linctus versus clobutinol syrup. *Respiration*, 1990, 57: 275-279.
- Геппе Н.А., Малахов А.Б. Муколитические и бронхолитические средства в терапии бронхиальной обструкции при ОРВИ у детей. *Эффективная фармакотерапия. Педиатрия*, 2012, Прил.: 38-43.
- Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Принципы терапии кашля при респираторных инфекциях у детей. *Центрально-Азиатский медицинский журнал*, 2016, 22(2): 245-249.
- Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Мукоактивная терапия при кашле у детей. М: Аверс-Плюс, 2014. 76 с.
- Мельникова И., Мизерницкий Ю. Современная терапия на кашлица в детском возрасте. XVI Национальный конф. за ОПЛ и педиатри с международно участие, 09-11 окт.2015г, Правец, Болгария: 10-11. (на болгарск.).

Синекод®



№1 в лечении сухого кашля*

CHRUS/CHSNCOD/0026/16a

- Достоверное снижение частоты и интенсивности сухого кашля уже через 30 минут после первого приема ($p < 0,001$)¹
- Продолжительность противокашлевого эффекта до 6 часов¹
- Возможность длительной терапии без развития лекарственной толерантности сроком до 16 дней¹
- Синекод в форме капель разрешен к применению у детей с 2-месячного возраста²

* Наиболее выписываемый врачами препарат по данным Ipsos Comcon (Prindex) от 07.2016

¹ Materazzi F., Capano R., D'Urso B., Visco A. Note terapeutiche sui butamirato citrato. Gazz. med. It. Arch. Sc. Med. 1984; 143: 229-232

² Инструкция по медицинскому применению препарата Синекод: П N011631/01 от 01.04.2011, П N011631/02 от 22.04.2011.

ДОЗИРОВКА	Капли, 5 мг в 1 мл	Сироп, 15 мг в 10 мл
От 2 мес до 1 года	10 капель 4 раза в день	
От 1 года до 3 лет	15 капель 4 раза в день	
От 3 лет до 6 лет	25 капель 4 раза в день	5 мл 3 раза в день
От 6 лет до 12 лет		10 мл 3 раза в день
Старше 12 лет и взрослые		15 мл 3-4 раза в день



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

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СОТРУДНИКОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

СОВРЕМЕННАЯ ФИТОТЕРАПИЯ:

ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ЛЕЧЕБНЫХ ПРОГРАММАХ У ДЕТЕЙ

В статье рассматривается возможность применения современной фитотерапии во врачебной практике на примере лечения острых респираторных инфекций (ОРИ). Авторы акцентируют внимание на особенностях, свойствах, принципах и задачах фитотерапевтического метода. На основании собственного опыта и анализа многочисленных экспериментальных и клинических работ обосновывается применение препарата Умкалор, представляющего собой экстракт пеларгонии сидовидной (*Pelargonium sidoides* EPs 7630), в программах лечения ОРВИ и ее осложнений у детей.

Ключевые слова: фитотерапия, стандартизация метода, ОРВИ, дети, Умкалор.

I.N. KHOLODOVA, MD, Prof., Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow
PHYTOTHERAPY TODAY: PROSPECTS AND IMPLICATIONS IN TREATMENT SCHEMES FOR CHILDREN

The article discusses the current prospects for herbal medicines in treatment practice, specifically, in the therapy of acute respiratory infections (ARI). The authors highlight the properties, characteristic features, principles and objectives of the phytotherapeutic method. Based on their own experience and analysis of a number of experimental and clinical reports, the use of Umckalor, the *Pelargonium sidoides* extract (*Pelargonium sidoides* EPs 7630), is substantiated in the treatment of ARI and its complications in children.

Keywords: phytotherapy, method standardization, ARI, children Umckalor.

Несмотря на появление в арсенале современного врача все более новых синтетических антибактериальных, противовирусных и прочих лекарственных средств, интерес к фитотерапевтическому методу лечения не угасает, а, наоборот, все более возрастает. Фитотерапия подразумевает использование природных веществ, свойственных организму и биологически необходимых ему. Лечение синтетическими лекарственными средствами характеризуется: агрессивностью; полипрагматизацией; часто недостаточной эффективностью; большим количеством побочных эффектов; увеличением количества резистентной микробной флоры.

Использование средств природного происхождения на основе растительного сырья обеспечивает:

- безопасность;
- отсутствие выраженных побочных эффектов;
- возможность использования в качестве монотерапии;
- возможность использования как дополнение в комплексном лечении.

Фитотерапия (от *греч.* *phyton* – растение и *therapeia* – лечение), с современных позиций, это научно обоснованное лечение лекарственными растениями или их частями, применяемыми в нативной свежей или высушенной форме, а также полученными из них галеновыми препаратами [1–4]. В течение всего периода своего существования она перенесла несколько этапов развития [4]:

1. Эмпирический: пышный расцвет, «золотой век фитотерапии».
2. Период упадка и забвения: связан с успехами синтетической химии и стремлением населения к быстрым эффектам.
3. Современный: возрождение – использование растительных препаратов на научной основе.

Значительную опасность представляет такая фитотерапия, которая основывается лишь на старых травниках, рукописях, ссылках на сомнительные авторитеты мало или совсем неизвестных авторов, рецептах, списанных друг у друга. Современная фитотерапия должна основываться исключительно на научно признанных фактах и оперировать стандартизованными лекарственными средствами.

Особенностями современной фитотерапии является следующее [1–4]:

- базирование исключительно на научно признанных фактах;
- использование только стандартизованных и зарегистрированных в установленном порядке лекарственных средств;
- незаменимость в случаях хронически протекающих или медленно развивающихся заболеваний;
- хорошая совместимость с любой фармакотерапией, повышение ее эффективности и снижение токсичности (уменьшение риска возникновения побочных действий);
- снижение частоты применения лекарственных растений, обладающих токсическими свойствами;
- использование только свежего сырья из надежных источников.

Следует помнить, что для предупреждения аллергии в течение 2–3 дней необходимо апробировать отдельно каждое новое для пациента растение.

Врачи во всем мире во многих случаях лечения стали предпочитать фитопрепараты.

Интерес к фитотерапии можно объяснить следующими моментами: стремлением все большего количества людей во всем мире быть ближе к природе, потребностью снизить отрицательное воздействие синтетических

лекарств, миграцией традиционных препаратов из развивающихся стран вместе с эмигрантами, увеличением процента пожилых людей среди населения, которые особенно чувствительны к токсическому воздействию синтетических препаратов, более активным включением представителей медицинских профессий в просвещение каждого человека, улучшением информированности пациентов и, следовательно, развитием самостоятельного принятия решения в случаях заболеваний.

Фитотерапия (от греч. *phyton* – растение и *therapeia* – лечение), с современных позиций, это научно обоснованное лечение лекарственными растениями или их частями, применяемыми в нативной свежей или высушенной форме, а также полученными из них галеновыми препаратами

Основной задачей современной фитотерапии является введение в медицинскую практику максимально большого количества фитофармацевтических средств с надежным действием, дозировкой и сужением сферы плацебо-фитофармацевтических веществ, или т. н. иллюзорных лекарств [4].

Таким образом, современная фитотерапия, имея глубокие корни в народной медицине мира, сегодня практически полностью уходит от эмпирии и утверждается на строго научной платформе, т. е. становится равноправной частью фармакотерапии. Все природные препараты при их регистрации в РФ нуждаются в подтверждении качества, безопасности, эффективности наравне с другими фармакотерапевтическими средствами синтетического происхождения.

Основные принципы метода лечения фитопрепаратами [2, 4]:

1. Фитотерапию следует применять по определенным показаниям, реально оценивая ее возможности.
2. Лекарственное средство должно быть официальным и заготавливаться в экологически чистом месте с соблюдением правил сбора, сушки и хранения.
3. Для получения извлечений (галеновых препаратов) из лекарственного средства надо применять оптимальные технологии, обеспечивающие выход необходимых действующих веществ при минимальном содержании компонентов, обладающих побочным действием на организм при данном заболевании.
4. На начальном этапе следует предпочесть индивидуальные виды сырья или малокомпонентные фитопрепараты (в т. ч. и сборы), компоненты которых должны быть фармацевтически, фитохимически и фармакологически совместимы. Не следует применять сильнодействующие фитотерапевтические средства, если еще не исчерпаны возможности фитотерапии с помощью мягко или умеренно действующих аналогов.
5. Лекарственные средства назначают в адекватных дозах с учетом возможных побочных эффектов и противопоказаний, используя оптимальные пути вве-

дения и достаточные по продолжительности курсы лечения.

6. В схему лечения рекомендуется включать фитопрепараты, обеспечивающие поддержание нормального функционирования нервной, иммунной, эндокринной систем, путем оптимизации процессов энергетического и пластического обменов в клетках и тканях этих главных регуляторных систем организма.
7. Фитотерапия требует продолжительного применения лекарственного средства (минимум 3–4 недели). Неуспешность фитотерапевтического лечения многих заболеваний обусловлена несоблюдением именно этого правила.
8. Фитопрепарат подбирают, а прописи сборов составляют с учетом следующих параметров:
 - индивидуальных особенностей организма больного;
 - формы и характера течения заболевания;
 - сопутствующей патологии;
 - совместимости с проводившейся или проводимой фармакотерапией.

Использование стандартизованных фитотерапевтических средств в терапии острых респираторных инфекций (ОРИ) и заболеваний органов дыхания представляется перспективным направлением, потому что позволяет уменьшить полипрагмазию, т. к. фитопрепараты часто обладают несколькими свойствами и с успехом заменяют несколько синтетических средств. Кроме того, использование средств с доказанным антибактериальным и противовирусным эффектами при начальных стадиях ОРИ снижает процент осложнений и уменьшает необходимость применения антибактериальных и противовирусных препаратов, следствием чего является снижение резистентности к ним. Это в сложившейся ситуации увеличения резистентности к данным средствам является первоочередной задачей практического здравоохранения.

Основной задачей современной фитотерапии является введение в медицинскую практику максимально большого количества фитофармацевтических средств с надежным действием, дозировкой и сужением сферы плацебо-фитофармацевтических веществ, или т. н. иллюзорных лекарств

Особенностью фитотерапии ОРИ и заболеваний органов дыхания является использование лекарственных растений нескольких групп с учетом их свойств. Часто одно фитотерапевтическое средство обладает сразу несколькими возможностями [3]:

- бактерицидные и бактериостатические (аир, береза, зверобой, календула, шалфей, эвкалипт, дуб, горец змеиный);
- жаропонижающие и противовоспалительные (анис, бузина черная, горец птичий, ива, солодка, липа, золоты-тысячник, клюква, малина, мята, пижма, ромашка);
- отхаркивающие (алоэ, алтей, багульник, будра, бузина черная, дягиль, корень истода, клевер, копытень, крапива, малина, подорожник, сабельник, солодка, термopsis);

- иммуностропные (аир, алтей, аралия, береза, зверобой, земляника, календула, лопух, омела, сабельник, чистотел, череда, шиповник, хвощ);
- спазмолитические (валериана, мята, душица, пустырник, солодка, укроп, фенхель, кориандр);
- репаративные (аир, алоэ, зверобой, календула, облепиха, подорожник);
- антиаллергические (алтей, солодка, череда, тысячелистник, береза, фиалка).

Использование средств с доказанным антибактериальным и противовирусным эффектами при ОРИ снижает процент осложнений и уменьшает необходимость применения антибактериальных и противовирусных препаратов, следствием чего является снижение резистентности к ним

В последние годы в своей практике врачи все чаще стали использовать готовые стандартизованные фитотерапевтические лекарственные средства с доказанными лечебными свойствами. Особого внимания заслуживает лекарственный препарат природного происхождения Умкалор (в Западной Европе – Umckaloabo®), обладающий политропным действием: противовирусным, антибактериальным, иммуномодулирующим, муколитическим, противовоспалительным, антиоксидантным, цитопротекторным [5, 6]. В настоящее время он широко применяется в качестве стартовой терапии ОРИ для лечения острых, хронических и рецидивирующих заболеваний дыхательных путей и ЛОР-органов [6–9]. Лекарственный препарат Умкалор представляет собой экстракт пеларгонии сидовидной (*Pelargonium sidoides*), произрастающей в единственном месте на планете – восточной части Южной Африки. Умкалор производится в соответствии со стандартами GMP (Германия).

Уникальное сочетание биологически активных веществ препарата Умкалор обуславливает широкий спектр действия данного препарата и оказывает выраженный терапевтический эффект при лечении простудных заболеваний.

«Умкалоабо» – в переводе с языка зулусов – «симптоматика при заболеваниях верхних дыхательных путей» [10]. Привезенный в Европу из Южной Африки в 1897 г. Умкалоабо сыграл ведущую роль в ликвидации эпидемии туберкулеза в 50-е гг. двадцатого столетия.

Экстракт EPs® 7630 подвергался интенсивному изучению начиная с 1974 г. Во всем мире было проведено около 30 клинических исследований, в которых приняло участие более 10 000 пациентов (65% взрослых и 35% детей до 12 лет).

Значительное количество работ было посвящено изучению свойств данного растения. Так, обнаружено, что Экстракт EPs® 7630 обладает выраженным антибактериальным действием, предупреждает присоединение вторичной инфекции [11, 12, 13, 14]. Умкалор действует в

отношении следующих бактерий: грамположительных (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pneumoniae*, β-гемолитический *Streptococcus*) и грамотрицательных микроорганизмов (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Hemophilus influenzae*). Антибактериальное действие препарата обусловлено:

- прямым бактериостатическим эффектом (меньше, чем у антибиотиков);
- способностью ингибировать адгезию бактерий к здоровым клеткам слизистой; подавлять пенетрацию бактерий в клетки слизистой (уменьшает рецидивы); увеличивать адгезию бактерий к мертвым клеткам слизистой; усиливать фагоцитоз, оксидативный взрыв и внутриклеточный лизис.

Противовирусная активность препарата в условиях *in vitro* была установлена на модели различных штаммов вируса гриппа и других респираторных вирусных инфекций (табл.) в культуре клеток MDCK, Vero и A549, L929, а также *in vivo* и в рандомизированных клинических испытаниях у детей и взрослых при острых респираторных инфекциях [11, 15–22]. Умкалор вызывает индукцию интерферонов альфа/бета, гамма, ФНО альфа/бета, ИЛ-1, -2, -12, т.е. обладает также иммуномодулирующим и стимулирующим врожденный иммунный ответ действием [16, 17]. Необходимо отметить, что препарат способен защитить клетку от проникновения в нее вируса, т.е. обладает цитопротективным эффектом. В работах Григорян С.С. с соавт. [23] было показано, что при низкой и средней 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. При этом самый лучший эффект по снижению титра вируса достигался при введении препарата на этапе до заражения вирусом и в первые дни, а также при дозе препарата в 100 мкг/мл. При высокой

Таблица. Противовирусные эффекты препарата УМКАЛОР

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.
Коронавирус 229Е (HCoV-229Е)	44,50 ± 15,84	>100	>2,3

* Концентрация, подавляющая ЦПД вируса на 50%.

** Концентрация, уменьшающая жизнеспособность клеток на 50%.

*** Терапевтический индекс = CC₅₀/IC₅₀.

степени инфицирования тестируется слабовыраженное профилактическое и лечебное действие. Полученные результаты являются убедительным дополнительным критерием для положительной оценки эффективности противогриппозного действия препарата, как лечебного, так и профилактического.

Кроме этого, у препарата обнаружен секретомоторный эффект [14, 20], связанный с усилением биения ресничек, причем данное действие препарата дозозависимое, то есть чем выше концентрация препарата, тем больше скорость биения ресничек.

В работах Коваленко С.Л. было обнаружено, что при лечении детей с ЛОР-патологией (острые риносинуситы, средние отиты и аденоидиты) назначение Умкалора было сопоставимо по эффективности с бактериальной и муколитической терапией. Однако при катamnестическом наблюдении за детьми было выявлено, что у детей, получавших Умкалор, быстрее восстанавливался слух, и им в два раза реже в последующем проводили аденоотомию [25].

Все вышесказанное обуславливает применение препарата Умкалор при лечении ОРИ, бронхитов и заболеваний ЛОР-органов.

Клинический пример 1. Девочка 8 лет обратилась к врачу по поводу первых симптомов ОРИ: озноб, повышение температуры до 38,2 °С.

Из анамнеза известно, что с 6-летнего возраста девочка страдает хроническим риносинуситом (гайморит), который часто обостряется на фоне ОРИ.

Осмотр (первые часы заболевания). Состояние средней тяжести за счет лихорадки (температура 38,2 °С), симптомов интоксикации: бледная, озноб, дискомфорт, снижение работоспособности, аппетит снижен. ЧД – 22 в минуту, ЧСС – 98 в минуту. Кожные покровы – чистые. Зев – легкая гиперемия. Подчелюстные лимфоузлы увеличены. Сердечные тоны – ясные, ритмичные. В легких – дыхание проводится во все отделы, хрипов нет. По другим органам и системам – без особенностей. Стул, диурез – без особенностей. Выставлен диагноз «ОРИ». Назначено лечение: диета, режим – по возрасту. Умкалор по 20 капель 3 раза в день. Нурофен 150 мг (7,5 мл) при температуре более 38,5 °С.

На фоне лечения состояние быстро улучшилось: 3-й день терапии – стала более активной, жалоб нет, аппетит повысился, температура 37,2 °С. Однако на 4-й день терапии появилась заложенность носа, незначительная болезненность в гайморовой пазухе справа, температура повысилась до 38 °С. Терапия Умкалор была продолжена. Местно назначены турунды с раствором Умкалор (20 капель на 15 мл воды) в каждый носовой ход 3 раза в день (назначение согласовано с родителями).

На 5-й день терапии: сохранение симптомов, но прогрессирования заболевания нет. Температура – 37,5 °С. На 6-й день терапии: состояние с положительной динамикой: температура нормальная, боль и заложенность уменьшились. 10-й день терапии: температуры нет, жалоб нет. Однако из носовых ходов незначительное сли-

УМКАЛОР

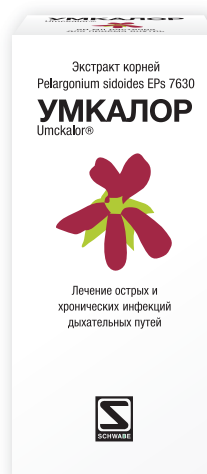
Первый выбор. Быстрое выздоровление

**Клинически доказанная
эффективность при
респираторных
инфекциях**

**Тройной механизм
действия:**

противовирусный,
антибактериальный
и секретомоторный
эффекты

**Для взрослых и
детей с 1 года**



УМКАЛОР



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

РЕКЛАМА

зистое мутное отделяемое. На 14-й день – жалоб нет. При осмотре по органам и системам – без патологии. Терапия закончена.

Таким образом, своевременное назначение лекарственного препарата Умкалор способствовало быстрому исчезновению симптомов ОРВИ и являлось профилактикой обострения хронического риносинусита.

Лекарственный препарат Умкалор представляет собой экстракт пеларгонии сидовидной (*Pelargonium sidoides*), произрастающей в единственном месте на планете – восточной части Южной Африки. Умкалор производится в соответствии со стандартами GMP (Германия)

В литературе имеются работы, в которых показана эффективность лечения Умкалор ОРВИ и бронхита у детей, имеющих аллергические заболевания, при этом подчеркивается, что ликвидация симптомов ОРВИ не сопровождалась обострением аллергического процесса, и отмечалось снижение числа назначения антибактериальных препаратов в 3 раза [24].

Клинический пример 2. Мальчик 6 лет обратился с жалобами на гипертермию, сухой спастический кашель.

Анамнез заболевания: заболел остро, поднялась температура до 39 °С, заложенность носа. Получал жаропонижающие, обильное питье. Но, несмотря на это, лихорадка сохранялась в течение 3 дней. Присоединился сухой спастический кашель.

Анамнез жизни: ребенок от матери 24 лет, от 1-й беременности, протекавшей с угрозой выкидыша, 1-х своевременных родов. Вес при рождении 3650 г, рост 54 см. На грудном вскармливании до 10 мес. На первом году отмечались тяжелые колики, проявления атопического дерматита, которые купировались к 2 годам (частое применение Элокома на кожу). С 3 лет стал посещать детский сад, частые ОРВИ, преобладал сухой кашель. Неоднократно лечился антибактериальными препаратами. В течение последнего года трижды госпитализировался с обструктивным синдромом. Консультирован аллергологом, диагноз «дебют бронхиальной астмы».

Медикаментозная аллергия на амоксициллин, аугментин.

Наследственность: мать ребенка страдает бронхиальной астмой, отец здоров.

Осмотр: состояние средней тяжести за счет лихорадки (температура 38,7 °С), симптомов интоксикации. Отмечается сухой спастический кашель, одышка. ЧД – 38 в минуту, ЧСС – 132 в минуту. Кожные покровы – чистые. Зев – легкая гиперемия. Подчелюстные лимфоузлы увеличены. Сердечные тоны – ясные, ритмичные. В легких – дыхание проводится во все отделы, выдох затруднен, сухие хрипы с обеих сторон. По другим органам и системам – без особенностей. Стул, диурез – без особенностей. Выставлен диагноз «ОРВИ, обструктивный бронхит, ДН 1-й степени». Назначена терапия: диета, режим – по возрасту. Учитывая, что ребенок страдает бронхиальной

астмой, а также то, что он неоднократно получал антибиотики, страдает аллергией к амоксициллину и аугментину, был выбран Умкалор, назначенный по 30 капель 3 раза в день (с учетом обращения на 4-й день болезни разовая доза была увеличена по согласованию с родителями до 10 капель, учитывая обнаруженный в клинических исследованиях дозозависимый эффект при назначении препарата). Нурофен 150 мг (7,5 мл) однократно.

На фоне лечения состояние быстро улучшилось, обструкция ликвидирована на 5-е сутки терапии. Терапия Умкалор продолжена до 10 дней. На 10-й день – жалоб нет. В клиническом статусе – без особенностей.

Таким образом, назначение препарата Умкалор способствовало быстрой ликвидации воспалительного процесса, а также не приводило к обострению аллергического процесса.

Во всех доступных работах отмечено, что лечение Умкалор не только сопровождается 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. Препарат может назначаться на любой стадии ОРВИ: при первых признаках ОРВИ он борется с инфекцией и облегчает симптомы; совместно с симптоматическими противогриппозными средствами используется в качестве базовой терапии, предотвращает присоединение бактериальной инфекции; совместно с антибиотиками повышает эффективность лечения, сокращает сроки заболевания. Назначается детям с 1 года до 5 лет по 5–10 капель на прием; с 6 до 12 лет – по 10–20 капель; старше 12 лет – по 20–30 капель на прием 3 раза в день в небольшом количестве воды. Курс лечения 7–10 дней. При риносинуситах – 14–21 день.

В работах Коваленко С.Л. было обнаружено, что при лечении детей с ЛОР-патологией (острые риносинуситы, средние отиты и аденоидиты) назначение Умкалор было сопоставимо по эффективности с бактериальной и муколитической терапией

Клинический пример 3. Мальчик 12 лет заболел остро: поднялась температура до 37,5 °С, появилась легкая болезненность в горле, сухой кашель. Из анамнеза известно, что в школе 6 случаев стрептококкового тонзиллита.

Осмотр. Состояние средней тяжести за счет лихорадки, симптомов интоксикации. Кожные покровы – чистые. Зев – отек, небольшая гиперемия. Налетов нет. Подчелюстные лимфоузлы увеличены. Сердечные тоны – ясные, ритмичные. В легких – дыхание проводится во все отделы, хрипов нет. ЧД – 20 в минуту. По другим органам и системам – без особенностей. Стул, диурез – без особенностей. Диагноз «ОРВИ». Назначено лечение: режим, диета по возрасту. Жаропонижающие при повышении температуры более 38,5 °С. Умкалор 30 капель 3 раза в день.

Однако в связи с усилением болей в горле (гиперемия усилилась, налетов не было) и с учетом эпиданамнеза (в школе у детей диагностирован стрептококковый тонзиллит) на 2-е сутки назначен амоксициллин 500 мг 3 раза в день.

Динамика процесса. На 3-й день заболевания состояние улучшилось: повысился аппетит, кашель уменьшился, боли в горле уменьшились, налетов не было, сохранялись гиперемия и отек. На 7-й день терапии – самочувствие хорошее. Жалоб не было. Терапия закончена.

Таким образом, сочетание назначения Умкалор с антибактериальной терапией способствовало быстрой ликвидации бактериального процесса.

Проведенный анализ экспериментальных работ и клинических рандомизированных многоцентровых и плацебо-контролируемых исследований, а также собственный опыт позволяют сделать следующие выводы:

1. Лекарственный препарат природного происхождения Умкалор – высокоэффективное терапевтическое средство для лечения ОРИ, которое способствует снижению частоты обострения хронических очагов инфекции: тонзиллита, аденоидита, бронхита, синусита. Однако при возникновении вышеперечисленных обо-

стрений препарат также оказывает на них терапевтическое воздействие.

2. Использование Умкалор экономически целесообразно, т. к. позволяет избежать дополнительного назначения противовирусных, иммуномодулирующих препаратов, а также средств для коррекции непрофильного фармакотерапевтического действия.

При катamnестическом наблюдении за детьми было выявлено, что у детей, получавших Умкалор, быстрее восстанавливался слух, и им в два раза реже в последующем проводили аденоотомию

3. Умкалор можно назначать детям, страдающим аллергическими заболеваниями, т. к. он не вызывает их обострения.
4. Препарат хорошо переносится детьми. В процессе лечения побочных эффектов и осложнений выявлено не было.

В начале XXI в. фитотерапия переживает период анализа, научной проверки, систематизации опыта народной медицины и ее внедрения в практику врача.



ЛИТЕРАТУРА

1. Куркин В.А. Основы фитотерапии. Самара: ООО «Офорт»; ГОУ ВПО «СамГМУ Росздрава», 2009. 963 с.
2. Киселева Т.Л., Дронова М.А. Синергические аспекты современной фитотерапии. *Новости медицины и фармации (Украина)*, 2012, 7(409). Электронный ресурс: <http://www.mif-ua.com/archive/article/28906>.
3. Киселева Т.Л., Смирнова Ю.А., Блинков И.Л., Дронова М.А., Цветаева Е.В. Краткая энциклопедия современной фитотерапии с основами гомеопатии: Справочник практического врача. Под ред. Т.Л. Киселевой. М.: Изд-во Профессиональной ассоциации натуротерапевтов, 2010. 592 с.
4. Карпеев А.А., Киселева Т.Л., Коршикова Ю.И. и др. Министерство здравоохранения Российской Федерации: Фитотерапия. Методические рекомендации №2000/63, утв. 26.04.2000 г. М.: Изд-во НПЦ ТМГ МЗ РФ, 2000. 28 с.
5. Kayser O, Kolodziej H. Pelargonium sidoides DC. *Phytotherapie*, 1998, 3: 141-151.
6. Kolodziej H, Kayser O. Pelargonium sidoides DC. Neuste Erkenntnis zum Verständnis des Phytotherapeutikums Umckaloabo. *Zeitschrift für Phytotherapie*, 1998, 19(3): 141-151.
7. Бережной В.В., Орлюк И.Б., Борзенко И.О., Аносова Л.Г., Мартинова О.П. Опыт применения препарата растительного происхождения Умкалор в лечении ангины у детей. *Педиатрия, акушерство и гинекология*, 1999, 4: 173-174.
8. Волосовец А.П., Кривоустов С.П., Поскрипко Ю.А. Фитоантибиотик Умкалор в педиатрии. *Педиатрия, акушерство и гинекология*, 2002, 3: 24-25.
9. Захарова И.Н., Холодова И.Н. Новые технологии в лечении ОРИ у детей. *Медицинский Совет*, 2016, 7: 50-56.
10. Haidvogel V, Schuster R, Heger V. Akute Bronchitis im Kindesalter – Multizenter-Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit des Phytotherapeutikums Umckaloabo. Z. *Phytotherapie*, 1996, 17: 300-313.
11. 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.
12. 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.
13. Daschner F, Bachert C. Press Conference: Common cold today – chronic sinusitis tomorrow. *Forschung und Praxis, Aerzte-Zeitung*, 2005, 24/417: 14-15.
14. 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(Supplement IV): 7-17.
15. Theisen LL, Muller CP. EPs 7630 (Umckaloabo), an extract from Pelargonium sidoides roots, exerts anti-influenza virus activity in vitro and in vivo. *Antiviral research*, 2012, 94: 147-156.
16. 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.
17. Michaelis M, Doerr HW, Cinatl Jr. Investigation of the influence of EPs 7630, a herbal drug preparation from Pelargonium sidoides, on replication of broad panel of respiratory viruses. *Phytomedicine*. 2010, 18: 384-386.
18. Kolodziej H. Antimicrobial, Antiviral and Immunomodulatory activity studies of Pelargonium sidoides (EPs 7630) in context of health promotion. *Pharmaceuticals*, 2011, 4: 1295-1314.
19. 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.
20. 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.
21. Kamin W, Maydannik VG, Malek FA, Keiser M. Efficacy and tolerability of EPs 7630 in children and adolescents with 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.
22. Чучалин А.Г., Берман Б., Лемахер В. Лечение острого бронхита у взрослых экстрактом пеларгонии сидовидной (Pelargonium sidoides) (EPs® 7630): рандомизированное, двойное-слепое, плацебо контролируемое исследование. *Пульмонология*, 2007, 6: 49-55.
23. 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.
24. Ёлкина Т.Н., Грибанова О.А. Монотерапия острых респираторных инфекций препаратом «Умкалор». *РМЖ*, 2008, 16(29).
25. Коваленко С.Л. Эффективность противовирусных средств растительного происхождения в терапии оториноларингологических заболеваний у детей. *Российская оториноларингология*, 2009, 2: 161-165.

ТАКТИКА ПЕДИАТРА

ПРИ ОСТРЫХ ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТАХ У ДЕТЕЙ

Боль в горле – одна из самых частых жалоб, с которой пациенты обращаются к педиатру. Причиной боли в горле у детей чаще всего являются острые тонзиллофарингиты. Этиология данных заболеваний в большинстве случаев вирусная, реже – бактериальная. Нередко острые тонзиллофарингиты у детей являются причиной необоснованного назначения антибактериальных средств. Последние показаны лишь при тонзиллофарингитах, вызванных бета-гемолитическим стрептококком группы А. Для назначения рациональной терапии при остром тонзиллофарингите у детей педиатр должен провести дифференциальную диагностику, предположив этиологию этих заболеваний с учетом клинической картины, используя шкалу МакАйзека, при возможности – экспресс-тесты по выявлению бета-гемолитического стрептококка группы А. При лечении острого тонзиллофарингита у детей, независимо от этиологии, необходимо помнить о комплексном подходе, в том числе о применении препаратов, обладающих местным антимикробным действием.

Ключевые слова: дети, фарингит, острый тонзиллофарингит, шкала МакАйзека, бета-гемолитический стрептококк группы А, Септолете Neo.

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

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education MoH RF

PEDIATRICIAN'S APPROACHES TO THE TREATMENT OF ACUTE TONSILLOPHARYNGITIS IN CHILDREN

Sore throat is one of the most common complaints with which patients seek the aid of pediatricians. Acute tonsillopharyngitis is a frequent cause of sore throat in children. In a majority of cases, the disease has viral etiology, and less frequently bacterial. Acute tonsillopharyngitis in children is often associated with irrational prescribing of antibacterial agents. Antibiotics are only indicated for tonsillopharyngitis caused by group A beta-hemolytic streptococcal infection. In order to choose rational therapy for acute tonsillopharyngitis, pediatrician should perform differential diagnosis, guess the etiology of the disease based on the clinical pattern using the McIsaac score, and, if possible, quick tests for identification of group A beta-hemolytic streptococcus. In the treatment of acute tonsillopharyngitis in children, regardless of the etiology, the doctor should be guided by a comprehensive approach including the use of drugs with a local antimicrobial effect.

Keywords: children, pharyngitis, acute tonsillopharyngitis, McIsaac score, group A beta-hemolytic streptococcus, Septotele Neo.

Одна из самых частых жалоб, с которой пациенты обращаются к педиатру, является боль в горле, обусловленная острым тонзиллофарингитом [1]. Чаще всего воспалительные заболевания глотки являются проявлением острых респираторных инфекций (ОРИ) – группы острых инфекционно-воспалительных болезней дыхательных путей [2]. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей представлены в рубрике J 00 – J 06, ОРИ, связанные с болью в горле, представлены следующим образом [3]:

■ Острый фарингит (J02):

J02.0 Стрептококковый фарингит.

J02.8 Острый фарингит, вызванный другими уточненными возбудителями.

J02.9 Острый фарингит неуточненный.

■ Острый тонзиллит (J03):

J03.0 Стрептококковый тонзиллит.

J03.8 Острый тонзиллит, вызванный другими уточненными возбудителями.

J03.9 Острый тонзиллит неуточненный.

В последние годы большинство авторов объединяют их в общее понятие *тонзиллофарингит*, поскольку острое воспаление слизистой оболочки глотки практически всегда сопровождается аналогичными изменениями и в мин-

далинах, что связано с их анатомической близостью и общностью гистологической структуры [4, 5].

Все ОРИ сходны по клиническим проявлениям и эпидемиологическим характеристикам, но различаются особенностями патогенеза и морфологии. В основе ОРИ лежит воспаление слизистых оболочек верхних (ринит, назофарингит, фарингит, тонзиллит, эпиглоттит) и/или нижних дыхательных путей (ларингит, трахеит, бронхит, бронхиолит, пневмония) с развитием дистрофии и некроза эпителия и нарушением мукоцилиарного клиренса [2].

Практически при любой этиологии ОРИ в клинической картине могут присутствовать симптомы тонзиллофарингита, т. е. пациент будет жаловаться на боль в горле. Это связано с тем, что верхние дыхательные пути являются одновременно барьером и входными воротами для патогенных микроорганизмов. В физиологических условиях защитные системы организма ребенка препятствуют распространению микроорганизмов и вирусов в дыхательных путях. При определенных условиях (переохлаждение, загрязнение воздуха, вирусная инфекция) равновесие между системой защиты и патогенными факторами нарушается, следствием чего является воспаление респираторного тракта. Местное воспаление слизистых оболочек респираторного тракта проявляется симптомами

дисфагии, отека и гиперемии глотки, а также заложенностью носа, ринореей [6].

Рациональная терапия воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей в настоящее время представляет собой важную проблему, особенно в свете все возрастающей резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Необоснованное назначение антибиотиков при вирусных инфекциях является одной из причин развития резистентности микроорганизмов. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) провозгласила Глобальную стратегию по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам 2001 г. В сообщениях ВОЗ указано, что бактерии, вызывающие те или иные заболевания, рано или поздно вырабатывают резистентность (устойчивость) к антибиотикам, применяемым в ходе лечения. Это естественный процесс адаптации, который называется антимикробной резистентностью. Ее развитие означает, что срок эффективности антибиотиков ограничен, а их ненадлежащее и необоснованное применение способствует возникновению и распространению резистентных к антибиотикам бактерий. Основными мерами по предотвращению развития антибиотикорезистентности признаны: строгий надзор за выполнением

существующих приказов, рациональное использование антибиотиков для нужд человека, рациональное использование антимикробных препаратов в ветеринарии, разработка мер профилактики возникновения инфекций [7].

Практически при любой этиологии ОРИ в клинической картине могут присутствовать симптомы тонзиллофарингита, т. е. пациент будет жаловаться на боль в горле

Частота встречаемости ОРИ в большой степени зависит от сезона, а также возраста. Исследования, проведенные на нашей кафедре, показали, что у детей с ОРИ дошкольного возраста вирусная этиология заболевания отмечается в 89% случаев. На долю риновирусной инфекции приходится 18% случаев, аденовирусной и респираторно-синцитиальной – по 12,4%, парагриппозной инфекции – 6,7%. Смешанная вирусная инфекция в различных сочетаниях выявляется в 50,6% случаев. У 10% больных ОРВИ доказано участие более 3 видов вирусов [8–10].

Среди зарубежных исследователей интересные данные по этиологии фарингитов у детей представлены Esposito S. et. al. (2004). Авторами было проведено определение возбудителей в глотке у двух групп детей: больных острым фарингитом и у здоровых детей (группа контроля) [11]. Результаты исследования (табл. 1) показали, что у пациентов с фарингитом в 29,1% случаев выявлялся единственный возбудитель вирусной этиологии (аденовирус либо респираторно-синцитиальный вирус и т. д.), причем в сравнении с контрольной группой были получены значимые различия. Единственный возбудитель бактериальной этиологии был выявлен у 22% пациентов с фарингитом и у 20% детей контрольной группы, при этом не было получено значимых различий между группами. Микробные ассоциации (вирусно-вирусные, бактериально-бактериальные и бактериально-вирусные) были выявлены только у пациентов с фарингитом и не были выявлены ни у одного здорового ребенка из группы контроля. В данном исследовании наиболее значимыми возбудителями оказались такие микроорганизмы, как аденовирус, респираторно-синцитиальный вирус, вирус парагриппа 3-го типа, *M. pneumoniae*, *S. pyogenes* и ассоциации данных возбудителей (табл. 1). Большинство авторов указывает на преобладание бета-гемолитического стрептококка группы А (БГСА)

Таблица 1. Результаты выявления микроорганизмов у 127 детей с признаками и симптомами острого фарингита и 130 здоровых детей (цит. по [11])

Микроорганизм	Количество (%) среди пациентов с фарингитом	Количество (%) среди здоровых детей из группы контроля	Значения <i>p</i>
Единственный вирусный возбудитель:	37 (29,1)	5 (3,8)	< 0,0001
Аденовирус	16 (12,6)	4 (3,1)	0,008
Респираторно-синцитиальный вирус	10 (7,9)	1 (0,8)	0,012
Вирус парагриппа, тип 3	5 (3,9)	0	0,028
Вирус гриппа В	3 (2,4)	0	0,119
Эпштейна – Барр вирус	2 (1,5)	0	0,243
Вирус гриппа А	1 (0,8)	0	0,494
Два вирусных возбудителя:	6 (4,7)	0	0,013
Аденовирус + Респираторно-синцитиальный вирус	6 (4,7)	0	0,013
Единственный бактериальный возбудитель:	28 (22,0)	26 (20,0)	0,802
<i>M. pneumoniae</i>	18 (14,2)	3 (2,3)	0,001
<i>S. pyogenes</i>	6 (4,7)	21 (16,2)	0,005
<i>C. pneumoniae</i>	4 (3,1)	2 (1,5)	0,443
Два бактериальных возбудителя:	6 (4,7)	0	0,013
<i>M. pneumoniae</i> + <i>C. pneumoniae</i>	3 (2,4)	0	0,119
<i>C. pneumoniae</i> + <i>S. pyogenes</i>	2 (1,5)	0	0,243
<i>M. pneumoniae</i> + <i>S. pyogenes</i>	1 (0,8)	0	0,494
Вирусно-бактериальная ассоциация:	26 (20,5)	0	< 0,0001
Аденовирус + <i>S. pyogenes</i>	8 (6,3)	0	0,003
Респираторно-синцитиальный вирус + <i>C. pneumoniae</i>	7 (5,6)	0	0,006
Респираторно-синцитиальный вирус + <i>S. pyogenes</i>	4 (3,1)	0	0,058
Аденовирус + <i>M. pneumoniae</i>	3 (2,4)	0	0,119
Вирус гриппа В + <i>S. pyogenes</i>	2 (1,5)	0	0,243
Аденовирус + <i>C. pneumoniae</i>	1 (0,8)	0	0,494
Вирус парагриппа, тип 1 + <i>S. pyogenes</i>	1 (0,8)	0	0,494
Возбудитель не выявлен	24 (18,9)	99 (76,2)	< 0,0001

Таблица 2. Шкала МакАйзека (определение общего балла по критериям у пациента с болью в горле) [14]

Критерий	Балл
Лихорадка > 38 °C	1
Увеличение и болезненность передних шейных лимфатических узлов	1
Отек миндалин или наличие экссудата	1
Возраст 3 года – 14 лет	1
Возраст 15 лет – 44 года	0
Возраст ≥ 45 лет	-1

Таблица 3. Интерпретация балльной шкалы МакАйзека [14]

Общий балл	Вероятность стрептококковой инфекции, %	Тактика ведения
0	2–3	Антибиотик не требуется
1	4–6	
2	10–12	Назначение антибиотика только после положительного результата микробиологического исследования
3	27–28	
4	38–63	Эмпирическое назначение антибиотика пенициллинового ряда (если у пациента высокая температура или выраженные клинические симптомы в начале заболевания. Эритромицин назначается, если у пациента аллергия на пенициллин)

среди бактериальных возбудителей тонзиллофарингитов у детей (в среднем 15–30% случаев) [12].

Принципиальное значение имеет своевременная диагностика характера воспалительного заболевания глотки, поскольку стрептококковая этиология острого тонзиллофарингита является основным показанием для назначения антибактериальной терапии при боли в горле у детей. Педиатру первичного звена нередко трудно установить этиологический фактор боли в горле, что часто приводит к необоснованному назначению антибиотиков и последующему увеличению бактериальной резистентности. В настоящее время широко используются клинические диагностические шкалы, самой удобной из которых признана шкала МакАйзека, которая может помочь врачам заподозрить стрептококковую инфекцию (табл. 2, табл. 3) [13].

Очевидно, что при оценке клинических симптомов у пациента с болью в горле необходимо учитывать как общие симптомы (лихорадка, интоксикация), так и местные проявления в зеве, наличие и характер экссудата.

Для острых тонзиллофарингитов, вызванных БГСА, характерна различная выраженность общих симптомов.

Заболевание начинается остро и проявляется болью в горле, недомоганием, лихорадкой, головной болью. Зев воспален, миндалины отечные, более чем в половине случаев покрыты белым или желтоватым налетом. Шейные и подчелюстные лимфоузлы увеличены и болезненны (рис. 1) [15]. Помимо клинической диагностики с использованием шкалы МакАйзека, в настоящее время для быстрой диагностики тонзиллофарингитов, вызванных БГСА, используют экспресс-метод Стрептатест, который позволяет получить результат через 15–20 мин [16, 17].

Тонзиллофарингит при инфекционном мононуклеозе характеризуется налетами в зеве, лимфаденопатией, выраженными общими симптомами интоксикации, а также и увеличением печени и селезенки [2]. Характер экссудата в зеве отличается от такового при остром стрептококковом тонзиллофарингите. Вначале зев воспален, налеты на миндалинах отсутствуют. На этой стадии определить этиологию заболевания визуально невозможно. Через некоторое время на миндалинах появляется белый налет. Миндалины и язычок гиперемированы и отечны. Позже островки сливаются, образуя толстые белые бляшки (рис. 2) [15].

Острый тонзиллофарингит может быть одним из проявлений энтеровирусной инфекции (рис. 3). Заболевание начинается остро: появляется лихорадка, боль в горле, усиливающаяся при глотании, головная боль и миалгия, иногда – боли в животе. Слизистая неба, зева и глотки воспаляется, на ней образуются мелкие везикулы с красным ободком. Везикулы вскрываются и превращаются в поверхностные язвы, которые заживают в течение недели. Диаметр везикул не превышает 2 мм, язвы гораздо крупнее – до 5 мм [15].

Аденовирусная инфекция начинается остро. Первыми признаками чаще становятся повышение температуры тела и катаральные явления в верхних дыхательных путях. Температура тела повышается постепенно, достигая максимума (38–39 °C, реже 40 °C) ко 2–3-му дню. У некоторых больных отмечаются тошнота, рвота, боли в животе. С первого дня болезни появляются обильные серозные выделения из носа, которые вскоре становятся слизисто-гнойными. Конъюнктивит – «визитная карточка» аденовирусной инфекции. Появление пленчатого конъюнктивита позволяет клинически диагностировать аденовирусную инфекцию. Изменения в ротоглотке включают умеренную гиперемию и отечность передних дужек и небных миндалин, на слизистой оболочке задней стенки

Рисунок 1. Стрептококковая ангина [15]

Рисунок 2. Ангина при инфекционном мононуклеозе [15]**Рисунок 3.** Острый тонзиллофарингит при энтеровирусной инфекции [15]**Рисунок 4.** Острый тонзиллофарингит вирусной этиологии [15]

глотки отмечается гранулезный фарингит, при котором задняя стенка выглядит отечной и гиперемизированной с гиперплазированными яркими фолликулами, боковые валики глотки увеличены (рис. 4). При выраженном экссудативном компоненте воспаления на гиперплазированных фолликулах видны нежные белесоватые налеты и густая слизь [2].

Как уже упоминалось выше, антибактериальная терапия показана лишь в случае подтверждения БГСА-этиологии заболевания у пациента с болью в горле. В таких случаях назначается антибактериальный препарат пенициллинового ряда, а в случае наличия у пациента аллергии к пенициллинам возможно назначение препарата из группы макролидов [15].

Не следует забывать и о местном лечении острого тонзиллофарингита, сопровождающегося болью в горле, что особенно актуально в педиатрической практике, так как дети более чувствительны к болевому синдрому, обусловленному воспалительным процессом. У детей, страдающих острым тонзиллофарингитом, часто нарушается аппетит, сон, они становятся беспокойными, раздражительными, отмечаются зачастую затруднения при глотании. Дети старшего возраста жалуются на першение, сухость, ощущение комка в горле [18].

Эффективность местных препаратов с антимикробной активностью зависит от многих факторов: предполагаемого характера микробной флоры респираторного тракта, тяжести состояния больного, фармакокинетики и фар-



- ✓ **Тройное действие:** противовирусное, антибактериальное, противогрибковое
- ✓ **При фарингите, ларингите, начальной стадии ангины**
- ✓ **Разрешен с 4-х лет**



Септолете® Нео

Тройной эффект при боли в горле!

www.septolette.ru

KRKA

Наши инновации и опыт – залог эффективных и безопасных препаратов высочайшего качества.

Имеются противопоказания. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией.

макодинамики препарата, устойчивости его к инактивирующим ферментам, возможности резорбции препарата и его системного действия, наличия противовоспалительного действия, возможности развития аллергических реакций. Выбор местного препарата с антимикробной активностью при лечении инфекций верхних дыхательных путей у детей должен также основываться на специфике клинического течения острых тонзиллофарингитов в детском возрасте. Многие местные противомикробные препараты обладают анестезирующим действием, однако при назначении их детям следует, помимо вышеназванных требований к препарату, учитывать также его лекарственную форму. Предпочтение в данном случае следует отдавать тем формам, эффект которых наступает быстро, которые наиболее удобны в применении и лишены неприятных вкусовых качеств [6].

Как показали научные исследования, а также опыт практикующих педиатров, оптимальной лекарственной формой местного противомикробного препарата для детей является таблетка для рассасывания [19]. Из-за низкого всасывания препарата отсутствует системный эффект, а за счет доставки активного компонента непосредственно в очаг воспаления действие таблеток наступает быстро. Наличие приятного вкуса особенно актуально в педиатрической практике, так как повышается compliance между врачом и пациентом [19].

Одним из средств для местного лечения воспалительных заболеваний глотки у детей является препарат на основе цетилпиридиния хлорида Септолете Нео. Механизм противомикробного действия цетилпиридиния хлорида связан с его эмульгационными свойствами, благодаря

которым он деполяризует мембрану микроорганизмов, резко увеличивая ее проницаемость, приводя к гибели микроорганизма и обуславливая бактерицидный, фунгицидный и противовирусный эффекты [20].

Механизм противомикробного действия цетилпиридиния хлорида связан с его эмульгационными свойствами, благодаря которым он деполяризует мембрану микроорганизмов, резко увеличивая ее проницаемость, приводя к гибели микроорганизма и обуславливая бактерицидный, фунгицидный и противовирусный эффекты

В проведенных клинических исследованиях были оценены эффективность и безопасность пластинок для рассасывания, содержащих цетилпиридиния хлорид, в лечении детей 4–17 лет с острым фарингитом и острым тонзиллитом – клиническая эффективность препарата отмечена у 93,3% пациентов, применение цетилпиридиния хлорида не сопровождалось развитием нежелательных явлений [4, 21]. Препарат выпускается в форме пастилок для рассасывания с яблочным, лимонным или черешневым вкусом, рекомендуется при различных инфекционно-воспалительных заболеваниях полости рта, глотки и гортани для детей старше 4 лет и взрослых. Рекомендованная доза для детей в возрасте старше 4 лет – до 4 пастилок в день, от 10 до 12 лет – до 6 пастилок в день, принимают каждые 3–4 ч [22].



ЛИТЕРАТУРА

- Богомильский М.Р., Чистякова В.Р. Детская оториноларингология. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. 432 с.
- Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. Инфекционные болезни у детей: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 688 с.
- Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10). Десятый пересмотр. Женева: ВОЗ, 1995.
- Геппе Н.А., Дронов И.А. Применение местных антисептических средств при остром и хроническом тонзиллофарингите у детей. *ДОКТОР.РУ*, 2014, 10(98): 71–75.
- Никифорова Г.Н., Свиштушкин В.М. Боль в горле: особенности проявлений, диагностики и лечения. *Медицинский совет*, 2013, 3: 29–33.
- Захарова И.Н., Мачнева Е.Б. Дифференцированный подход к лечению инфекций верхних дыхательных путей. *Вопросы практической педиатрии*, 2013, 2(8): 70–72.
- Возрастающая угроза развития антимикробной резистентности: возможные меры. Всемирная организация здравоохранения, 2013 г. 130 с. <http://www.who.int/patientsafety/implementation/amr/publication/ru/>.
- Курбанова Х.И. Клинико-иммунологическое обоснование местной интерферонотерапии при респираторных вирусных инфекциях у детей. Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. М., 2012.
- Малиновская В.В., Захарова И.Н., Исаева Е.И., Торшхоева Л.Б., Курбанова Х.И., Короид Н.В., Глухарева Н.С. Этиологическая структура острых респираторных инфекций у детей раннего возраста. *Вопросы практической педиатрии*, 2010, 5(5): 99–104.
- Захарова И.Н., Горайнова А.Н., Короид Н.В., Торшхоева Л.Б., Лагадзе И.Б. Терапия острых респираторных инфекций у детей: что нового? *Практическая фармакология*, 2014, 1(11): 31–36.
- Esposito S, Blasi F, Bosis S, Droghetti R, Faelli N, Lastrico A, et al. Aetiology of acute pharyngitis: the role of atypical bacteria. *J Med Microbiol*, 2004, 53: 645–51.
- DeMuri GP, Sterkel AK, Kubica PA, Duster MN, Reed KD, Wald ER. Macrolide and Clindamycin Resistance in Group A Streptococci Isolated from Children With Pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J*, 2016 Nov 28. [Epub ahead of print].
- Thillaivanam S, Amin AM, Gopalakrishnan S, Ibrahim B. The effectiveness of the McIsaac clinical decision rule in the management of sore throat: an evaluation from a pediatrics ward. *Pediatr Res*, 2016 Oct, 80(4): 516–20.
- McIsaac WJ, White D, Tannenbaum D et al. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patient with sore throat. *Can Med Assoc J*, 1998, 158: 75–83.
- Эмонд Р., Роуланд Х., Уэлсби Ф. Инфекционные болезни. Пер. с англ. М., Mosby-Wolfe. Практика (совместное издание), 1998. 439 с.
- Cohen JF, Bertille N, Cohen R, Chalumeau M. Rapid antigen detection test for group A streptococcus in children with pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016 Jul 4, 7: CD010502.
- Гарашенко Т.И., Бойкова Н.Э. Проблемы выбора стартовой этиотропной терапии при острых тонзиллофарингитах у детей. *Вопр. практической педиатрии*, 2013, 8(5): 79–84.
- Полунина Т.А. Лечение боли в горле у детей. *Практика педиатра*, 2011, Октябрь: 59–61.
- Солдатский Ю.Л., Онуфриева Е.К., Гаспарян С.Ф., Щепин Н.В., Стеклов А.М. Выбор оптимального средства для местного лечения фарингита у детей. *Вопросы современной педиатрии*, 2012, 11(2): 84–87.
- Славский А.Н., Мейтель И.Ю. Боль в горле: обоснование оптимального выбора препарата. *Медицинский совет*, 2016, (18): 128–132.
- Косаковский А.Л., Панченко О.А., Косаковская И.А., Горюшко О.И. и др. О применении препарата «Септолете» со вкусом лимона, яблока, дикой черешни у пациентов с болью в горле. *Журнал ушных, носовых и горловых болезней*, 2008, 5: 9–53.
- Регистр лекарственных средств России. РЛС – 2000–2016. Режим доступа: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_36940.htm.

ТОПИЧЕСКИЕ АНТИМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НОСОГЛОТКИ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В данной статье представлен обзор клинических исследований по изучению роли патогенной бактериальной флоры в этиологии хронического аденоидита у детей. Согласно литературным данным, основной причиной развития хронической патологии носоглотки у детей является вирусная и бактериальная инфекция. Основными бактериальными патогенами, выделяемыми из носоглотки у детей с хроническим аденоидитом, являются *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*. Однако на основании исследований мнения ученых разнятся. Значительную роль в формировании персистенции данных патогенов в носоглотке при хроническом аденоидите играет способность бактерий к образованию биопленок. Бактериальные биопленки, а также факт обнаружения большого количества бактерий внутри ткани глоточной миндалины обуславливают множество вопросов о необходимости как системной, так и топической антимикробной терапии.

Ключевые слова: хронический аденоидит, бактериальная микрофлора, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*.

KARPOVA E.P, MD, Prof., BURLAKOVA K.Y.

Russian Medical Academy of Postgraduate Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow
TOPICAL ANTIMICROBIAL DRUGS FOR THERAPY OF INFLAMMATORY NASOPHARYNGEAL DISEASES IN PEDIATRIC PRACTICE

This article presents an overview of the clinical studies investigating the role of pathogenic bacterial flora in etiology of chronic adenoiditis in children. According to the literature, the main reason for the development of chronic diseases of the nasopharynx in children is viral and bacterial infection. The main bacterial pathogens isolated from the nasopharynx in children with chronic adenoiditis are *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae*. However, on the basis of research it is evident that opinions of scholars differ. Significant role in formation of persistence of these pathogens in the nasopharynx in chronic adenoiditis is the ability of bacteria to biofilm formation. Bacterial biofilms as well as the identification of a large number of bacteria within the tissues of the pharyngeal tonsil determine numerous issues about the need for both systemic and topical antimicrobial therapy.

Keywords: chronic adenoiditis, bacterial microflora, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*.

Хронический аденоидит – это хроническое полиэтиологическое заболевание с преобладающей симптоматикой постназального синдрома (Post-nasal drip), в основе которого лежит нарушение физиологических и иммунных процессов глоточной миндалины. При этом нет единого мнения о длительности воспалительного процесса, при котором данные изменения можно считать хроническими. Учитывая, что во всем мире оториноларингологи не рассматривают хронический аденоидит как отдельную нозологическую форму, а выделяют лишь гипертрофию аденоидных вегетаций или – при наличии воспалительных изменений в носоглотке – хронический риносинусит, наиболее корректно говорить о хроническом аденоидите при сохранении клинических проявлений заболевания более 12 недель (Fokkens W., Lund V., Mullol J. et al., 2007).

По МКБ-10, на сегодняшний день острый и хронический аденоидит не выделены в отдельную нозологическую форму. Острый аденоидит обычно проходит по шифру острого назофарингита (J02) или ОРВИ (J06.9), а хронический аденоидит – другие хронические болезни миндалин и аденоидов (J35.8). Вместе с тем гипертрофия аденоидных вегетаций в МКБ-10 выделена как отдельная

нозологическая форма с шифром J35.2 и при наличии сочетанной гипертрофии небных миндалин – J35.3.

При этом размер глоточной миндалины напрямую не имеет зависимой корреляции с наличием воспалительных изменений в носоглотке. Так, выраженные клинические проявления хронического аденоидита часто отмечаются у детей с аденоидами I степени, и наоборот: часто аденоиды II, а иногда и III степени не имеют клинических проявлений и при отсутствии хронического воспаления сохраняют свои физиологические функции (Brandtzaeg P., 2011).

По данным отечественных авторов, доля детей с хроническим аденоидитом составляет от 3% [1] до 50% [2] в общей детской популяции и до 70% в группе часто болеющих детей [3].

Согласно данным последних исследований, одним из маркеров хронической бактериальной инфекции являются бактериальные биопленки. Биопленка – это микробное сообщество, характеризующееся клетками, которые прикреплены к поверхности или друг к другу и покрыты неким экзополисахаридным матриксом (гликокаликс), вырабатываемым самими микробами. Так, по данным Winther B. et al. (2009), на поверхности удаленных адено-

идов бактериальные биопленки были обнаружены в 8 из 9 случаев. А в исследовании Coticchia J. et al. (2007) у пациентов с хроническим аденоидитом биопленки были обнаружены в 94,9% случаев.

Важным вопросом на сегодняшний день остается роль ведущего бактериального патогена при хроническом аденоидите у детей. По мнению одних исследователей, ведущим в развитии хронического воспаления в носоглотке считают *Str. pneumoniae* (пневмококк) (Таточенко В.К., 2008). По данным Brook I et al. (2001) [4], с поверхности глоточной миндалины наиболее часто получали *H. influenzae* (64,4%), *M. catarrhalis* (35,6%) и *S. aureus* (33,3%). В другом исследовании у детей с хроническим аденоидитом *Str. pneumoniae* (пневмококк) обнаружен в 50% случаях, гемофильная палочка – в 66,7% [5]. Однако наибольшее число последних исследований указывают на ведущую роль *S. aureus* в развитии хронического аденоидита у детей. По данным исследования Lin C.D. et al. (2011), *S. aureus* был самым часто выделяемым патогеном (21,2%). По другим данным, частота выделения *S. aureus* составила 23% [6]. Способность бактериальных патогенов к образованию биопленок во многом обуславливает неэффективность антибактериальной терапии.

Согласно последним исследованиям роль грибковой микрофлоры в развитии хронической патологии носоглотки не подтверждена [7]. В отечественной литературе единичные работы указывают о роли микотической инфекции в развитии хронического аденоидита. По данным Мачулина А.И. (2007), в 33,3% случаев у детей с хроническим аденоидитом выявляется грибково-бактериальная ассоциация [8].

Данных о роли атипичных возбудителей (*Chl. pneumoniae*, *M. pneumoniae*) в развитии хронического аденоидита на сегодняшний день нет. Есть теория, что под воздействием атипичных возбудителей происходит угнетение апоптоза клеток глоточной миндалины, что приводит к значительному увеличению размера лимфоидных органов. Мнения зарубежных исследователей по этому вопросу достаточно противоречивы. Например, в работе Piacentini G.L. et al. (2010) при исследовании 55 образцов ткани глоточной и небных миндалин *M. pneumoniae* обнаружены в 10,9% случаев; *Chl. pneumoniae* – 18,2%. А в исследовании Drago L. et al. (2008) в 44 образцах ткани аденоидов *Chl. pneumoniae* обнаружены только в 4,8% случаев, а *M. pneumoniae* не обнаружены вовсе [9].

ЛЕЧЕНИЕ АДЕНОИДИТА

Клинические рекомендации по лечению хронического аденоидита в настоящий момент отсутствуют, поэтому пока единых стандартов в лечении данной патологии не существует. Но общепринятым считается, что лечение должно быть комплексным и воздействовать на все звенья этиопатогенеза. К первоначальным этапам лечения необходимо отнести методы элиминации микробных агентов с поверхности слизистой оболочки полости носа и глоточной миндалины, а именно ежедневное применение изотонических растворов для назальной ирригации,

что позволяет повысить pH секрета в носоглотке, облегчить эвакуацию вязкого секрета; изотонические растворы к тому же обладают противоотечным действием [10, 11].

Этиотропная терапия. Важным вопросом остается назначение этиотропной терапии, а именно противовирусной и антибактериальной.

В структуре микробиоты при хроническом аденоидите преобладают колонии бактериальных патогенов в форме бактериальных биопленок. Считается, что клинические проявления обострения хронического процесса обусловлены увеличением количества планктонных форм бактерий [4]. Подавление жизнедеятельности планктонных форм бактерий путем применения антимикробных и антибактериальных препаратов ускоряет купирование обострения хронического воспалительного процесса (Fokkens W., Lund V., 2012) [12]. Однако при неосложненной форме аденоидита назначение системных антибактериальных препаратов считается нецелесообразным (Карпова Е.П., 2004) [13]. Показанием к проведению системной антибактериальной терапии является:

1. Осложненные формы гнойных аденоидитов (острый средний отит, острый риносинусит).
2. Гнойный аденоидит с выраженным снижением качества жизни ребенка (нарушение сна) при неэффективности терапии топической терапии.

При этом вопрос о применении топических антимикробных препаратов является широко применяемым и высокоэффективным.

Однако лечение и профилактике хронического аденоидита необходимо начинать с ирригационной терапии, используя изотонический соляной раствор или стерильный раствор морской воды, проводя процедуру 2–3 раза в сутки с последующим тщательным туалетом носа [14, 15]. Ирригационная терапия с использованием соляного изотонического раствора обеспечивает элиминацию вирусов, бактерий, аллергенов и других микрочастиц с поверхности слизистой оболочки полости носа и носоглотки. Препараты стерильного изотонического раствора морской воды, помимо элиминации антигенных структур, благодаря наличию микроэлементов обладают легким антибактериальным, противовоспалительным и мукогулирующим действием [16].

В комплексном лечении аденоидита также возможно использование деконгестантов (оксиметазолин, ксилометазолин и фенилэфрин), оказывающих сосудосуживающее действие, что приводит к уменьшению отека слизистой оболочки и облегчению носового дыхания – именно этого эффекта в первую очередь ожидают пациенты. Благодаря существующему ассортименту лечебных дозировок и форм выпуска современных деконгестантов, возможно рационально назначать дозировку в зависимости от возраста. Однако необходимо помнить об опасности, характерной для всех сосудосуживающих препаратов, – при длительности применения более 7–10 дней развивается медикаментозный ринит [17].

В лечении применяются также антисептические, противовоспалительные и вяжущие средства, содержащие в своей основе протеинат серебра. Длительную историю

применения имеют подобные лекарственные средства. Согласно исследованиям еще 1921–1924 гг., образование защитной пленки из молекул серебра и белков на поврежденной инфекционным процессом слизистой оболочке приводит к снижению чувствительности слизистой к инфекционным агентам, при этом приостанавливая воспалительный процесс (Малявина У.С., 1924).

При попадании активных ионов серебра на слизистую оболочку носа и носоглотки они сорбируются на поверхности клеток и внедряются внутрь нее, разрушая оболочки микроорганизмов, нарушая ряд процессов их жизнедеятельности и препятствуя размножению.

Ранее предполагали, что препараты серебра не влияют на вирусы, именно поэтому в острой фазе острой респираторной вирусной инфекции его не назначали. Однако, согласно некоторым исследованиям, препарат обладает противовирусной активностью (сезонный вирус гриппа H1N1, сезонный вирус гриппа H3N2, вирус Коксаки серотипов A5, A7, a14, вирус простого герпеса II типа, вирус гриппа A и B), при этом 10-кратное снижение титров вируса может быть достаточным для предотвращения развития вирусной инфекции (Coward J.E., Carr H.S., 1973). Также многие зарубежные и отечественные исследования подтверждают наличие у препаратов серебра фунгицидный эффект по отношению к *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* (Wright J.B., Lam K., Hansen D., 1999; Крюков А.М., Ивойлов А.Ю., Кунельская В.Я., 2014). Что касается антибактериальной активности, то препарат на основе протеината серебра обладает бактерицидным эффектом к большинству грамположительных и грамотрицательных бактерий, таких как *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia*, *Neisseria* spp (Morrill K., May K., Leek D., Lagland N., 2013).

Препарат выпускают в виде таблеток серебра протеината, к ним прилагаются ампулы с очищенной водой и флакон, в котором готовят раствор. Флакон в одних случаях

снабжен пипеткой, в других – крышкой с распылителем. При растворении в соответствии с инструкцией получают 2%-ный раствор протаргола. После применения раствора на области слизистых оболочек носа и носоглотки образуется пленка, которая оказывает защитное действие ткани от внедрения патогенов и способствует заживлению поврежденной слизистой оболочки, а соответственно, и ускорению процесса выздоровления. Протаргол назначают после очищения полости носа по 1–3 капли в каждую половину носа в зависимости от возраста 3 раза в сутки курсом 7–14 дней.

Применение антимикробных препаратов в любом случае воздействует не только на патогенную, но и на нормальную микрофлору носоглотки, тем самым повышая риск последующей колонизации патогенной микрофлорой (Brook I., 1999). Препарат серебра создает обволакивающую защитную пленку из альбуминатов серебра, что способствует регенерации слизистой оболочки и обеспечивает избирательное воздействие препарата, не вызывая при этом нарушение баланса нормальной микрофлоры слизистой полости носа и носоглотки.

Из побочных эффектов необходимо отметить возможность развития аллергических реакций: раздражения слизистой оболочки, кожного зуда, крапивницы, атопического дерматита.

ВЫВОД

Таким образом, проблема хронической патологии носоглотки у детей является одним из самых актуальных вопросов современной оториноларингологии и педиатрии и требует дальнейшего изучения с целью определения единой клинически обоснованной тактики лечения. А существующий многолетний опыт успешного применения препарата серебра в комплексном лечении воспалительных заболеваний носоглотки, в частности хронического аденоидита, заслуживает отдельного внимания. 

ЛИТЕРАТУРА

1. Цветков Э.А., Веселов Н.Г., Агаджанова С.Н. Социально-гигиеническая характеристика ЛОРпатологии у детей, посещающих дошкольные учреждения Санкт-Петербурга. *Вестник оториноларингологии*, 1996, 6: 33–37.
2. Рымша М.А., Чаукина В.А. Хронические воспалительные заболевания глотки у детей. Болезни уха, горла и носа в детском возрасте: национальное руководство под ред. Богомилского М.Р., Чистяковой В.Р. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008: 336–356.
3. Маккаев Х.М. Хронический аденоидит у детей как проблема педиатрии и детской оториноларингологии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии. Приложение*, 2002: 7–11.
4. Brook I, Shah K. Bacteriology of adenoids and tonsils in children with recurrent adenotonsillitis. *Annals of Otolaryngology and Laryngology*, 2001, 110(9): 844–888.
5. Nistico L, Kreft R, Gieseke A, Coticchia JM, Burrows A, Khampang P et al. Adenoid Reservoir for Pathogenic Biofilm Bacteria. *J Clin Microbiol*, 2011, 47(4): 1411–1420.
6. Emameini M, Khoramrooz SS, Taherikalani M, Jabalameli F, Aligholi M. Molecular characterization of *Staphylococcus aureus* isolated from children with adenoid hypertrophy: Emergence of new spa types t7685 and t7692. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2011, 75(11): 1446–1449.
7. Marseglia GL, Caimmi D, Pagella F, Matti E, Labó E, Licari A, Salpietro A, Pelizzo G, Castellazzi AM. Adenoids during childhood: the facts. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2011, 24(4): 1–5.
8. Мачулин А.И., Кунельская В.Я. Влияние распространённости микробиоты у детей с хроническим аденоидитом. В кн.: Успехи медицинской микологии. Т.10. Под ред. Сергеева Ю.В. М.: Национальная академия микологии, 2007: 179–181.
9. Drago L, Esposito S, Vecchi E, Marchisio P, Blasi F, Baggi E, Capaccio P, Pignataro L. Detection of Respiratory Viruses and Atypical Bacteria in Children's Tonsils and Adenoids. *J Clin Microbiol*, 2008, 46(1): 369–370.
10. Тулупов Д.А., Карпова Е.П., Захарова И.Н. Солдатский Ю.Л., Вагина Е.Е. Профилактика хронического аденоидита у детей с кислотозависимой патологией желудка. *Вестник оториноларингологии*, 2009, 5: 55–58.
11. Тулупов Д.А., Карпова Е.П., Воропаева Е.А. Новый взгляд на профилактику и лечение хронического аденоидита у детей. *Вестник оториноларингологии*, 2011, 1: 66–69.
12. Mena Viveros N. Biofilms in otolaryngology. *Acta Otorrinolaringol Esp*, 2014, 65(1): 47–52. doi: 10.1016/j.otorri.2012.08.005.
13. Шиленкова В.В. Рациональный подход к диагностике и лечению заболеваний носоглотки у детей. *Новости здравоохранения. Ярославль*, 2002, 2: 28–32.
14. Богомилский М.Р., Страчунский Л.С., Шишмарёва Е.В. Элиминационная терапия в лечении аденоидита у детей с острым синуситом. *Вестник оториноларингологии*, 2004, 4: 46–49.
15. Карпова Е.П. Возможности топической терапии хронического аденоидита у детей. Тезисы 11 Российского национального конгресса «Человек и лекарство». 2004: 663.
16. Карпова Е.П. Хронический аденоидит у детей. Пособие для врачей. 2011, 42 стр.
17. Карпова Е.П., Тулупов Д.А. Как повысить безопасность применения назальных сосудосуживающих препаратов в педиатрической практике. *Эффективная фармакотерапия. Педиатрия*, 2012, 3.

ИНГИБИТОРОЗАЩИЩЕННЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ ПРИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ В АМБУЛАТОРНОЙ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Более полувека назад клиницисты впервые столкнулись с реальными трудностями в терапии инфекционных заболеваний, что было обусловлено развитием и последующим распространением резистентных к антимикробным препаратам (АМП) возбудителей. С тех пор медицинская наука находится в постоянном поиске решения проблемы неэффективности антибактериальной терапии (АБТ) на фоне динамично меняющейся картины чувствительности микроорганизмов к антибиотикам. Одним из препаратов, преодолевающих наиболее распространенные механизмы резистентности возбудителей, стал амоксициллин в комбинации с клавулановой кислотой. Вопреки солидному возрасту, препарат приобретает все большую актуальность для АБТ респираторных бактериальных инфекций и сегодня, оправдывая доверие врачей и ожидания пациентов длительным опытом эффективного и безопасного использования. В обзоре представлены показания к назначению амоксициллина/клавуланата при наиболее часто встречающихся в педиатрической амбулаторной практике инфекциях верхних и нижних отделов дыхательных путей, а также ЛОР-органов.

Ключевые слова: респираторные бактериальные инфекции, дети, антибактериальная терапия, амоксициллин/клавуланат, диспергируемые таблетки.

A.V. Golub, PhD in medicine, R.S. KOZLOV, MD, Prof

Research Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical University, Russia's Ministry of Health

INHIBITOR-PROTECTED PENICILLINS FOR BACTERIAL RESPIRATORY INFECTIONS IN OUTPATIENT PEDIATRIC PRACTICE

More than half a century ago, clinicians first encountered real difficulties in the treatment of infectious diseases due to the development and subsequent spread of pathogens with antimicrobial resistance (AMP). Since then, medical science has been constantly searching for a solution to the problem of ineffective antibacterial therapy (ABT) against a background of rapidly changing sensitivity of microorganisms to antibiotics. One of the medications which could compromise the most common mechanisms of pathogenic resistance is amoxicillin in combination with clavulanic acid. Despite its long-term use, the drug is becoming increasingly relevant for ABT of respiratory bacterial infections today, justifying the trust of doctors and patients with its long history of effective and safe use. The review tells about indications for amoxicillin/clavulanic acid with regard to the most widespread pediatric infections of the upper and lower respiratory tract and the ENT organs in outpatient settings.

Keywords: respiratory bacterial infections, children, antibacterial therapy, amoxicillin/clavulanate, dispersible tablets.

ИНФЕКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ В ПРАКТИКЕ УЧАСТКОВОГО ПЕДИАТРА И ПРОБЛЕМА РЕЗИСТЕНТНОСТИ ИХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ

Респираторные инфекционные заболевания являются самыми часто встречающимися патологическими состояниями в педиатрической практике, имеющими характерную сезонность роста заболеваемости. При этом детские инфекции имеют выраженную социально-экономическую окраску, и от адекватности выбранной врачом лечебной тактики зависят не только серьезные экономические аспекты, но и глобальные перспективы здоровья нации в целом [1]. Естественный эволюционный процесс изменчивости возбудителей в неблагоприятных условиях, обусловленных широким использованием АМП, привел к развитию множественных механизмов устойчивости микроорганизмов, что клинически выражается в виде риска неэффективности эмпирической АБТ.

Исходя из того, что выбор АМП в амбулаторной педиатрии ограничен главным образом бета-лактамами и макролидами, особое значение имеют механизмы, связанные с формированием устойчивости к данным классам препаратов. Лидирующая роль здесь по праву отводится бета-лактамазам грамотрицательных бактерий. Указанные ферменты способны разрушать природные и синтетические пенициллины, а также некоторые цефалоспорины [2]. Именно поэтому в середине 60-х гг. остро возникла необходимость поиска вещества, способного, в свою очередь, ингибировать бета-лактамазы, что и привело в последующем к открытию клавулановой кислоты (клавуланата), а в 1981 г. медицинской общественности был представлен первый в мире комбинированный препарат, содержащий амоксициллин и клавуланат [3].

Клавулановая кислота обладает сродством к бета-лактамазам двух молекулярных типов (А и D) и образует с ними стабильные комплексы. Это позволяет основному

«игроку» – амоксициллину беспрепятственно разрушать микробную клетку. Таким образом, клавуланат возвращает природную чувствительность микроорганизма к АМП. Интересной представляется и «теория ко-патогенов» – влияние продукции бета-лактамаз естественными обитателями слизистых верхних отделов дыхательных путей и ротовой полости на эффективность терапии инфекций дыхательных путей (ИДП) пенициллинами [2].

Естественный эволюционный процесс изменчивости возбудителей в неблагоприятных условиях, обусловленных широким использованием АМП, привел к развитию множественных механизмов устойчивости микроорганизмов, что клинически выражается в виде риска неэффективности эмпирической АБТ

Согласно данным, полученным НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Федеральным научно-методическим центром по мониторингу резистентности к антимикробным препаратам в крупнейшем международном (Россия и страны постсоветского пространства) многоцентровом исследовании ПеГАС в 1999–2013 гг., сохраняется высокая чувствительность пневмококков к аминокислотингибиторозащищенным пенициллинам (ИЗП) на фоне медленного, но закономерно прогрессирующего роста устойчивости к природным пенициллинам и макролидам (табл.). При этом в последнем периоде исследования устойчивость *S. pneumoniae* к ко-тримоксазолу и тетрациклину достигла 53,3 и 34,7% соответственно.

Следующим, заслуживающим особого внимания возбудителем ИДП является *H. influenzae*. Интерес к ней обусловлен, прежде всего, способностью продуцировать бета-лактамазы, что в определенных ситуациях ставит под сомнение возможность безусловного назначения аминокислотингибиторозащищенных пенициллинов, при этом активность амоксициллина/клавуланата по отношению к микроорганизму составила 99,1%. Наименее активным препаратом (чувствительность – 66,4%) по отношению к гемофилам являлся ко-тримоксазол.

На фоне очевидной динамики уровня устойчивости к различным классам АМП вышеуказанных возбудителей на протяжении многих лет продолжает сохраняться феномен сохранения 100%-ной активности всех пенициллинов в отношении бета-гемолитического стрептококка группы А (БГСА) [4–8].

Таким образом, при явной анатомической и этиологической общности ИДП эмпирический выбор АМП для лечения должен быть обусловлен учетом всех нюансов индивидуальной чувствительности отдельных возбудителей к отдельным антибиотикам. В этой связи в последнее время использование препаратов, способных преодолеть механизмы резистентности этиологически значимых микроорганизмов, становится все более и более оправданным. Самым популярным ИЗП исторически является амоксициллин/клавула-

нат, ниже рассмотрим показания к его назначению при наиболее значимых инфекциях в педиатрической практике.

ОСТРЫЙ СРЕДНИЙ ОТИТ (ОСО)

ОСО является довольно распространенным заболеванием детского возраста, к 5 годам жизни его переносят более 90% детей. Основными бактериальными возбудителями ОСО являются *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, реже выделяют *M. catarrhalis* и БГСА. Определенную этиологическую роль играют и вирусы. Учитывая доброкачественное течение заболевания и склонность к самоизлечению, определены абсолютные показания к назначению антибиотиков при ОСО, к которым относятся:

- ОСО у детей в возрасте до 2 лет;
- у детей старше 2 лет при тяжелом течении (выраженный болевой синдром, лихорадка $> 38^{\circ}\text{C}$, сохранение симптомов более 48–72 ч).

Во всех остальных случаях рекомендуется выжидательная тактика и симптоматическая терапия (анальгетики, ушные капли и т. д.) при условии динамического наблюдения за ребенком в течение 48–72 ч.

АМП выбора при легком и среднетяжелом течении ОСО служит амоксициллин; в случае тяжелого течения и наличия факторов риска устойчивости микроорганизмов (АБТ в течение предшествующих 3 месяцев, рецидив или обострение хронической формы инфекции), а также при неэффективности стартовой АБТ препаратом выбора становится амоксициллин/клавуланат.

При указании на непереносимость бета-лактамов назначают современные макролидные АМП, что является общим правилом и для других инфекций [2, 9].

РИНОСИНУСИТ

Острый риносинусит является наиболее частым осложнением острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). Структура бактериальных возбудителей риносину-

Таблица. Динамика изменения чувствительности *S. pneumoniae* в 1999–2013 гг. (данные ПеГАС I–IV)

Антибиотик	Период исследования (n = количество штаммов)			
	ПеГАС I, 1999–2003 гг. (n = 791) ч, %	ПеГАС II, 2004–2005 гг. (n = 913) ч, %	ПеГАС III, 2006–2009 гг. (n = 744) ч, %	ПеГАС IV, 2010–2013 гг. (n = 430) ч, %
Пенициллин	90,3	91,9	85,5	95,3
Амоксициллин, Амоксициллин/клавуланат	99,9	99,7	99,6	96,3
Эритромицин	91,8	93,4	91,7	78,8
Ко-тримоксазол	68,3	59,2	58,6	46,7
Тетрациклин	72,7	70,4	72,8	65,3

сита, как и эпидемиология их резистентности к АМП, принципиально не отличается от таковой при ОСО.

Клинические симптомы острого риносинусита могут разрешаться спонтанно, но существует риск перехода в рецидивирующую или хроническую форму заболевания, а также вероятность развития внутричерепных осложнений.

При легком и среднетяжелом течении заболевания при необходимости проведения АБТ препаратом выбора является амоксициллин. При наличии факторов риска резистентности возбудителей (см. выше), препаратом выбора является амоксициллин/клавуланат [2, 9].

При неэффективности стартового режима терапии в течение 48 ч рекомендуют провести пункцию синуса и культуральное исследование содержимого с определением чувствительности возбудителей к АМП.

ТОНЗИЛЛИТ/ФАРИНГИТ

На долю бактериальных возбудителей острого тонзиллита/фарингита у детей приходится около 40%. Основным из них с точки зрения распространенности, а также возможности развития иммунологически опосредованных осложнений является БГСА. Стрептококковый тонзиллит/фарингит возникает чаще у детей 3–14 лет с характерным подъемом заболеваемости в зимне-весенний период.

Интересным с экологической точки зрения является вышеописанный феномен сохранения чувствительности БГСА к бета-лактамам. С другой стороны, уровень резистентности к макролидам в России позволяет рассматривать последние в качестве препаратов резерва при непереносимости бета-лактамов. Важно отметить, что тетрациклины, сульфаниламиды и ко-тримоксазол не обеспечивают необходимой эрадикации БГСА и не могут применяться для лечения как вследствие неблагоприятного профиля безопасности, так и отсутствия предупреждения развития ранних и поздних осложнений [5].

Показанием к назначению амоксициллина/клавуланата является неэффективность стартового режима АБТ тонзиллита/фарингита пенициллинами, а также рецидивирующий или обострение хронического тонзиллита/фарингита, когда неудача может быть объяснена выработкой бета-лактамаз ко-патогенами ротовой полости.

ЭПИГЛОТТИТ

Острый эпиглоттит относится к быстропрогрессирующим воспалением надгортанника и окружающих тканей, способным привести к резкой и полной обструкции дыхательных путей. Отличительной особенностью является практически полное отсутствие видимых изменений при осмотре глотки. Основным возбудителем заболевания является *H. influenzae* типа b.

Первоочередной задачей в лечении данной инфекции является поддержание проходимости дыхательных путей. При выборе АМП для терапии следует стремиться к эрадикации возбудителя и учитывать его способность к

выработке бета-лактамаз, поэтому препаратом выбора может являться именно амоксициллин/клавуланат [2, 9].

ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ (ВП)

В амбулаторных условиях лечение могут получать дети старше 1 года с легким или среднетяжелым течением заболевания при условии высокой комплаентности, обеспечении соответствующего ухода и наблюдения.

С определенной вероятностью этиологию ВП можно предположить исходя из возраста ребенка, так, до 5 лет основными возбудителями являются вирусы *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, в более старшем возрасте возрастает роль «атипичных» микроорганизмов (хламидий, микоплазм) и пневмококков. Несмотря на вирусную этиологию ВП, все дети должны получать АБТ из-за отсутствия высокочувствительных методов дифференциальной диагностики вирусной или бактериальной этиологии.

Показанием к назначению амоксициллина/клавуланата является неэффективность стартового режима АБТ тонзиллита/фарингита пенициллинами, а также рецидивирующий или обострение хронического тонзиллита/фарингита, когда неудача может быть объяснена выработкой бета-лактамаз ко-патогенами ротовой полости

Основу терапии ВП составляют бета-лактамные антибиотки, неэффективность стартового эмпирического режима свидетельствует или о резистентности возбудителя, или об «атипичной» этиологии, при которой оправданно назначение макролидов.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ АМОКСИЦИЛЛИНА/КЛАВУЛАНАТА И ДЛИТЕЛЬНОСТЬ АБТ

АБТ легких и среднетяжелых инфекций в амбулаторных условиях вполне может проводиться пероральными формами АМП, имеющих высокую биодоступность. Режим дозирования амоксициллина/клавуланата устанавливается индивидуально с учетом возраста, массы тела, функции почек пациента и степени тяжести инфекции.

Для детей старше 12 лет или с массой тела более 40 кг обычная дозировка составляет по 1 таблетке 875/125 мг 2 раза в сутки или по 1 таблетке 500/125 мг 3 раза в сутки. Дозу для детей младше 12 лет устанавливают в зависимости от веса и указывают в мг/кг массы тела в сутки. Обычная доза составляет 45 мг/кг/сут в 2 приема или 40 мг/кг/сут в 3 приема.

Обычная длительность АБТ острых бактериальных инфекционных заболеваний составляет 7–10 дней. Отсутствие положительной динамики через 48 ч от начала терапии диктует необходимость пересмотра АБТ. В случае АБТ пенициллинами стрептококкового тонзилли-

та/фарингита длительность приема АМП должна составлять 10 суток для гарантированной эрадикации возбудителя. Длительность АБТ при рецидивирующих формах или обострениях хронических инфекций может составлять при необходимости и большее время [2, 9].

Необходимо отметить, что возможность двукратного применения препарата существенно повышает комплаентность, а лекарственные формы в виде суспензии позволяют облегчить прием детям. Именно появление пероральных детских лекарственных форм избавило врачей от необходимости вынужденного предпочтения парентеральной терапии (при нежелании балансировать на граниках эффективности и безопасности в случаях деления «взрослых» таблеток, вскрытия капсул, назначения перорально жидких форм для парентерального применения и т. д.). Тем не менее, по мнению некоторых экспертов, практика дозирования жидких лекарственных форм с помощью мерных приспособлений не лишена недостатков и достаточно часто сопровождается ошибками даже у медицинских работников [10]. Кроме того, клавулановая кислота достаточно нестабильна в обычно приготовленной суспензии, что не позволяет последней храниться продолжительное время. Известно также, что клавуланат разрушается в кислой среде желудка [11–14].

Растворимые (диспергируемые) таблетки являются следующим эволюционным шагом оптимизации применения лекарственных средств в педиатрии. Известно, что ВОЗ и детский фонд ООН (ЮНИСЕФ) на протяжении нескольких десятилетий являлись вдохновителями разработок специальных лекарственных форм для детей, способных удовлетворять высокие требования профессионалов здравоохранения, пожелания маленьких пациентов и их родителей.

К достоинствам растворимых таблеток относят высокую комплаентность терапии, связанную с облегчением процесса глотания ребенком (можно растворять в любой жидкости,

включая грудное молоко); быструю и полную абсорбцию активного вещества в ЖКТ; закономерное увеличение потребления жидкости пациентом [15]. Суспензия из диспергируемых таблеток готовится непосредственно перед приемом, что нивелирует недостатки хранения суспензий, приготовленных на весь курс лечения. Высвобождение ингибитора бета-лактамаз из микрогранул растворимых таблеток происходит в верхних отделах кишечника, исключая его разрушение соляной кислотой в желудке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микробный пейзаж большинства «амбулаторных» ИДП в педиатрической практике предусматривает выбор бета-лактамов АМП в качестве препаратов первого ряда. При относительной однородности структуры бактериальных возбудителей инфекций ЛОР-органов и инфекций верхних/нижних отделов дыхательных путей и схожей эпидемиологии их резистентности к АМП амоксициллин/клавуланат приобретает сегодня все большее значение для гарантированного успеха стартовой эмпирической терапии при наличии факторов риска ее неэффективности [16].

Богатый клинический опыт, накопленный в течение десятилетий его использования, в т. ч. и в педиатрической практике, подтверждает благоприятный профиль безопасности препарата при неизменно высокой эффективности, что позволяет предположить сохранение его роли в АБТ инфекций дыхательных путей в течение еще многих лет. В свою очередь, дальнейшее совершенствование лекарственных форм амоксициллина/клавуланата привело к созданию диспергируемых таблеток, лишенных недостатков обычных таблетированных форм и суспензий, что сделало применение препарата в педиатрической практике еще более удобным и безопасным.



ЛИТЕРАТУРА

- Feigin RD, Cherry J.D., Demmler GJ et al. Textbook of pediatric infectious diseases. 5th ed. Philadelphia, 2004, 210–310.
- Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. М.: Боргес, 2007; 464.
- Rolinson G.N. Forty years of β -lactam research. JAC 1998; 41: 589–603.
- Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотикорезистентность *S. pneumoniae* в России в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II. *Клин. Микробиол. Антимикроб. Химиотер.* 2006; 8: 33–47.
- Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотикорезистентность *S. pyogenes* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС-I. *Клин. Микробиол. Антимикроб. Химиотер.* 2005; 7: 154–166.
- Kozlov R.S., Sivaya O.V. Antimicrobial resistance of clinical *H. influenzae* in Russia: results of prospective multicenter study (PEhASus). Proceedings of the 8th European Congress of Chemotherapy and Infection. Budapest, Hungary; 26–28 October, 2006; 280.
- Научный отчет о результатах исследования эпидемиологии антимикробной резистентности клинических штаммов *S. pneumoniae* в России (по данным многоцентрового исследования ПеГАС-III). Смоленск, 2010.
- Научный отчет о многоцентровом исследовании антимикробной резистентности клинических штаммов пневмококков, гемофилов и группы А стрептококков (ПеГАС-IV). Смоленск, 2014.
- Баранова А.А., Страчунского Л.С. Практические рекомендации по применению антибиотиков у детей в амбулаторной практике. МЗ РФ. М., 2006; 42.
- Berthe-Aucejo A., Girard D., Lorrot M., et al. Evaluation of frequency of paediatric oral liquid medication dosing errors by caregivers: amoxicillin and josamycin. *Arch Dis Child* 2016; 101: 359–64.
- Alburyhi M.M., Siaf A.A., Noman M.A. Stability study of six brands of amoxicillin trihydrate and clavulanic acid oral suspension present in Yemen markets. *J Chem Pharm Res* 2013; 5: 293–6.
- McIntyre A.R., Lipman N.S. Amoxicillin-clavulanic acid and trimethoprim-sulfamethoxazole in rodent feed and water: effects of compounding on antibiotic stability. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 2007; 46: 26–32.
- Bersanetti P.A., Almeida R.M.R.G., Barboza M. et al. Kinetic studies on clavulanic acid degradation. *Biochemical Engineering Journal* 2005; 23: 31–36.
- Santos F.C., Pereira J.F.B., Haga R.B. et al. Stability of clavulanic acid under variable pH, ionic strength and temperature conditions. A new kinetic approach. *Biochemical Engineering Journal* 2009; 45: 89–93.
- Dispersible Tablets. Available at: http://www.unicef.org/supply/index_53571.html
- Козлов Р.С., Голуб А.В. Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка ренессанса антибиотиков. *Клин. Микробиол. Антимикроб. Химиотер.* 2011; 13: 322–34.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ КАШЛЯ У ДЕТЕЙ

Кашель является одной из самых частых причин обращения за медицинской помощью и может быть одним из проявлений патологии респираторного тракта, а также различных внелегочных заболеваний. Учитывая многообразие причин возникновения кашля, необходим индивидуализированный подход к дифференциальной диагностике и рациональному назначению противокашлевой терапии. Средства растительного происхождения, используемые в терапии кашля, различаются по составу, механизму действия, формам выпуска; их современное производство должно сопровождаться строгим контролем сбора, хранения и переработки сырья. Препарат Эвкабал сироп оказывает отхаркивающее, противовоспалительное, антиоксидантное и бактерицидное действие за счет увеличения активности реснитчатого эпителия слизистых оболочек дыхательных путей, уменьшения гиперсекреции, разжижения мокроты и ускорения ее эвакуации.

Ключевые слова: кашель, дети, отхаркивающие препараты, Эвкабал.

N.G. KOLOSOVA, PhD in medicine, M.D. SHAKHNAZAROVA, S.I. SHATALINA

Sechenov First Moscow State Medical University.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF COUGH IN CHILDREN

Cough is one of the most common reasons for seeking medical care and may be one of the manifestations of the respiratory tract pathology and various extrapulmonary diseases. Given the diversity of causes of cough, the individualized approach to differential diagnosis and rational purpose of antitussive therapy is required. Agents of plant origin used in the treatment of cough, differ in composition, mechanism of action, forms of production; their modern production must be accompanied by strict control of collection, storage and processing of raw materials. The syrup Eucabal has an expectorant, anti-inflammatory, antioxidant and bactericidal activity by increasing the activity of ciliated epithelium of the mucous membranes of the respiratory tract, reducing hypersecretion, liquefying the phlegm and accelerating its evacuation.

Keywords: cough, children, expectorant drugs, Eucabal.

С физиологической точки зрения кашель является универсальным механизмом очищения дыхательных путей, обеспечивающий удаление чужеродных частиц, микроорганизмов или бронхиальной слизи (мокроты). Наиболее типичными рефлексогенными зонами кашлевого рефлекса являются гортань, трахея, бронхи, легкие и плевра, а также слуховой проход, задняя стенка глотки, диафрагма, перикард, пищевод, где оканчиваются чувствительные веточки блуждающего нерва [1].

Внешние и внутренние факторы (колебания температуры и влажности воздуха, аэрополлютанты, табачный дым, назальная слизь, мокрота, воспаление дыхательных путей и т. д.) возбуждают кашлевые рецепторы, подразделяющиеся на:

- 1) ирритантные, быстро реагирующие на механические, термические, химические раздражители;
- 2) С-рецепторы, преимущественно стимулирующиеся медиаторами воспаления (простагландинами, брадикинином, субстанцией Р и др.). Стимул проводится через афферентные волокна блуждающего нерва к «кашлевому центру», расположенному в стволе головного мозга. Рефлекторная дуга замыкается эфферентными волокнами п. vagus, диафрагмального и спинального нервов, идущих к мышцам грудной клетки, диафрагмы и брюшного пресса, сокращение которых приводит к закрытию голосовой щели с последующим ее открытием и выталкиванием с большой скоростью воздуха, что сопровождается кашлем.

Кашель – это особый вид экспираторных движений, которые совместно с деятельностью мерцательного эпи-

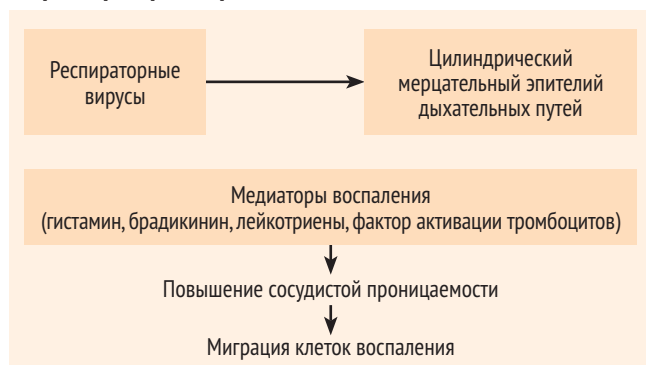
телиа служат устранению инородных тел и патологических субстратов из дыхательной системы. Он начинается с фазы короткого вдоха, вслед за которым следует форсированный выход. При этом воздух покидает воздухоносные пути под давлением, что сопровождается звучным кашлевым толчком [2].

Помимо кашлевого рефлекса, защитные механизмы респираторного тракта включают выработку бронхиального секрета и его удаление с помощью реснитчатого эпителия. При хронических и острых заболеваниях органов дыхания за счет размножения патогенной флоры развивается воспаление (рис.).

Мокрота представляет патологический секрет дыхательных путей, выделяемый при кашле или отхаркивании. В этих условиях кашель – единственный эффективный механизм санации трахеобронхиального дерева

Воспалительные заболевания респираторного тракта сопровождаются нарушением физиологии образования и изменением физико-химических свойств бронхиального секрета – повышается его вязкость, адгезивность. Изменение вязкостно-эластических свойств бронхиального секрета сопровождается снижением содержания секреторного (Ig) А, интерферона, лактоферрина, лизоцима основных компонентов местного иммунитета, обладающих противовирусной и противомикробной активностью, что подавляет местные иммунологические

Рисунок. Механизм развития воспалительных изменений в респираторном тракте



процессы, т. е. ослабляет комплекс защиты органов дыхания. Вязкий секрет скапливается в дыхательных путях, и, как следствие этого, возникает нарушение мукоцилиарного клиренса. Мокрота представляет патологический секрет дыхательных путей, выделяемый при кашле или отхаркивании. В этих условиях кашель – единственный эффективный механизм санации трахеобронхиального дерева [3].

Воспалительные заболевания респираторного тракта сопровождаются нарушением физиологии образования и изменением физико-химических свойств бронхиального секрета – повышается его вязкость, адгезивность

В зависимости от причины и заболевания у разных пациентов кашель отличается по характеру и обстоятельствам, его вызывающим. Эти особенности кашля чрезвычайно важны для дифференциальной диагностики респираторных и других различных заболеваний, сопровождающихся кашлем [4].

Причин возникновения кашля у детей довольно много:

- Инфекционно-воспалительный процесс в верхних отделах дыхательных путей (острые респираторные вирусные инфекции, ангины, фарингиты, синуситы, обострение тонзиллита, ларингиты).
- Инфекционно-воспалительный процесс в нижних отделах дыхательных путей (ларинготрахеиты, трахеиты, бронхиты, пневмонии).
- Аллергическое воспаление слизистых респираторного тракта.
- Обструкция дыхательных путей.
- Другие факторы.

По длительности кашля выделяют:

- *острый* (продолжительностью до 3 недель);
- *хронический* (продолжительностью 3–8 недель и более).

По характеру кашель у ребенка делят на:

- *продуктивный* («влажный»), если он сопровождается выделением мокроты;
- *непродуктивный* («сухой»), если выделения мокроты нет.

Однако у детей раннего возраста, вследствие физиологических и анатомических особенностей, кашель чаще непродуктивный, что связано с повышенной вязкостью мокроты, нарушением ее эвакуации по бронхам, недостаточной работой мышц бронхов, недостаточным кашлевым рефлексом. Поэтому внешне выделения мокроты нет, хотя она образуется [5].

Различные заболевания могут сопровождаться характерным кашлем, что в некоторых случаях может помочь в диагностике (табл.) [1, 3, 4].

Учитывая многообразие причин возникновения кашля, необходим индивидуализированный подход к дифференциальной диагностике кашля и рациональному назначению муколитической и отхаркивающей терапии. Диагноз уточняется на основании анамнестических, физикальных и – при необходимости – дополнительных лабораторных и/или инструментальных данных. План обследования на первом этапе – физикальное обследование, клинический анализ крови, консультация ЛОР-врача, при необходимости рентгенологическое обследование органов грудной клетки и придаточных пазух носа.

На втором этапе, в случаях затяжного течения кашля, необходимо уточнение анамнестических данных в отношении наследственной предрасположенности, наличия атопии, гастроэнтерологических заболеваний (эзофагит, гастроэзофагеальный рефлюкс), туберкулезного анамнеза, курения родителей. Дополнительное обследование включает спирографию с бронхолитиками, провокаци-

Таблица. Характер кашля при различных заболеваниях

Заболевание	Характер кашля	Дополнительные признаки
Ринит, синусит, аденоидит, фарингит	Малопродуктивный, приступообразный	Затруднение носового дыхания, стекание слизистогнойного отделяемого по задней стенке глотки
Стенозирующий ларинготрахеит	Грубый «лающий» кашель, афония, осиплость голоса	Инспираторная одышка с втяжением уступчивых мест грудной клетки
Бронхит	Глубокий, вначале сухой, затем влажный	Сухие или разнокалиберные влажные хрипы в легких
Аспирация инородного тела	Внезапно развившийся приступ кашля	Инспираторная одышка, асимметрия аускультативной картины
Коклюш	Приступообразный, изнуряющий кашель с репризами	Нередко рвота после приступа кашля
Бронхиальная астма	Приступообразный, сухой	Экспираторная одышка, удушье при контакте с аллергеном или триггером, на физическую нагрузку
Пневмония	Отрывистый, болезненный	Крепительные хрипы в легких, притупление
Гастроэзофагеальный рефлюкс	Кашель в ночные часы	Жалобы на изжогу, отрыжку, признаки поражения верхних отделов ЖКТ

онные пробы с физической нагрузкой, аллергологическое обследование, исключение паразитарной и глистной инвазии, серологическое исследование на коклюш, атипичные возбудители. При наличии показаний – фибробронхоскопия, компьютерная томография или магнитно-резонансная томография, эзофагогастро-дуоденоскопия [1, 3].

В зависимости от основной причины кашля применяются этиотропное лечение, отхаркивающие и муколитические препараты, противовоспалительная терапия (фенспирид), бронхолитические препараты.

Существуют различные классификации препаратов, влияющих на кашель [6, 7]. Согласно одной из них, препараты, применяемые для удаления мокроты, делят на две основные группы:

- препараты, стимулирующие отхаркивание (секретомоторные);
- муколитические (или секретолитические) препараты.

Секретомоторные препараты усиливают физиологическую активность мерцательного эпителия и перистальтические движения бронхиол, способствуя продвижению мокроты из нижних отделов дыхательных путей в верхние и ее выведению. Этот эффект обычно сочетается с усилением секреции бронхиальных желез и некоторым уменьшением вязкости мокроты.

Условно препараты этой группы делят на две подгруппы: рефлекторного и резорбтивного действия.

Средства рефлекторного действия (препараты термопсиса, истода, алтея и других лекарственных растений, натрия бензоат, терпингидрат и др.) при приеме внутрь оказывают умеренное раздражающее действие на рецепторы слизистой оболочки желудка, что возбуждает рвотный центр продолговатого мозга, в результате чего усиливается секреция слюнных желез и слизистых желез бронхов. Ряд препаратов рефлекторного действия частично обладает также резорбтивным эффектом: содержащиеся в них эфирные масла и другие вещества выделяются через дыхательные пути и вызывают усиление секреции и разжижение мокроты [5, 7].

В зависимости от основной причины кашля применяется этиотропное лечение, отхаркивающие и муколитические препараты, противовоспалительная терапия (фенспирид), бронхолитические препараты

Ко второй подгруппе относятся *препараты резорбтивного действия* (йодид натрия и калия, аммония хлорид, частично — натрия гидрокарбонат и др.), которые, всасываясь в пищевом канале (ПК), выделяются слизистой оболочкой дыхательных путей, стимулируя бронхиальные железы и вызывая непосредственное разжижение (гидратацию) мокроты [7].

Необходимо обратить внимание на средства растительного происхождения, используемые в терапии кашля. Препараты, основанные на компонентах растительного происхождения, различаются по составу, механизму дей-

ствия, формам выпуска. Их современное производство должно сопровождаться строгим контролем сбора, хранения и переработки сырья. Безопасными могут считаться только растения, выращенные в экологически чистых условиях, прошедшие специальную обработку при соблюдении новейших технологий. Экстракты лекарственных трав более эффективны, чем изолированные компоненты, возможно вследствие синергических эффектов, это поддерживает мнение о том, что растительные препараты могут иметь некоторые особые терапевтические преимущества.

Одним из представителей растительных препаратов нового поколения является препарат Эвкабал®, выпускаемый в форме сиропа и бальзама

В педиатрической практике хорошо известна эффективность растительных препаратов на основе тимьяна, корня алтея и др. Одним из представителей растительных препаратов нового поколения является препарат Эвкабал, выпускаемый в форме сиропа и бальзама. Действующее начало Эвкабал сиропа – водные экстракты подорожника и тимьяна (чабреца). Экстракт травы тимьяна содержит смесь эфирных масел, оказывающих отхаркивающее, противовоспалительное, антиоксидантное и бактерицидное действие за счет увеличения активности реснитчатого эпителия слизистых оболочек дыхательных путей, гиперсекреции, разжижения мокроты и ускорения ее эвакуации. Наличие в составе тимьяна фитонцидов и фенолов (тимола и карвакрола) оказывает бактерицидное действие по отношению к кокковой микрофлоре и бактериостатическую активность по отношению ко многим грамотрицательным бактериям. Кроме того, фенолы проявляют активность к антибиотикорезистентной микрофлоре, в т. ч. к L-формам и грибам, которая очень важна во время продолжительного лечения антибиотиками. Эфирное масло и флавоноиды чабреца обеспечивают отхаркивающее и секретолитическое действие благодаря ферментированию густого вязкого секрета и повышению подвижности мерцательного эпителия. Наряду с этим, он проявляет слабый бронхолитический эффект, что способствует умеренной бронходилатации, облегчению дыхания, особенно экспираторную фазу [8–10]. Растительные муцины подорожника способствуют защите поврежденной слизистой оболочки бронхов от раздражения. При атрофическом поражении трахеи и бронхов при применении препарата уменьшается сухой непродуктивный кашель. Препарат Эвкабал® сироп содержит всего два растительных компонента, что существенно снижает риск развития аллергической реакции, а их сочетание взаимно усиливает действие друг друга, обеспечивая эффективное противомикробное, отхаркивающее и противовоспалительное действие на организм [11].

Эвкабал® сироп может использоваться для симптоматического лечения кашля любого происхождения у всех

возрастных групп (начиная с шестимесячного возраста).

Сироп имеет приятный вкус, принимается внутрь после еды (в неразбавленном виде). При отсутствии других назначений: взрослым – по 1–2 ст. л. 3–5 раз в день; детям от 6 мес. до 1 года – по 1 ч. л. 1 раз в день; младшего возраста – по 1 ч. л. 2 раза в день; школьного возраста – по 1 ст. л. 2 раза в день. Длительность приема препарата определяется лечащим врачом в зависимости от тяжести заболевания, рекомендуется принимать препарат еще 2–3 дня после исчезновения симптомов заболевания.

Препарат Эвкабал® Бальзам С содержит эвкалиптовое масло и масло сосновой хвои и используется для наружного применения, ингаляций и приема ванн. Эфирные масла эвкалипта и сосновой хвои могут оказывать неспецифическое противовирусное действие, проявляют антибактериальную и противогрибковую активность.

Также масло сосновой хвои имеет бронхорасширяющий эффект, облегчая прохождение воздуха в просвете бронхиального дерева, регулирует функции центральной нервной системы. Противопоказаниями для назначения препарата Эвкабал® Бальзам С являются бронхиальная

астма, коклюш, повышенная чувствительность к компонентам препарата. Препарат Эвкабал® Бальзам С не содержит камфору и ментол, обеспечивая тем самым низкий риск развития аллергических реакций [11].

Бальзам следует применять в качестве растирания: рекомендуется наносить детям от 2 мес. до 2 лет полосу эмульсии длиной 2–3 см только на межлопаточную область и хорошо растирать; детям от 2 до 11 лет – 3–4 см, детям старше 12 лет – около 3–5 см на кожу груди и межлопаточную область и хорошо растирать. При отсутствии других назначений процедуру рекомендуется повторять 2–3 раза в день.

Таким образом, для препарата Эвкабал® характерно воздействие на все звенья патогенеза респираторных заболеваний, а при сочетании использования возможно усиление лечебного воздействия на респираторный тракт, что позволяет использовать линейку средств Эвкабал® в лечении кашля у детей. Следует помнить, что не рекомендуется сочетать прием отхаркивающих препаратов с противокашлевыми средствами. Препарат можно применять как в качестве монотерапии, так и в сочетании с антибактериальными средствами.

Эвкабал – ЧТОБЫ КАШЕЛЬ ПРОПАЛ!

ПОДХОДЯТ ДЛЯ
ЛЕЧЕНИЯ СУХОГО И
ВЛАЖНОГО КАШЛЯ

НАСТОЯЩЕЕ
НЕМЕЦКОЕ
КАЧЕСТВО



Эвкабал сироп и Эвкабал Бальзам С –
дуэт эффективных немецких
препаратов от кашля на растительной
основе для детей с 2 месяцев
и взрослых.

Комплексный подход к лечению кашля.
Эвкабал сироп изнутри
и Эвкабал Бальзам С снаружи
усиливают отхаркивающий эффект!

esparma®

Эвкабал сироп. РУ: П №003014/01 от 26.07.2010
Эвкабал Бальзам С. РУ: П №016297/01 от 07.06.2010
Реклама.

Представительство Эспарма ГмбХ в России:
115114, г. Москва, ул. Летниковская, д.16, оф. 306.
Тел.: +7 (499) 579-33-70; факс: +7 (499) 579-33-71.
www.esparma.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД
ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

ЛИТЕРАТУРА

1. Таточенко В.К. Дифференциальная диагностика кашля у детей и его лечение. *Лечащий врач*, 2008, 3: 60-65.
2. Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. Изд. 2-е, перераб и доп. М.: Человек и лекарство, 2012. 127 с.
3. Комплексный подход к лечению и профилактике острых респираторных инфекций у детей: Практическое руководство для врачей. Под ред. проф. Н.А. Генне, проф. А.Б. Малахова. М., 2012. 47 с.
4. Respiratory Medicine (ERS/Handbook). Ed. P Palange, A Simonds. Printed in the UK by Latimer Trend&Co.Ltd. 2010. 462 с.
5. Зайцева О.В., Барденикова С.И., Зайцева С.В. и др. Современные аспекты патогенетической терапии кашля у детей. *Лечащий Врач*, 2010, 2. <http://www.lvrach.ru/2010/02/12158998/>.
6. Генне Н.А., Малахов А.Б. Муколитические и ибронхолитические средства в терапии бронхиальной обструкции при ОРВИ у детей. *Эффективная фармакотерапия. Педиатрия*. 2012: 38-43.
7. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Муколитическая и отхаркивающая фармакотерапия при заболеваниях легких у детей. *МЕДПРАКТИКА-М*. М., 2013, 120 с.
8. Thymiherva (Thyme). ESCOP Monograph. 2nd ed. Elburg: European Scientific Cooperative on Phytomedicine, 2003.
9. Wienkotten N, Begrow F, Kinzinger U, Schierstedt D et al. The effect of thyme extract on beta-2 receptors and mucociliary clearance. *Planta Med*, 2007, 73(7): 629-635.
10. Nauert C, Bentley C, Fiebich BL. In-vitro-Untersuchungen zur mukolytischen Wirkung einer fixen Kombination von Thymian und Primula. *Z. Phytotherapie*, 2005 (Kongressband.). S. 31.
11. Эвкабал. Инструкция по применению. <https://health.mail.ru/drug/evkabal/>.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРИМЕНЕНИИ ПРОБИОТИКОВ В ДЕТСКОЙ ПРАКТИКЕ

Пробиотики – широко применяемые препараты с доказанным эффектом, которые улучшают здоровье организма хозяина. Они отличаются по составу, поэтому их выбор следует проводить на основании результатов проведенных ранее клинических исследований. Механизмы действия пробиотиков не сводятся к простому заселению кишечника, они оказывают антагонистическое действие по отношению к патогенам, укрепляют барьерные функции кишечника, стимулируют иммунную защиту, формируют иммунологическую толерантность. Показания к их назначению весьма широки: это острые кишечные инфекции, антибиотико-ассоциированная диарея, функциональные расстройства ЖКТ, лечение хронических инфекций и воспалительных заболеваний кишечника, профилактика аллергических заболеваний и инфекций у часто болеющих детей. Рациональный выбор пробиотика зависит от возраста, так как структура заболеваний и цели назначения пробиотиков в разных возрастных группах могут отличаться. Пробиотики *Примадофилус* для детей раннего и старшего возраста предусматривают эти особенности.

Ключевые слова: пробиотики, *Примадофилус*, дети.

E.A. KORNIENKO, MD, Prof., Saint-Petersburg State Pediatric Medical University
MODERN IDEAS ABOUT THE USE OF PROBIOTICS IN PEDIATRIC PRACTICE

Probiotics are widely used drugs with the proven effect that improve the health of the host organism. They differ in composition, therefore their choice should be based on the results of past clinical trials. Mechanisms of action of probiotics are not limited to simple colonization of the intestine, they exert antagonistic action against pathogens, strengthen the barrier function of the intestine, stimulate the immune defense and form immunological tolerance. Indications for their purpose is very broad: it is an acute intestinal infection, antibiotic-associated diarrhea, functional gastrointestinal disorders, treatment of chronic infections and inflammatory bowel diseases, prevention of allergic diseases and infections in frequently ill children. A rational choice of a probiotic depends on the age, as the disease structure and the purpose of the probiotics in different age groups may vary. The probiotic *Primadophilus* for infants and older children provides these features.

Keywords: probiotics, *Primadophilus*, children.

Несмотря на вековую историю применения кисло-молочных штаммов для поддержания здоровья, термин «пробиотики», буквально означающий «за жизнь», возник позднее, в 60-е годы, как альтернатива термину «антибиотики», буквально означающему «против жизни». Lilly и Stillwell [1] ввели понятие «пробиотики», а в 1974 г. Parker дал им определение [2].

В 2002 г. определение пробиотиков было дано рабочей группой ФАО/ВОЗ [3]:

Пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах вызывают улучшение здоровья организма-хозяина.

В этом определении заложены основные требования, предъявляемые к пробиотикам: сохранность живых микробов, их достаточное количество и доказанная эффективность. Однако ряд исследований последних лет продемонстрировал эффективность не только живых микробов, но и определенных компонентов бактерий, в частности их ДНК [4], поэтому в дальнейшем определение пробиотиков может быть пересмотрено. Тем не менее в совместных рекомендациях ФАО/ВОЗ утверждается, что в качестве пробиотиков не применяют неживые и генетически модифицированные микроорганизмы, при этом микробы должны сохранять жизнеспособность при прохождении по пищеварительному тракту вплоть до толстой кишки [5]. Следует подчеркнуть также, что данное опреде-

ление не предполагает обязательное человеческое происхождение бактериального штамма в качестве критерия отбора, а оценивать действие пробиотика рекомендует в соответствии с оказываемым эффектом [6]. Именно это в конечном итоге определяет штамм как пробиотик. В соответствии с современными требованиями он должен соответствовать следующим критериям (табл.).

При выборе пробиотического препарата возникает несколько проблемных вопросов, первый из которых **выживаемость** входящих в его состав микроорганизмов. Как указано выше, функциональными свойствами, в частности адгезией, обладают только живые микробы. Поэтому сохранность жизнеспособных штаммов в пробиотическом продукте или препарате является важнейшим требованием и должна быть доказана в микробиологических исследованиях готового продукта. Для этого по рекомендации ФАО/ВОЗ пробиотические штаммы должны храниться в виде коллекций в соответствии с международной номенклатурой и периодически проверяться бактериологически с последующим генотипическим анализом для подтверждения свойств и устойчивости штамма [3].

Второй вопрос, который возникает при назначении пробиотика, – оптимальная **доза**. Она может существенно варьировать и устанавливается по клинической эффективности. Например, для устранения симптомов СРК достаточно назначение *Bifidobacterium infantis* в дозе 10^8 КОЕ в

сутки. Хотя единой дозы для различных пробиотиков не существует и она устанавливается для каждого препарата по результатам клинических исследований, рядом работ было показано, что минимально достаточной дозой, способной осуществлять значимое действие, может считаться доза не менее 10^7 КОЕ в сутки [3, 8].

Следует учитывать разрушительное действие желудочного сока на незащищенную микрофлору. Доказано, что лишь небольшое число штаммов лактобацилл и бифидобактерий обладают *кислотоустойчивостью*, большинство микробов погибает в желудке. Поэтому предпочтительны пробиотики, заключенные в кислотоустойчивую капсулу. По данным Bezkorovainy A. [9], лишь 20–40% селективных штаммов выживает в желудке. Из 10^8 микр. тел. лактобактерий, принятых в кислотоустойчивой капсуле, в кишечнике обнаруживается 10^7 , после приема такого же количества в йогурте – 10^4 микр. тел., а после приема той же дозы в виде порошка натошак микробы в кишечнике не обнаруживаются вовсе.

В тонкой кишке пробиотики подвергаются воздействию *желчных кислот и панкреатических ферментов*. Вследствие этого многие микробы, например *L. fermentum* KLD, *L. lactis* MG1363, почти полностью погибают. Это может объясняться усилением проницаемости клеточной мембраны, которая развивается в ответ на воздействие желчных кислот. В то же время *L. rhamnosus* GG, *L. reuteri*, *S. boulardii* оказались резистентны к воздействию желудочного и панкреатического сока, а также желчи. Выживание большинства бактерий зависит от того, каким образом они принимаются: в защитной капсуле, в виде йогурта, с молоком или без всякой защиты. Эти данные ставят под сомнение эффективность незащищенных и не обладающих кислотоустойчивостью пробиотиков, а также обосновывают целесообразность приема незащищенных препаратов во время еды.

Исключение составляют дети первого года жизни, которые из-за более высоких значений pH в желудке могут получать пробиотики в незащищенном виде, но и для них оптимален прием препарата во время еды, поскольку буферные свойства молока повышают сохранность микроорганизмов. Включение пробиотиков в состав

молочной смеси обеспечивает их сохранность и оправданно в связи с доказанным в ряде работ присутствием в женском молоке микроорганизмов, в том числе лактобацилл и младенческих бифидобактерий. Научный комитет по питанию Еврокомиссии рекомендует использовать пробиотики в детском питании [10]. Выбор штамма бифидобактерий должен проводиться в соответствии с возрастными особенностями кишечного микробиома. Так, назначение *B. bifidum*, *B. infantis* целесообразно детям раннего возраста, а *B. adolescentis* – детям старшего возраста и взрослым.

Важнейшим условием выбора штамма в качестве пробиотика является **безопасность**.

Под безопасностью понимают:

- отсутствие патогенных свойств у микроорганизма;
- фенотипическую и генотипическую стабильность;
- отсутствие риска передачи генов антибиотикорезистентности другим микробам, обитающим в кишечнике;
- отсутствие возможности повреждать и преодолевать слизистый кишечный барьер;
- временный характер колонизации кишечника (способность к самоэлиминации).

Последний аспект был изучен по обнаружению микробов, входящих в состав пробиотика, после окончания его приема. Срок персистирования в кишечнике пробиотических микробов составил от 2 до 7 дней [11]. То есть целью назначения пробиотиков является не колонизация ими кишечника пациента, а выполнение необходимых функций и последующая самоэлиминация.

В целом многие пробиотические штаммы признаны полностью безопасными (GRAS) и хорошо переносятся человеком. Однако в крайне редких случаях, в первую очередь у иммунокомпромированных пациентов, описаны случаи бактериемии и сепсиса, вызванного пробиотическими бактериями. Рассчитано, что риск бактериемии от принятых внутрь лактобацилл составляет менее 1 на 1 млн случаев [12], а риск фунгемии от *S. boulardii* составляет 1 на 5,6 млн случаев [13]. Описанные в литературе редкие случаи подобных осложнений подчеркивают необходимость осторожного применения пробиотиков у детей с иммунодефицитными состояниями, а также с системной воспалительной реакцией. В случае повышенного риска возможно назначение неживых или инактивированных пробиотических штаммов или их отдельных активных компонентов, таких как секретируемые белки или ДНК.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПРОБИОТИКОВ И ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ

Действие пробиотиков не сводится к простому заселению кишечника, как это зачастую представляется. Их влияние более сложно и многопланово. Оно осуществляется на 3 уровнях: в полости, на уровне эпителия и на уровне иммунной системы кишечника. Это:

- конкуренция с патогенной и условно-патогенной микрофлорой,
- усиление защитного кишечного барьера,
- иммуномодулирующий эффект.

Таблица. Критерии для использования штамма в качестве пробиотика [7]

- Микроорганизм должен быть полностью идентифицирован: род, вид и штамм
- Должны отсутствовать патогенные эффекты и токсичность, микроорганизм не должен ассоциироваться с заболеванием или нести гены резистентности к антибиотикам
- Он должен быть жизнеспособным и стабильным (по крайней мере, в течение короткого времени) в желудочно-кишечном тракте и устойчивым к желчным кислотам и пищеварительным ферментам
- Он должен прикрепляться к поверхности слизистой оболочки и сохранять функциональные свойства в кишечнике (по крайней мере, в течение короткого времени)
- Он должен быть стабильным во время производственного процесса, в процессе обработки, подготовки и хранения
- Он должен иметь достаточное количество жизнеспособных клеток
- Он должен быть исследован *in vitro* и *in vivo*, где должна быть доказана его клиническая эффективность, в том числе специальные эффекты

Конкурентное действие пробиотиков осуществляется благодаря:

- Способности синтезировать бактерицидные вещества, например белки бактериоцины, а также продукты микробного метаболизма (молочная кислота и КЦЖК, перекись водорода, сероводород);
- Конкуренции за питательные вещества и факторы роста;
- Снижению внутриполостного pH (молочная кислота, короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК));
- Предотвращению адгезии и инвазии в слизистую оболочку патогенных микробов (колониционная резистентность).

Многие пробиотики обладают прямым антиоксидантным действием. Они способны нейтрализовать цито- и энтеротоксины вирусов и бактерий: энтеропатогенных и энтеротоксигенных эшерихий, клостридий, холеры. Так, в ряде исследований [14] было показано снижение секреции натрия и воды и образования цАМФ в кишечнике больных острой инфекционной диареей на фоне назначения пробиотиков. Resta-Lenert S., Barrett K.E. [15] показали, что *L. acidophilus* и *Str. thermophilus* не действуют на кишечную секрецию сами по себе, но снижают ее после стимуляции энтеротоксином. Этим объясняется быстрое устранение диареи на фоне назначения пробиотиков при острых кишечных инфекциях.

Наиболее сильное прямое антимикробное и антиоксидантное действие было доказано у *L.reuteri* (LR) и *L. rhamnosus* GG (LGG).

Доказана антимикробная активность штаммов лактобацилл, входящих в состав Примадофилуса Детского, в отношении *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Listeria monocytogenes*, *Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus* и *Bacillus cereus* (данные Lallemand).

Один из механизмов ингибирующего действия LR на патогены связан с продукцией антимикробного вещества реутерина. Реутерин ингибирует рост многих условно-патогенных и патогенных бактерий, а также плесневых, дрожжевых грибов и простейших паразитов. Реутерин является водорастворимым веществом, эффективным при различных уровнях pH, устойчивым к действию протеолитических и липолитических ферментов. Подавляя присутствие патогенной флоры, реутерин не действует на комменсальные бактерии, сохраняя оптимальный баланс кишечной микробиоты [16].

Антиоксидантный эффект доказан у *L. acidophilus* (по отношению к *rotavirus*, у *Cl. difficile*, *E. coli*), у LGG (к *rotavirus*, *Cl. difficile*, *E. coli*), у *Ent.faecium* SF-68 (к *Cl. difficile*, *E. coli*), у *St. thermophilus* (к *E. coli*), у *L. salivarius* (к *Bacillus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Listeria*, *Salmonella*), *Lactococcus lactis* (к *Cl. difficile*), *L. plantarum*, *L. reuteri* (к *H. pylori*, *E. coli*).

Прямое антимикробное и антиоксидантное действие пробиотиков позволяет с успехом применять их в лечении инфекционных диарей, а также для профилактики нозокомиальных и хронических инфекций [14].

Доказана способность *L.acidophilus* R52 ингибировать адгезию энтерогеморрагической *E.coli* к эпителиальным клеткам (Kathene C. Johnson-Henry et al., 2007).

ВЛИЯНИЕ ПРОБИОТИКОВ НА СОСТОЯНИЕ КИШЕЧНОГО БАРЬЕРА

Важнейшим свойством пробиотиков является их способность адгезии. Они фиксируются в слизистом слое над эпителием посредством гликоконъюгированных рецепторов, обеспечивая тем самым колонизационную резистентность и препятствуя адгезии и инвазии патогенов. На культуре колоноцитов Caco-2 [16] было показано, что живые штаммы пробиотиков адгезируются к эпителию и вызывают тем самым:

- Укрепление цитоскелета клеток кишечного эпителия (усиливается экспрессия тропомиозина TM-5, синтез актина);
- Усиление синтеза и фосфорилирование белков межклеточных соединений (зонула окклюдина 1 и 2);
- Повышение синтеза муцина (стимуляция генов MUC2, MUC-3 и MUC5);
- Стимуляцию синтеза и активации рецептора эпителиального фактора роста (EGF);
- Увеличение синтеза полиаминов, являющихся гормоноподобными веществами, усиливающими процессы регенерации эпителия.

Все эти механизмы в конечном итоге способствуют усилению кишечного барьера на уровне как эпителия, так и слизистого барьера. Эти эффекты пробиотиков были установлены как *in vitro*, так и *in vivo*, что подтверждалось у пациентов данными лактулоза-маннитолового теста [14].

Способность к адгезии *in vitro* отличается у разных представителей пробиотиков. По данным Juntunen M. с соавт. [17], она максимальна у *L. rhamnosus* (34%), высока у *B. lactis* Bb12 (31%) и существенно ниже у *L. acidophilus* LA5 (4%), *L. casei* Shirota (1%), *L. paracasei* F-19 (3%). Способность к адгезии увеличивается при сочетании штаммов, в частности при совместном применении LGG и Bb12 адгезия нарастала до 39–44%. Это подтверждает наличие бактериального синергизма и оправдывает применение препаратов, содержащих симбионтные штаммы пробиотиков при условии доказанной эффективности, например стабилизация барьерных функций после инвазии *Salmonella dublin* с успехом достигалась при параллельном назначении симбиотика.

Доказана штаммо-специфическая способность *L.Acidophilus*, входящего в состав Примадофилуса Детского, подавлять инвазию *Campylobacter jejuni* к эпителиальным клеткам кишечника человека. *Lactobacillus acidophilus* R0052 уменьшил воздействие *C. jejuni* на клетки T84 на 35-41%. *Lactobacillus acidophilus* R0052 также снизил воздействие изолята *C. jejuni* (штамм 11168) на кишечные клетки 407 на 55%. Ранее было показано, что *L. Rhamnosus* R0011 снижает патогенность *Campylobacter jejuni* в клетках HT-29 (Wine E. Et al., 2009; Alemka et al., 2010).

ВЛИЯНИЕ ПРОБИОТИКОВ НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ

Адгезия пробиотиков к кишечному эпителию и присутствие их в составе биопленки в покрывающем поверхность эпителия слое слизи обеспечивает их взаимодействие с иммунной системой кишечника. Они оказывают влияние на врожденный и адаптивный иммунный ответ на уровне эпи-

теля, дендритных клеток, моноцитов/макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, NK-клеток. Некоторые микробные паттерны, в частности микробные липополисахариды, гликопротеиды и формил-пептиды, которые покрывают мембрану, а также ДНК и РНК, могут улавливаться поверхностными эпителиальными Toll-like рецепторами (TLR) [18]. При взаимодействии TLR с соответствующим структурным паттерном раздается его комплекс с ингибитором (Tollip), и TLR передает стимулирующий импульс на факторы транскрипции, в частности NFκB, вследствие чего последний отсоединяется от ингибитора IκB и транспортируется в ядро клетки. Активация NFκB приводит к экспрессии в ядре клетки генов воспаления и инициации образования провоспалительных цитокинов. Однако микробная ДНК патогенов и комменсалов воспринимается рецепторами по-разному. Олигонуклеотиды, в которых содержатся неметилированные динуклеотиды, что свойственно патогенной и условно-патогенной микробиоте, улавливаются TLR с последующей стимуляцией воспалительного ответа. Эукариотидная ДНК, свойственная облигатным микробам, воспринимается TLR-9 и в присутствии MyD88 не активирует воспалительный ответ, в частности секрецию IL-8 [14]. Пробиотические бактерии могут также препятствовать активации NF-κB, блокируя деградацию его ингибитора IκB.

Пробиотики препятствуют апоптозу путем активации антиапоптотической Akt-протеин-киназы и улучшают тем самым состояние кишечного эпителия, как было показано в эксперименте с назначением *L. Rhamnosus* при цитокин-индуцированном апоптозе [19].

Пробиотические микробы распознаются дендритными клетками, которые регулируют адаптивный Т-клеточный иммунный ответ [20]. Под влиянием этих сигналов при встрече с неизвестным микробом может происходить переключение дифференцировки Th0-лимфоцитов на Th1-путь и стимуляция выработки провоспалительных цитокинов. Это мобилизует противоинфекционную защиту и может способствовать уравниванию Th1/Th2-ответа. Но дендритные клетки кишечника отвечают также

за формирование иммунологической толерантности к собственной кишечной микробиоте и пищевым антигенам: они направляют дифференцировку Th0 в сторону образования Th3 и Tr (регуляторных) клеток с соответствующей выработкой IL-10 и TGF-β. Именно этот механизм обеспечивает толерантность к пищевым антигенам и собственной кишечной микробиоте. Толерогенное действие бифидобактерий младенческих штаммов было продемонстрировано как в экспериментах *in vitro* на культуре кишечного эпителия, так и в клинических исследованиях [21]. Более того, метаболиты комменсалов – КЦЖК (ацетат, бутират) способствуют усилению образования и привлечению в толстую кишку Tr-клеток, усиливая толерогенное действие.

Очевидно, что разные штаммы пробиотиков способны по-разному восприниматься иммунной системой, более того, восприятие каждого из них может быть индивидуальным, поскольку зависит от состояния иммунной системы и собственной микробиоты хозяина. Большинство клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что только определенные пробиотические штаммы лактобацилл (*L. rhamnosus* GG, *L. reuteri*, *L. casei*, но не *L. plantarum*, *L. gasseri*, *L. johnsonii*) и младенческие штаммы бифидобактерий (*B. lactis*, *B. longum*, но не *B. adolescentis*) оказывают стимулирующее воздействие на дендритные клетки кишечника с последующим образованием Tr-клеток и выработкой IL-10, то есть способствуют формированию иммунологической толерантности. Эта селективность объясняется способностью некоторых пробиотических штаммов связывать внутриклеточные молекулы адгезии 3-grabbing non-integrin (DC-SIGN), что облегчает индукцию дендритными клетками образования Tr-клеток [22]. Изменение регулируемого дендритными клетками баланса адаптивного иммунитета под влиянием пробиотиков сопровождается снижением, с одной стороны, провоспалительного ответа (Th1, Th12), с другой – образования Th2 и синтеза IgE [23]. Так, прием *L.rhamnosus* GG в течение 2 недель сопровождался снижением продукции IFN-γ и IL-2, а также IL-4 периферическими Т-лимфоцитами [24].

Примадофилус Детский – ЛАКТОБАЦИЛЛЫ И БИФИДОБАКТЕРИИ ДЛЯ ДЕТЕЙ

- ✓ состав микроорганизмов подобран с учетом состава микрофлоры у детей раннего возраста
- ✓ не содержит лактозу
- ✓ с рождения

СОСТАВ: *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*
В количестве 2×10^9 в суточной дозе

ПРИМЕНЕНИЕ: Детям с рождения до 1 года – по 0,5 чайной ложки (1,5 г), детям от 1 года до 5 лет – по 1 чайной ложке (3,0 г) 1 раз в день во время еды. Порошок развести в кипяченой остуженной воде, грудном молоке или молочной смеси непосредственно перед употреблением.



Primadophilus.ru

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Пробиотики усиливают образование антител (IgG, IgA, IgM) В-лимфоцитами, этот эффект усиливает иммунный ответ пациента на фоне инфекций и после вакцинаций [26].

Иммуномодулирующее действие пробиотиков раскрывает широкие перспективы для их применения в разных клинических ситуациях. Противовоспалительный эффект, оказываемый пробиотиками, может быть не только локальным, но и системным и сопровождается снижением как желудочно-кишечных, так и внекишечных проявлений воспаления [14].

Показания к назначению

Учитывая многообразие механизмов действия пробиотиков, а также многочисленные работы, доказавшие их эффективность в профилактике и лечении различной патологии, показания к их назначению достаточно широки:

- Острые кишечные инфекции легкой и средней степени тяжести, особенно вирусные – профилактика и лечение
- Антибиотикоассоциированная диарея – профилактика
- Профилактика и лечение функциональных расстройств ЖКТ: синдрома раздраженного кишечника и младенческих кишечных колик.
- Профилактика некротизирующего энтероколита у недоношенных детей
- Инфекция *H. pylori* – в качестве адъювантной терапии
- Воспалительные заболевания кишечника: поучит и язвенный колит – для достижения и поддержания ремиссии

Учитывая различия в составе препаратов пробиотиков и строгие требования, которые предъявляются сегодня к ним, можно рекомендовать к применению у детей лишь те штам-

мы, которые доказали свою клиническую эффективность в рандомизированных контролируемых исследованиях.

ВОЗРАСТНОЙ ВЫБОР ПРОБИОТИКА

Следует учитывать возрастные особенности кишечной микрофлоры здорового ребенка и оптимальный выбор в зависимости от цели назначения. Современная линейка пробиотиков Примадофилус предусматривает возможность оптимального выбора штаммов в соответствии с возрастом. В каждом виде Примадофилуса содержатся именно те штаммы лакто- и бифидобактерий, которые соответствуют возрасту пациента. Примадофилус Детский для детей раннего возраста (от 0 до 5 лет) содержит *B. infantis* и *B. longum*, *L. rhamnosus* и *L. acidophilus*. В Примадофилус Джунiori добавлены свойственные для детей более старшего возраста *B. breve*. Примадофилус бифидус для взрослых не содержит младенческих штаммов бифидобактерий, в нем присутствуют *B. longum* и *B. breve*, свойственные взрослым, а также *L. rhamnosus* и *L. acidophilus*. Ни один из видов Примадофилуса не содержит лактозу, что важно для детей с кишечными расстройствами, ввиду возможного развития при патологии кишечника вторичной лактазной недостаточности. Исследования входящих в данный пробиотик штаммов показали его клиническую эффективность и безопасность, поэтому пробиотики Примадофилус могут быть рекомендованы для широкого использования в клинической практике для детей разных возрастных групп.



ЛИТЕРАТУРА

- Lilly DM, Stillwell RH. Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms. *Science*, 1965, 147: 747–8.
- Parker RB. Probiotics, the other half of the antibiotic story. *Animal Nutr Health*, 1974, 29: 4–8.
- FAO/WHO. Working group on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. 2002. <http://ftp.fao.org/esn/food/wgreport2.pdf>.
- Madsen K, Jijon H, Jeung H et al., DNA from probiotic bacteria exerts anti-inflammatory action on epithelial cells by inhibition of NF-κB. *Gastroenterology*, 2002, 122: A-64.
- Probiotic bacteria in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2004, 38: 365–374.
- Cruchet S, Furoes R, Maruy A et al. The use of probiotics in pediatric gastroenterology: A review of literature and recommendations by Latin-American experts. *Pediatr. Drugs*, 2015 Jun, 17(3): 199–216. DOI 10.1007/s40272-015-0124-6.
- Borchers AT et al. Probiotics and immunity. *J. Gastroenterol.*, 2009, 4: 26–46.
- Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systemic review and comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol.*, 2011, 52(2): 238–250.
- Bezkorovainy A. Probiotics: determinants of survival and growth in the gut. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2001, 73(2): 399s–405s.
- General report of the Scientific Committee on Food of European Commission on the revision of essential requirements of infant formulas and follow-up formulas, 2003. <http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/index.en.html>.
- Mercenier A, Pavan S, Pot B. Probiotics as biotherapeutic agents: present knowledge and future prospects. *Curr. Pharm. Des.*, 2003, 9(2): 175–191.
- Borriello SP et al. Safety of probiotics that contain lactobacilli or bifidobacteria. *Clin Infect Dis*, 2003, 36: 775–780.
- Karpa KD. Probiotics for Clostridium difficile diarrhea: putting it into perspective. *Ann Pharmacother.*, 2007, 41: 1284–1287.
- Ng SC, Hart AL, Kamm MA et al. Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2009, 15(2): 301–312.
- Resta-Lenert S, Barrett KE. Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infection. *Gut*, 2003, 52(7): 988–997.
- Spinler JK, Tawelchotipatr M, Rognerud CL et al. Human-derived probiotic Lactobacillus reuteri demonstrate antimicrobial activities targeting diverse enteric bacterial pathogens. *Anaerobe*, 2008, 14: 166–171.
- Juntunen M, Kirjavainen PV, Ouwehand AC, Salminen SJ, Isolauri E. Adherence of probiotic bacteria to human intestinal mucus in healthy infants and during rotavirus infection. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2001, 8(2): 293–6.
- Rakoff-Naboum S, Paglino J, Eslami-Varzanch F et al. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell*, 2004, 118: 229–241.
- Yan F, Polk DB. Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. *J. Biol. Chem.*, 2002, 277: 50959–50965.
- Ouwehand A, Isolauri E, Salminen S. The role of intestinal microflora for development of the immune system in early childhood. *Eur. J. Nutr.*, 2002, 41(1): 132–137.
- Rigny R, Kamm MA, Knight SC et al. Pathogenic bacteria stimulate colonic dendritic cells to produce pro-inflammatory IL-12 while the response to probiotic bacteria is to produce anti-inflammatory IL-10. *Gut*, 2002, 50: A70.
- Smits HH, Engering A, van Der KD et al. Selective probiotic bacteria induce IL-10-producing regulatory T cells in vitro by modulating dendritic cell function through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2005, 115: 1260–1267.
- Houghteling PD, Walker WA. Why is initial bacterial colonization of the intestine important to infants' and children's health. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2015, 60(3): 294–307.
- Braat H, van Den BJ, van Tol E et al. Lactobacillus rhamnosus induces peripheral hyporesponsiveness in stimulated CD4+ T cells via modulation of dendritic cell function. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004, 80: 1618–1625.
- Dalmasso G, Cotrez F, Imbert V et al. Saccharomyces boulardii inhibits inflammatory bowel disease by trapping T cells in mesenteric lymph nodes. *Gastroenterology*, 2006, 131: 1812–1825.
- Fang H, Elina T, Heikki A et al. Modulation of humoral immune response through probiotic intake. *Immunol. Med. Microbiol.*, 2000, 29: 47–52.
- Ouwehand A, Isolauri E, Salminen S. The role of the intestinal microflora for the development of the immune system in early childhood. *Eur. J. Nutr.*, 2002, 41(1): 132–137.
- Savino F, Cordisco L, Tarasco V et al. Lactobacillus reuteri DSM 17938 in infantile colic: a randomized double-blind, placebo controlled trial. *Pediatrics*, 2010, 126: 526–533.
- Topping DL, Clifton PM. Short-chain fatty acids and human colonic function. *Physiol. Rev.*, 2001, 81: 1031–1064.

Л.Я. КЛИМОВ¹, к.м.н., Л.М. АБРАМСКАЯ¹, М.В. СТОЯН^{1,2}, к.м.н., В.А. КУРЬЯНИНОВА^{1,2}, к.м.н., С.В. ДОЛБНЯ¹, к.м.н., А.Н. КАСЬЯНОВА¹, Р.А. АТАНЕСЯН¹, к.м.н., Е.С. ГЕРАСИМЕНКО¹, А.В. ЯГУПОВА¹, Д.В. БОБРЫШЕВ¹, к.м.н.

¹ Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России

² Городская детская клиническая больница им. Г.К. Филиппского, Ставрополь

ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ НАРУШЕНИЯ МИНЕРАЛИЗАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ

У ДЕТЕЙ С ЦЕЛИАКИЕЙ

В обзоре представлены сведения о патофизиологических механизмах, лежащих в основе нарушения процессов минерализации костной ткани у пациентов с целиакией. Акцентировано внимание на роли витамина D и его активного метаболита кальцитриола, а также паратгормона в регуляции фосфорно-кальциевого обмена, которая осуществляется в органах-мишенях – тонком кишечнике, почках, костной ткани. Атрофия слизистой кишечника при целиакии сопровождается не только мальабсорбцией кальция, но и усилением резорбции костной ткани вследствие повышенной концентрации ПТГ. По данным различных исследований, на фоне формирующегося при целиакии остеопороза риск переломов костей у пациентов существенно повышается. Строгое соблюдение безглютеновой диеты позволяет нормализовать как абсорбцию кальция, так и нарушенные в остром периоде гормональные механизмы ремоделирования костной ткани и способно снизить риски остеопороза и патологических переломов у пациентов с целиакией.

Ключевые слова: костная ткань, нарушения минерализации, витамин D, кальцитриол, целиакия.

L.YA. KLIMOV¹, L.M. ABRAMSKAYA¹, M.V. STOYAN^{1,2}, V.A. KURYANINOVA^{1,2}, S.V. DOLBANYA¹, A.N. KASYANOVA¹, R.A. ATANESYAN¹, E.S. GERASIMENKO¹, A.V. YAGUPOVA¹, D.V. BOBRYSHYEV¹

¹ Stavropol State Medical University,

² Children Clinical Hospital by named G.K. Philippsky, Stavropol, Russian Federation.

HORMONAL-METABOLIC PATTERNS DISORDERS OF BONE TISSUE MINERALIZATION IN CHILDREN WITH CELIAC DISEASE

The review presents information about the pathophysiological mechanisms underlying disorders of the processes of mineralization of bone tissue in patients with celiac disease. The attention is focused on the role of vitamin D and its active metabolite calcitriol, and also parathyroid hormone in regulating calcium-phosphorus metabolism, which is carried out in target organs – small intestine, kidney, bone tissue. Atrophy of the intestinal mucosa in celiac disease is accompanied not only by malabsorption of calcium, and increased resorption of bone due to increased concentration of PTG. According to various studies on the background of developing the osteoporosis in celiac disease, the risk of bone fractures is significantly increased in patients. Strict adherence to a gluten-free diet allows to normalize both the absorption of calcium, and impaired hormonal mechanisms in bone remodeling in the acute phase, and can reduce the risks of osteoporosis and pathological fractures in patients with celiac disease.

Keywords: bone tissue, disorders of mineralization, vitamin D, calcitriol, celiac disease.

Костная ткань на протяжении большей части жизни, и в особенности в детском возрасте, характеризуется высокой метаболической активностью. Тесно взаимосвязанные процессы остеосинтеза и резорбции начинаются еще внутриутробно и представляют собой непрерывную регенерацию костной ткани. Процесс ремоделирования в значительной степени детерминирован генетически, при этом он имеет сложный и многоуровневый механизм нейрогуморальной регуляции [1, 2].

Основным минералом зрелой кости является кристаллическая комплексная соль фосфата и гидрата кальция – гидроксипатит, а полноценная минерализация кости определяется обеспеченностью организма кальцием, 98–99% от общего количества которого в организме находится в костной ткани [3, 4].

Минеральная плотность костной ткани (МПКТ) – один из важнейших факторов, определяющих ее проч-

ность, измеряется несколькими абсолютными показателями: BMC – содержание минерала в кости (г), BMD – содержание минерала на 1 см² сканируемой поверхности (г/см²) [5]. В детском и подростковом возрасте накапливается, по разным данным, от 80 до 100% генетически детерминированной (пиковой) костной массы – максимальной МПКТ, определяющей прочность кости на протяжении всей жизни человека [6, 7]. В последние годы широкое распространение получила гипотеза, согласно которой остеопенический синдром у детей и подростков является одной из причин роста заболеваемости остеопорозом у взрослых [1, 8].

Системные гормональные воздействия направлены на поддержание гомеостаза остеотропных минералов и их резервирование, что является важной функцией костной ткани. Основными регуляторами фосфатно-кальциевого обмена являются паратиреоидный гормон (ПТГ), кальцитонин и активная форма витамина D (кальцитри-

ол). Они имеют общие органы-мишени – почки, кость, тонкий кишечник (рис. 1) [8].

ПТГ вырабатывается паращитовидными железами, его биологические эффекты направлены на повышение уровня кальция в крови за счет усиления резорбции костной ткани путем активации остеокластов, замедления экскреции кальция с мочой и увеличения его всасывания в тонком кишечнике. Кальцитонин секретируется С-клетками щитовидной железы и является антагонистом ПТГ, усиливая минерализацию костной ткани. Витамин D может поступать в организм человека с пищей или образовываться в коже под действием солнечного излучения. Пищевых источников витамина D мало, в основном это жирная рыба (дикий лосось, макрель, угорь, хамса, сардины, рыба-меч, тунец), в меньшей степени яичный желток и некоторые грибы [10]. Молекулы витамина D, поступающие с пищей, всасываются в двенадцатиперстной кишке, используя те же абсорбционные механизмы, что и другие жирорастворимые вещества (желчь, панкреатическую липазу и мицеллообразование) [11].

Статус витамина D зависит не только от поступления с пищей, но также от интенсивности и продолжительности воздействия ультрафиолетовых лучей. Кожа человека может вырабатывать витамин D, превращая находящийся в ней природный 7-дегидрохолестерин в витамин D₃. Эндогенный биосинтез холекальциферола зависит от пигментации кожи, использования солнцезащитного крема, типа одежды, сезона года и географической широты [12].

В зависимости от потребности организма гормональная система активных метаболитов витамина D может стимулировать как синтез, так и резорбцию костной ткани. Попадая в кровь, холекальциферол связывается со специфическим витамин-D-связывающим белком, осуществляющим его транспортировку в печень, где происходит гидроксилирование с образованием кальцидиола (25(OH)D). Кальцидиол циркулирует в крови в комплексе с витамин-D-связывающим белком и является лабораторным маркером D-витаминного статуса организма [13, 14].

Витамин-D-связывающий белок переносит кальцидиол в почки, где в зависимости от потребности организма дальнейший метаболизм происходит двумя путями. В условиях дефицита кальция и фосфора кальцидиол гидроксилируется с образованием кальцитриола (1,25(OH)₂D), основной эффект которого направлен на повышение сывороточной концентрации кальция путем усиления его абсорбции из кишечника, реабсорбции в почках и резорбции кальция из костной ткани. Регуляция синтеза кальцитриола в почках является непосредственной функцией ПТГ, на концентрацию которого в

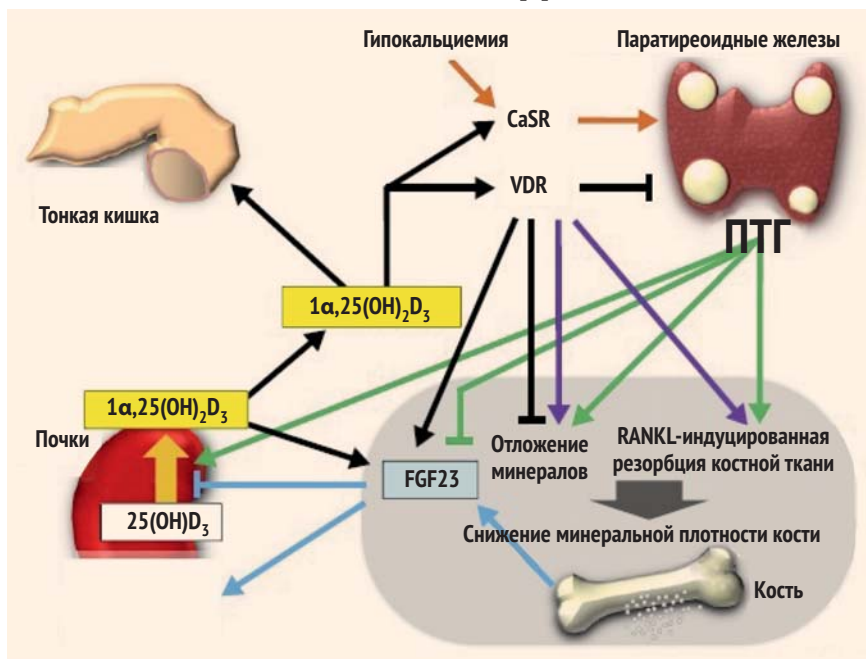
крови по механизму обратной связи оказывают влияние как уровень активного метаболита витамина D так и концентрация кальция и фосфора в плазме крови (рис. 2).

Кроме того, синтез 1,25(OH)₂D активируют половые гормоны (эстрогены и андрогены), кальцитонин, пролактин, гормон роста и другие, а ингибиторами этого процесса являются кальцидиол, глюкокортикостероидные гормоны и др. [15]. При нормальной или повышенной концентрации кальция и фосфора в сыворотке крови в почках образуется альтернативный метаболит кальцидиола – 24,25(OH)₂D [10, 13, 16].

Рецепторы к витамину D (VDR) определены более чем в 40 тканях-мишенях. За счет рецепторного влияния витамин D оказывает воздействие на биологические реакции организма через транскрипцию генов (геномный механизм) и быстрые реакции внегеномного уровня. После взаимодействия кальцитриола с VDR последний изменяет свою конфигурацию, проходит через цитоплазматическую мембрану, избирательно связывается с регуляторными областями соответствующих генов, результатом чего является их экспрессия с последующим синтезом специфических белков (кальций-связывающий белок, остеокальцин и др.). Внегеномное действие опосредуется синтезом вторичных мессенджеров (цАМФ, инозитолтрифосфат, арахидоновая кислота) [15].

Наибольшее количество VDR в кишечнике расположено в двенадцатиперстной кишке, здесь же определяется самый активный транспорт кальция. Кальцитриол содействует дифференциации незрелых энтероцитов в криптах и в основании ворсинок. В процессе миграции к вершине ворсинок эти клетки становятся зрелыми эпителиоцитами, способными к выполнению витамин-D-регулируемой функции – поглощению кальция. Пока-

Рисунок 1. Роль активного метаболита витамина D кальцитриола и паратгормона в регуляции кальциевого гомеостаза [9]



зано, что активность кишечной абсорбции кальция коррелирует с сывороточным уровнем кальцитриола и содержанием кальций-связывающего белка кальбиндина D9K, концентрация которого максимальна в двенадцатиперстной кишке по сравнению с другими отделами тонкой кишки [17].

Кальцитриол – единственный гормон, под влиянием которого кальций всасывается против концентрационного градиента, существующего на мембранах клеток в верхних отделах тонкой кишки (рис. 3). Трансэпителиальный транспорт кальция является сложным, многостадийным процессом. Проникновение кальция в энтероцит происходит через кальций-селективные ионные каналы TRPV5 и TRPV6 [8, 16]. Поступление кальция в клетку происходит посредством кальций-связывающих белков кальбиндина D9K и кальбиндина D28K, которые обеспечивают стабильный уровень кальция внутри клетки [18, 19]. Синтез энтероцитами этих важнейших для поддержания кальциевого гомеостаза протеинов индуцирует кальцитриол. Обратный процесс – выделение кальция из клетки, происходит против сильного электрохимического градиента при помощи белков NCXs и PMCAs [13].

Кальцитриол влияет на важнейшие звенья трансэпителиального транспорта кальция: PMCAs, кальбиндины D9K и D28K, TRPV5, TRPV6. Уровень экспрессии этих протеинов снижается при дефиците витамина D [11]. При этом даже минимальная доза $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ является мощным активатором кальбиндина D9K и TRPV5 в кишечнике [7, 20]. При отсутствии витамина D способно абсорбироваться лишь 10–15% кальция, поступающего с пищей, в то время как нормальная обеспеченность витамином D усиливает всасывание кальция до 30–40% [11, 14].

На клеточные системы, обеспечивающие костное ремоделирование, помимо кальций-регулирующих, оказывают влияние и другие гормоны эндокринной системы. Гуморальный сигналинг процессов костно-хрящевого роста, репарации и минерализации реализуется через основные – гормон роста, половые и так называемые перmissive гормоны – тиреоидные, кортикостероиды, инсулин [4, 16].

Основным гормоном, влияющим на длину тела человека, считается соматотропный гормон (СТГ) [4]. Эффект СТГ на увеличение скорости роста ребенка опосредован инсулиноподобным фактором роста-1 (ИФР-1) – важнейшим метаболитом, который образуется преимущественно в печени, а также в других тканях, включая скелетные мышцы. ИФР-1 осуществляет индукцию пролиферации и дифференциации хондроцитов и остеобластов, а также увеличивает синтез коллагена I типа и остеокальцина [1, 4]. Соматотропная недостаточность у детей сопровождается изменениями в фосфорном гомеостазе в виде гипофосфатемии и дисбалансом процессов костного ремоделирования с преобладанием подавления остеосинтеза и активизации костной резорбции [4].

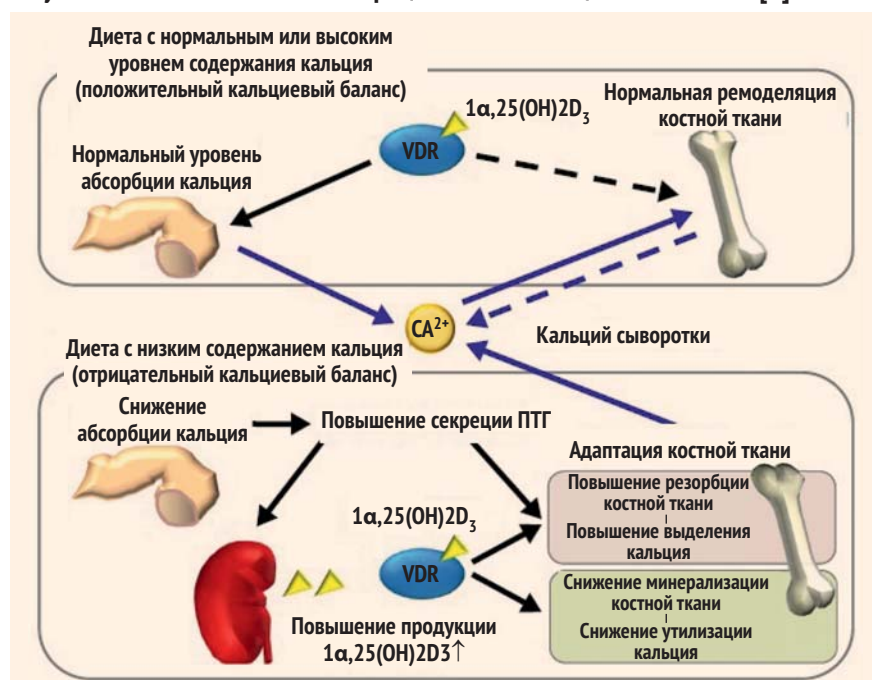
Объем костной ткани генетически детерминирован, но различные внешние факторы, например недостаточное поступление белка, остеотропных микроэлементов и витамина D, несомненно, оказывают негативное влияние на ее качество [4].

Синдром нарушенного кишечного всасывания, в патогенезе которого неизбежно присутствуют нарушения кальциевого гомеостаза и метаболизма костной ткани, является предметом пристального изучения не только гастроэнтерологов, но и эндокринологов.

В этиологической структуре синдрома мальабсорбции первое место занимает целиакия, частота которой в Европе составляет 1:184 – 1:250 детей, при соотношении явных и скрытых форм 1:6 [21, 22, 23]. В России, несмотря на отсутствие популяционных исследований, эта патология также не является редкой.

Целиакия – иммуноопосредованное, генетически детерминированное системное заболевание, обусловленное употреблением глютена и/или соответствующих проламинов, с развитием атрофии слизистой оболочки тонкого кишечника и связанного с ней синдрома мальабсорбции [24]. В ряде случаев участок поражения занимает площадь до 70% слизистой оболочки тонкой кишки. Более чем у 2/3 больных наблюдается полная атрофия ворсинок, у остальных отмечается разная степень субатрофии. В результате обширного поражения тонкого кишечника при целиакии развиваются патологические

Рисунок 2. Влияние кальцитриола на всасывание и экскрецию кальция в условиях положительного и отрицательного кальциевого баланса [9]



процессы во многих органах и системах, происходит нарушение практически всех видов обмена веществ, что приводит к глубоким гормонально-метаболическим сдвигам в организме, формированию острой и хронической белково-энергетической недостаточности и задержке физического развития [21, 25–29].

Многочисленными исследованиями показана взаимосвязь между задержкой роста и нарушением минерализации скелета при различных заболеваниях. Ведущей причиной, объясняющей генез низкорослости у больных с целиакией, считается снижение чувствительности рецепторов к СТГ [30]. Однозначного мнения о частоте соматотропной недостаточности (СТН) у детей в остром периоде целиакии до настоящего времени нет. По данным некоторых авторов, дефицит СТГ выявлен у 20% больных с целиакией, наблюдавшихся по поводу задержки роста в периоде клинической ремиссии [31]. В то же время крупное исследование детей с низкорослостью позволило подтвердить ассоциацию целиакии с СТН лишь в 0,23% случаев [32].

В ряде исследований показано, что у пациентов с целиакией (детей и взрослых) снижена продукция ИФР-1, реализующего ростостимулирующий эффект СТГ [22, 33, 34]. Параллельно ИФР-1 может активировать устойчивое увеличение массы и функции кишечного эпителия у пациентов с синдромом мальабсорбции или стимулировать заживление слизистой оболочки при ее повреждениях у больных с воспалительными заболеваниями кишечника [35, 36]. В нескольких исследованиях с моделью кишечного повреждения было достоверно доказано, что непосредственной точкой приложения ИФР-1 являются энтероциты [35, 37]. Он же запускает каскад биохимических процессов регенерации слизистой оболочки и восстанавливает функциональную активность кишечника, поэтому ряд авторов считает, что уровень циркулирующего ИФР-1 прямо пропорционален регенеративному резерву организма [35, 36]. Однако к настоящему времени нет общепризнанных данных о том, при каком уровне ИФР-1 в сыворотке крови обеспечивается нормальный рост и регенерация кишечного эпителия [34, 38].

В генезе расстройств фосфорно-кальциевого метаболизма и остеопороза установлена важная роль нарушенного всасывания кальция в кишечнике вследствие атрофии слизистой оболочки, поврежденной глютенном. Отмечено, что всасывание кальция у пациентов с целиакией, не получающих лечение, на 45% меньше, чем у здоровых [11]. Анализ биоптатов тонкой кишки показал, что при целиакии рецепторы витамина D в изобилии обнаружены в криптах сли-

зистой оболочки двенадцатиперстной кишки, а уровень кальций-связывающего белка кальбиндина D9k у пациентов с целиакией даже при нормальной морфологии ворсинок уменьшен приблизительно на 75% [11, 17]. Таким образом, мальабсорбция кальция у таких больных является результатом потери витамин-D-зависимых белков, участвующих в активном поглощении этого макроэлемента. Учитывая развитие при целиакии тотальной или субтотальной атрофии ворсинок и потерю наиболее дифференцированных энтероцитов, установлена тесная взаимосвязь между тяжестью гистологических изменений слизистой оболочки тонкого кишечника и степенью нарушения всасывания кальция, а также содержанием минерала в кости у больных детей (табл.) [39, 40].

Мальабсорбция кальция в кишечнике и повышенная потеря этого макроэлемента с калом различной степени выраженности, возникающая у больных целиакией, приводит к гипокальциемии и, следовательно, развитию вторичного гиперпаратиреоза. В исследовании Zanchi и соавт. [41] концентрация в сыворотке ПТГ у детей с целиакией была выше, чем в контрольной группе. В этом случае речь не всегда идет об истинном гиперпаратиреозе, так как уровень ПТГ у пациентов с целиакией может быть в среднем выше, чем у здоровых, но при этом не выходить за пределы нормы. Истинный гиперпаратиреоз определялся у 54% больных детей, и только у 10% обследуемых в контрольной группе [41]. Таким образом, снижение костной минерализации у больных с целиакией обусловлено, с одной стороны, уменьшенным всасыванием кальция и витамина D в атрофированном тонком кишечнике, а с другой – усилением резорбции костной ткани вследствие повышенной концентрации ПТГ.

Рисунок 3. Роль витамина D в активном и пассивном транспорте фосфатов и кальция в тонкой кишке [9]

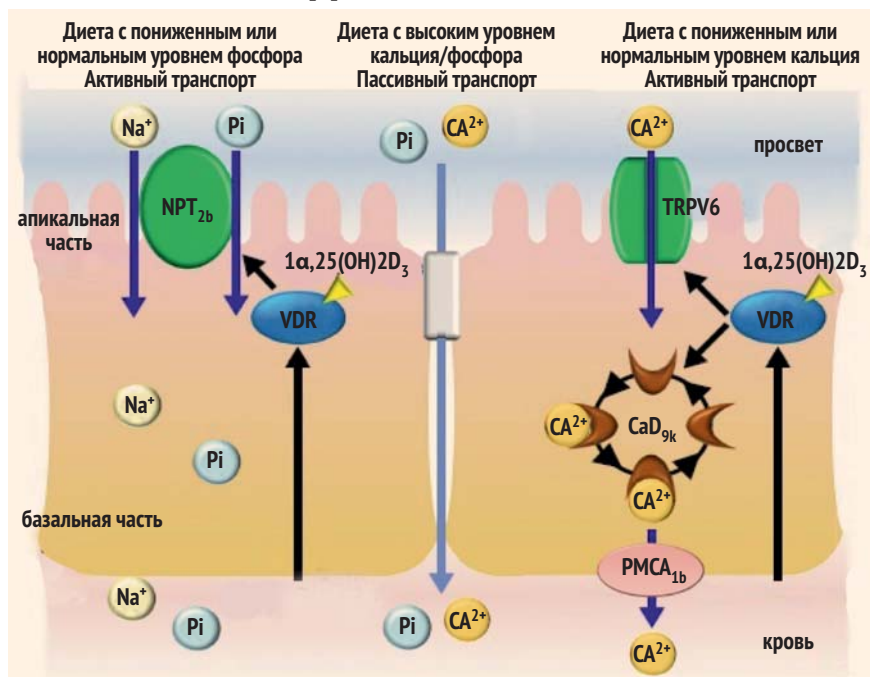


Таблица. Риск переломов у пациентов с целиакией [45–50]

№ п/п	Авторы, год публикации	Страна	Сравниваемые группы	Отношение шансов
1	Olmos M. et al., 2008	Латинская Америка	20 955 пациентов с целиакией, 96 777 – группа контроля	ОР = 1,43 (1,15–1,78)
2	Moreno M.L. et al., 2004	Аргентина	148 пациентов с целиакией, 296 – группа контроля	общая группа ОР = 3,6 (1,7–7,5), типичная целиакия ОР = 5,2 (2,8–9,8), атипичная целиакия ОР = 1,7 (0,7–4,4)
3	West J. et al., 2003	Великобритания	4 732 – больные целиакией, 23 620 – контрольная группа	любой перелом ОР = 1,3 (1,16–1,46), переломы бедра ОР = 1,9 (1,2–3,02), переломы костей предплечья ОР = 1,77 (1,35–2,34)
4	Ludvigsson J.F. et al., 2007	Швеция	14 187 пациентов с целиакией, 68 952 – группа контроля	любой перелом ОР = 1,4 (1,3–1,5), у детей ОР = 1,1 (1,0–1,2), переломы бедра ОР = 2,1 (1,8–2,4), у детей ОР = 2,6 (1,1–6,2)
5	Vestergaard P., Mosekilde L., 2002	Дания	1 021 пациент с целиакией, 3 063 – контрольная группа	ОР = 0,94 (0,71–1,24)
6	Jafri M.R., 2008	США	83 пациента с целиакией, 166 – группа контроля	до верификации целиакии ОР = 2,0 (1,0–3,9), после установления диагноза ОР = 2,5 (1,1–5,6)

ПТГ стимулирует образование кальцитриола в почках, при этом уровень кальцитриола в сыворотке может снижаться, в результате чего у больных с целиакией развивается повышенная потребность в витамине D, что, наряду с мальабсорбцией, приводит к его недостаточности и дефициту [42]. В остром периоде заболевания дефицит витамина D (менее 20 нг/мл) выявлен у 21% детей, из них тяжелый дефицит (менее 10 нг/мл) – у 3%, недостаточность (20–29 нг/мл) обнаружена у 24% пациентов [43].

Основной эффект кальцитриола направлен на повышение сывороточной концентрации кальция, в том числе путем стимуляции остеокластов и мобилизации его из депо, следовательно, в остром периоде целиакии процесс резорбции костной ткани преобладает над остеосинтезом [44]. Закономерным итогом развивающихся в патогенезе целиакии нутритивных нарушений и гормональных дисбалансов является снижение минерализации и прочности костей, что может привести к спонтанным переломам [3, 22, 40].

Анализ взаимосвязи между антропометрическими показателями и костным возрастом детей с целиакией подчеркивает существующую прямую корреляцию между нарушением скорости роста и задержкой созревания костного скелета [51, 52]. Замедление темпов линейного роста закономерно приводит к снижению МПКТ [52]. По данным R. Neuman и соавт., задержка костного возраста и снижение минерализации костной ткани формируются у 59% пациентов [51].

Дети с целиакией относятся к группе риска по снижению минеральной плотности костной ткани, это характерно также для атипичных, бессимптомных форм заболевания и при отсутствии адекватной терапии. Более того, пациенты с бессимптомными и атипичными формами могут иметь значительно более низкую МПКТ, чем больные с манифестной клинической картиной [53].

Единственным на сегодняшний день методом терапии целиакии с доказанной эффективностью является пожизненное соблюдение строгой безглютеновой диеты (БГД) [21, 22, 33, 53]. До настоящего времени существуют противоречивые взгляды на то, являются ли костные изменения при целиакии обратимыми только на фоне соблюдения БГД. С одной стороны, у пациентов с выраженной атрофией ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки, несмотря на соблюдение БГД и при отсутствии симптомов, имеется высокий риск остеопороза [53]. В ряде других исследований показано, что у детей с целиакией на фоне длительной БГД сохраняются физиологические закономерности накопления минерала и процессов ремоделирования в костях скелета [40, 44], но у пациентов, соблюдающих диету менее 12 месяцев, минеральная плотность костной ткани (МПКТ) значительно ниже, чем у тех, кто находится на БГД более 24 месяцев [2]. Исследование уровня 25(ОН) D в сыворотке крови указывает на улучшение параметров у пациентов, находящихся на строгой БГД, по сравнению с детьми, обследованными в остром периоде [25]. В работе C. Zanchi и соавт. сывороточная концентрация ПТГ нормализуется после шести месяцев соблюдения БГД [41].

Дети, строго соблюдающие БГД, как правило, не имеют нарушений МПКТ, в то время как поздняя постановка диагноза и погрешности диеты приводят к ее снижению [40, 53–55]. Показано, что 93% больных, которые начали лечение в возрасте до 4 лет, достигают нормальных значений BMD в позвоночнике по сравнению с 50% тех, кто на момент постановки диагноза и начала соблюдения БГД были старше 4 лет. Таким образом, при относительно кратковременном воздействии глютена у пациентов с типичной формой целиакии костные изменения, скорее всего, нормализуются в результате оптимального восстановления поврежденной слизистой оболочки кишечника, и существует возможность достижения оптимальной МПКТ [2, 53].

Таким образом, целиакия – заболевание с несколькими тесно взаимосвязанными патогенетическими механизмами нарушения костной минерализации, возникающими как за счет мальабсорбции кальция и витамина D, так и вследствие гормональной стимуляции функции остеокластов и прогрессирующей остеомалации [54, 56]. Если у здоровых детей организм адаптируется к дефициту кальция и вита-

мина D путем увеличения их кишечного всасывания, то у больных с целиакией эта компенсаторная возможность существенно ограничена. Снижение МПКТ у детей с целиакией – одно из тех осложнений, которые потенциально влияют на качество и продолжительность жизни пациентов, и только пожизненный комплаенс БГД способен снизить риски остеопороза и патологических переломов.



ЛИТЕРАТУРА

- Пинелис В.Г., Тихомиров Е.Е., Щеплягина Л.А. и др. Молекулярные и генетические механизмы формирования остеопороза у детей. *Росс. педиатр. журн.*, 2005, 3: 37-51.
- Larussa T, Suraci E, Nazzionale I et al. Bone mineralization in celiac disease. *Gastroenterol Res Pract*, 2012, 2012: 198025.
- Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
- Храмцова С.Н., Щеплягина Л.А. Гормональная регуляция костной минерализации. *Росс. педиатр. журн.*, 2006, 1: 37-39.
- Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю., Круглова И.В. Возрастные особенности минерализации костной ткани у детей. *Росс. педиатр. журн.*, 2002, 6: 37-39.
- Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S. Osteoporosis in children and adolescents: diagnosis, risk factors, and prevention. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2001, 14(7): 833-859.
- Yoshizawa T, Handa Y, Uematsu Y et al. Mice lacking the vitamin D receptor exhibit impaired bone formation, uterine hypoplasia and growth retardation after weaning. *Nat Genet*, 1997, 16(4): 391-396.
- Мальцев С.В., Архипова Н.Н., Шакирова Э.М. Витамин D, кальций и фосфаты у здоровых детей и при патологии. Казань, 2012.
- Suda T, Masuyama R, Bouillon R et al. Physiological functions of vitamin D: what we have learned from global and conditional VDR knockout mouse studies. *Curr Opin Pharmacol*, 2015, 22: 87-99.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*, 2007, 357(3): 266-281.
- Malterre T. Digestive and nutritional considerations in celiac disease: could supplementation help? *Altern Med Rev*, 2009, 14(3): 247-257.
- Braegger C, Campoy C, Colomb V et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013, 56(6): 692-701.
- Захарова И.Н., Коровина Н.А., Боровик Т.Э. и др. Рахит и гиповитаминоз D – новый взгляд на давно существующую проблему. М.: ПМАПО, 2010.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(7): 1911-1930.
- Семин С.Г., Волкова Л.В., Моисеев А.Б. и др. Перспективы изучения биологической роли витамина D. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*, 2012, 91(2): 122-131.
- Николаев А.С., Мазурина Е.М., Кузнецова Г.В. и др. Физиологическое и патофизиологическое значение метаболизма кальция в детском возрасте. *Вопр. практ. педиатр.*, 2006, 1(2): 57-65.
- Colston KW, Mackay AG, Finlayson C et al. Localisation of vitamin D receptor in normal human duodenum and in patients with coeliac disease. *Gut*, 1994, 35 (9): 1219-1225.
- Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ. Calcium absorption across epithelia. *Physiol Rev*, 2005, 85(1): 373-422.
- Rachez C, Freedman LP. Mechanisms of gene regulation by vitamin D (3) receptor: a network of coactivator interactions. *Gene*, 2000, 241(1-2): 9-21.
- Dardenne O, Prud'homme J, Arabian A et al. Targeted inactivation of the 25-hydroxyvitamin D(3)-1(alpha)-hydroxylase gene (CYP27B1) creates an animal model of pseudovitamin D-deficiency rickets. *Endocrinology*, 2001, 142(7): 3135-3141.
- Ревнова М.О. Целиакия у детей: клинические проявления, диагностика, эффективность безглютеновой диеты: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. СПб., 2005.
- Целиакия у детей. Под ред. С.В. Бельмера, М.О. Ревновой. М.: ИД «Медпрактика-М», 2013.
- Catassi C, Gatti S, Fasano A. The new epidemiology of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014, 59: 7-9.
- Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. *Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.)*, 2016, 1: 6-19.
- Климов Л.Я., Стоян М.В., Курьянинова В.А. и др. Антропометрические показатели детей в периоде клинической манифестации целиакии. *Экспер. и клин. гастроэнтерол.*, 2013, 1: 55-59.
- Стоян М.В. Клинико-анамнестическая и антропометрическая характеристика детей в активном периоде целиакии: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Ставрополь, 2015.
- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012, 54(1): 136-160.
- Jankowiak C, Ludwig D. Frequent causes of diarrhea: celiac disease and lactose intolerance. *Med Klin (Munich)*, 2008, 103(6): 413-422.
- Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Int Rev Immunol*, 2011, 30(4): 219-231.
- Jansson UH, Kristiansson B, Albertsson-Wikland K et al. Short-term gluten challenge in children with coeliac disease does not impair spontaneous growth hormone secretion. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2003, 16(5): 771-778.
- Bozzola M, Giovenale D, Bozzola E et al. Growth hormone deficiency and coeliac disease: an unusual association? *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005, 62(3): 372-375.
- Giovenale D, Meazza C, Cardinale GM et al. The prevalence of growth hormone deficiency and celiac disease in short children. *Clin Med Res*, 2006, 4(3): 180-183.
- Курьянинова В.А. Клинические особенности и физическое развитие детей с целиакией, находящихся на безглютеновой диете: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва, 2014.
- Stratikopoulos E, Szabolcs M, Dragatsis I et al. The hormonal action of IGF-1 in postnatal mouse growth. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(49): 19378-19383.
- Goldstein N, Dulai M. Contemporary morphologic definition of backwash ileitis in ulcerative colitis and features that distinguish it from Crohn disease. *Am J Clin Pathol*, 2006, 126(3): 365-376.
- Theiss AL, Fruchtman S, Lund PK. Growth factors in inflammatory bowel disease: the actions and interactions of growth hormone and insulin-like growth factor-I. *Inflamm Bowel Dis*, 2004, 10(6): 871-880.
- Elis S, Courtland HW, Wu Y et al. Elevated serum levels of IGF-1 are sufficient to establish normal body size and skeletal properties even in the absence of tissue IGF-1. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(6): 1257-1266.
- Frasca F, Pandini G, Sciacca L et al. The role of insulin receptors and IGF-I receptors in cancer and other diseases. *Arch Physiol Biochem*, 2008, 114(1): 23-37.
- Банина Т.В., Хаустова Г.Г., Щеплягина Л.А. и др. Костная минеральная плотность у больных целиакией. *Росс. педиатр. журн.*, 2007, 2: 54-55.
- Щеплягина Л.А., Банина Т.В., Мухина Ю.Г. и др. Костная минеральная плотность у детей с целиакией. *Вопр. практ. Педиатрии*, 2008, 3(2): 22-26.
- Zanchi C, Di Leo G, Ronfani L et al. Bone metabolism in celiac disease. *J Pediatr*, 2008, 153(2): 262-265.
- Selby PL, Davies M, Adams JE et al. Bone loss in celiac disease is related to secondary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*, 1999, 14(4): 652-657.
- Климов Л.Я., Абрамская Л.М., Стоян М.В. и др. Показатели обеспеченности витамином D детей и подростков с целиакией. *Вопр. дет. диетол.*, 2016, 14(3): 42-43.
- Mora S. Celiac disease: a bone perspective. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2003, 37(4): 409-411.
- Olmos M, Antelo M, Vazquez H et al. Systematic review and meta-analysis of observational studies on the prevalence of fractures in coeliac disease. *Dig Liver Dis*, 2008, 40(1): 46-53.
- Moreno ML, Vazquez H, Mazure R et al. Stratification of bone fracture risk in patients with celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004, 2(2): 127-134.
- West J, Logan RF, Card TR et al. Fracture risk in people with celiac disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*, 2003, 125(2): 429-436.
- Ludvigsson JF, Michaelsson K, Ekblom A et al. Celiac disease and the risk of fractures – a general population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 25(3): 273-285.
- Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk in patients with celiac disease, Crohn's disease, and ulcerative colitis: a nationwide follow-up study of 16416 patients in Denmark. *Am J Epidemiol*, 2002, 156(1): 1-10.
- Jafri MR, Nordstrom CW, Murray JA et al. Long-term fracture risk in patients with celiac disease: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Dig Dis Sci*, 2008, 53(4): 964-971.
- Heyman R, Guggenbuhl P, Corbel A et al. Effect of a gluten-free diet on bone mineral density in children with celiac disease. *Gastroenterol Clin Biol*, 2009, 33(2): 109-114.
- Jatla M, Zemel BS, Bierly P et al. Bone mineral content deficits of the spine and whole body in children at time of diagnosis with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2009, 48(2): 175-180.
- Krupa-Kozak U. Pathologic bone alterations in celiac disease: etiology, epidemiology, and treatment. *Nutrition*, 2014, 30(1): 16-24.
- Звягин А.А., Бавыкина И.А., Почивалов А.В. и др. Состояние минеральной плотности костной ткани у здоровых детей и больных на безглютеновой диете. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*, 2015, 94(4): 141-145.
- Бавыкина И.А. Нутритивный статус и оптимизация диетотерапии у детей с непереносимостью глютена: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Воронеж, 2016.
- Mora S, Barera G. Bone mass and bone metabolism in pediatric gastrointestinal disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2004, 39(2): 129-140.

КАРЛОС ЛИФШИЦ¹, доктор медицины, И.Н. ЗАХАРОВА², д.м.н., профессор, Ю.А. ДМИТРИЕВА², к.м.н.¹ Больница Italiano, Буэнос-Айрес, Аргентина² Российская медицинская академия последилового образования, Москва

ВЛИЯНИЕ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОМА В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ

НА ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА

Кишечный микробиом играет существенную роль в регуляции моторики кишечника, оказывает определенное влияние на функционирование иммунной системы, течение метаболических процессов, а также формирование некоторых аспектов поведения. Имеются данные о том, что материнская микрофлора способна оказывать влияние на плод путем транслокации бактерий или бактериальных частиц через плацентарный барьер, хотя, безусловно, основная колонизация кишечника младенца происходит в процессе естественных родов под воздействием вагинальной и кишечной флоры матери. У детей, рожденных путем операции кесарева сечения, нормальный процесс колонизации кишечника нарушается, что может определять более высокий риск развития у них в дальнейшем некоторых иммуноопосредованных заболеваний, а также сахарного диабета 1-го типа и ожирения. Изменения в составе фекальной микрофлоры, которые принято называть дисбиозом, часто пытаются корректировать применением пробиотиков. В дополнение к хорошо известным эффектам пробиотиков в лечении острой диареи у детей данные препараты в настоящее время все чаще используются для профилактики некротизирующего энтероколита новорожденных, несмотря на то что доказательств эффективности их рутинного применения недостаточно. Ряд исследований продемонстрировали, что некоторые пробиотики могут быть эффективными в профилактике атопических заболеваний, предотвращении и лечении антибиотик-ассоциированной диареи, сокращении частоты и тяжести некротизирующего энтероколита, купировании младенческих колик и терапии запоров. Учитывая роль микробиоты в развитии ожирения, некоторые пробиотики были использованы и показали свою эффективность в снижении веса. Относительно недавно начали применять трансплантацию фекальной микрофлоры для лечения *Clostridium difficile*-инфекции и воспалительных заболеваний кишечника. В настоящем обзоре обсуждаются актуальные данные о кишечной микробиоте, ее становлении, функциях, нарушениях состава и возможных способах их коррекции.

Ключевые слова: микробиота кишечника, колонизация кишечника, пробиотики, трансплантация фекальной микробиоты.

CARLOS LIFSHITZ¹, MD, I.N. ZAKHAROVA², MD, Prof., Y.A. DMITRIEVA², PhD in medicine¹ Italiano Hospital, Buenos-Aires, Argentina² Russian Medical Post-Graduate Academy, Moscow

EFFECT OF INTESTINAL MICROBIOME IN NORM AND PATHOLOGY ON HUMAN HEALTH

The intestinal microbiome plays a significant role in the regulation of peristalsis, exerts some influence on the functioning of the immune system, course of metabolic processes and formation of some aspects of behavior. There is evidence that maternal microflora can exert an influence on the fetus by translocation of bacteria or bacterial particles through the placental barrier, although, of course, the main colonization of the intestine of the infant occurs in the process of natural childbirth under the influence of the vaginal and intestinal flora of the mother. In children born by cesarean section the normal colonization of the gut is disturbed, which can determine a higher risk of developing in the future of some immune-mediated diseases, Type 1 diabetes mellitus and obesity. Medical men often try to adjust dysbiosis or changes in the composition of the fecal microflora called dysbiosis by the use of probiotics. In addition to the well-known effects of probiotics in the treatment of acute diarrhea in children, these drugs currently are being increasingly used for prevention of necrotizing enterocolitis of the newborn, despite the fact that evidence of the effectiveness of their routine use is not sufficient. A number of studies have shown that some probiotics may be effective in the prevention of atopic diseases, prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea, reducing the frequency and severity of necrotizing enterocolitis, relief of infant colic, and therapy of constipation. Given the role of microbiota in the development of obesity, some probiotics have been used and showed their effectiveness in weight loss. The fecal microflora transplantation was introduced relatively recently to treat *Clostridium difficile* infection and inflammatory bowel disease. In this review we discuss current data on the intestinal microbiota, its formation, functions, disturbance of the composition and possible ways of their correction.

Key words: gut microbiota, intestinal colonization, probiotics, fecal microbiota transplantation.

ВВЕДЕНИЕ

Микробиом человека включает в себя бактерии, грибы и археи, присутствующие на поверхности и в глубоких слоях кожи, конъюнктиве, в слюне, на слизистой оболочке полости рта и в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). У взрослого человека количество бактериальных клеток

примерно в 10 раз превышает число его собственных, при этом большая их часть (около 70%) находится в ЖКТ, составляя 10^{10} – 10^{12} КОЭ/г фекалий [1].

Принимая во внимание роль бактерий в регуляции множества физиологических процессов в организме, микробиоценоз стали рассматривать как составляющую генома человека. Это привело к образованию термина

«микробиом», обозначающего совокупный геном микроорганизмов, обитающих в определенной среде. Термин «дисбиоз» можно отнести к нежелательным изменениям в микробиоме, приводящим к дисбалансу между комменсалами и патогенными бактериями, а также повышенному риску развития иммуноопосредованных и аллергических патологических состояний. Дисбиоз может быть результатом нарушения колонизации кишечника у младенцев вследствие оперативных родов или искусственного вскармливания, а также явиться результатом антибактериальной терапии. В настоящее время дисбиоз признан причиной многих патологических состояний со стороны ЖКТ, а также системных заболеваний человека. Нормальная микробиота демонстрирует собой большое видовое разнообразие и способна противостоять изменениям в условиях физиологического стресса. В то же время патологическая микробиота определяется как менее разнообразная, с меньшим количеством «полезных» бактерий и/или наличием патогенов.

Процесс формирования кишечного микробиома начинается еще во внутриутробном периоде. Известно, что пренатально материнские иммунные клетки способны проникать через плаценту и определять формирование иммунного ответа у плода. Это, в свою очередь, инициирует процесс микробной колонизации в раннем детстве [2]. В дальнейшем на формирование кишечной микрофлоры и преобразование ее во взрослый тип оказывают влияние средовые факторы, среди которых ведущее значение принадлежит характеру вскармливания.

ПРОЦЕСС КОЛОНИЗАЦИИ И РАЗВИТИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

Микробиом ЖКТ формирует тесную взаимосвязь с кишечным эпителием и лимфоидной тканью, стимулируя развитие как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа [3, 4]. Естественный процесс колонизации кишечника лежит в основе формирования оральной толерантности – физиологического снижения активности клеточного и гуморального иммунитета по отношению к бактериям-комменсалам и небактериальным антигенам, поступающим перорально [5]. Данный процесс обеспечивает возможность восприятия чужеродных белков. В исследованиях было продемонстрировано, что оральная толерантность не формируется у стерильных животных [6]. Для запуска данного процесса необходимо обеспечить исходно стерильным животным нормальный процесс колонизации кишечника в неонатальном периоде [7]. В распознавании бактериального воздействия и формировании про- или противовоспалительного ответа важную роль играют Toll-подобные рецепторы (TLR), которые способны идентифицировать специфические микробные компоненты, такие как липополисахариды и липотейхоевая кислота, различать симбиотические и патогенные бактерии и инициировать иммунный ответ при проникновении патогенов в слизистую оболочку кишечника [8]. Кроме того, TLR играют важную роль в поддержании эпителиального гомеостаза, защите эпителия от повреждения и восстановлении слизи-

стой оболочки [9]. Известно, что воздействие микробной ДНК внутриутробно способно приводить к изменению экспрессии генов, кодирующих Toll-подобные рецепторы в кишечнике плода. По этой причине возможность регуляции материнской микробиоты во время беременности может стать перспективным направлением в плане антенатальной профилактики ряда состояний, в частности атопических заболеваний.

Наиболее физиологичный процесс формирования микрофлоры отмечается у доношенных младенцев, рожденных естественным путем и находящихся на исключительно грудном вскармливании. Следы микроорганизмов, в т. ч. микробные ДНК и клеточные структуры кишечных бактерий, были обнаружены в плаценте, амниотической жидкости и плодных оболочках при физиологически протекающей доношенной беременности до начала родов при отсутствии разрыва плодных оболочек [10–13]. В то же время недоношенность, оперативные роды, неоднократное применение антибиотиков на первом году жизни, а также искусственное вскармливание могут негативно повлиять на раннюю микробную колонизацию и состояние здоровья ребенка в последующем [14]. Так, Grönlund MM с соавт. наблюдали задержку колонизации *Bifidobacteria* и *Bacteroides fragilis* у детей, рожденных путем кесарева сечения, по сравнению с младенцами, рожденными естественным путем. В возрасте 6 мес. показатель колонизации бактероидами у детей, рожденных оперативно, составил 36% по сравнению с 76% у рожденных естественным путем ($p = 0,009$). Наоборот, более высокий уровень колонизации *Clostridium perfringens* в возрасте 1 месяца наблюдался среди детей, рожденных путем кесарева сечения (57 и 17%, $p = 0,003$). В исследовании Eggesbo и соавт. описана достоверная взаимосвязь между аномальной микробной колонизацией, оперативными родами и повышением частоты астмы, аутоиммунных и других заболеваний в последующем [15].

Характер вскармливания и сроки введения прикорма также играют важную роль в формировании микробиома кишечника как в количественном, так и в качественном отношении [16]. В случае естественного вскармливания живые бактерии, содержащиеся в грудном молоке, выполняют роль пробиотиков, а неперевариваемые олигосахариды в составе углеводной фракции оказывают пребиотическое действие, являясь особой питательной средой для развития микробиоты. Известно, что грудное вскармливание ассоциировано с меньшим риском некротизирующего энтероколита, инфекций ЖКТ и дыхательных путей, снижением частоты астмы, гиперхолестеринемии, сахарного диабета 2-го типа и ожирения, а также с более высоким уровнем когнитивного развития ребенка [17]. Грудное молоко содержит множество пробиотических микроорганизмов, таких как молочнокислые бактерии, *Bifidobacteria*, *Staphylococci*, *Streptococci*, количество которых варьирует в диапазоне 10^3 – 10^5 в мл грудного молока. Наличие *Bifidobacteria* и *Lactobacillus* в грудном молоке имеет важное значение в процессе колонизации, поскольку данные микроорганизмы ответственны за активацию клеток, продуцирующих IgA в кишечнике в неонатальном периоде. *Bifidobacteria*

доминируют в составе кишечной микрофлоры у младенцев, находящихся на исключительно на грудном вскармливании [18], при этом их количество почти в 2 раза превышает содержание аналогичных представителей у искусственно вскармливаемых детей [19]. Sjögren с соавт. продемонстрировали, что ранняя колонизация *Bifidobacteria* может ускорять созревание секреторного иммуноглобулина А (SIgA) в кишечнике ребенка [20]. Исследователи показали, что количество видов *Bifidobacteria* в образцах фекалий младенцев достоверно коррелирует с уровнем SIgA в слюне в возрасте шести месяцев. В то же время количество *Bacteroides fragilis* остается обратно пропорциональным уровню воспалительных цитокинов и хемокинов, индуцированных липополисахаридами (например, ИЛ-6 и CCL4 (макрофагальный белок воспаления 1β)). У младенцев на искусственном вскармливании отмечаются отличия в составе микрофлоры, в частности, за счет содержания энтеробактерии, *Enterococcus* и *Bacteroides* [21, 22].

Повторное применение антибиотиков на первом году жизни, особенно препаратов широкого спектра действия, связано с увеличением частоты астмы и воспалительных заболеваний кишечника [23, 24].

Другие факторы также могут повлиять на развитие микробиома младенца. Известно, например, что состав грудного молока зависит от иммунологического и метаболического статуса матери. Показано, что молоко матерей с ожирением содержит более высокое суммарное число *Staphylococcus* и *Lactobacillus* и меньшее количество *Bifidobacterium* по сравнению с молоком женщин с нормальным весом [25]. Кроме того, имеются данные, что способ родоразрешения также влияет на бактериальный состав грудного молока. Образцы молока матерей, перенесших плановое (не экстренное) кесарево сечение, содержали меньшее количество *Leuconostocaceae* и большее количество *Carnobacteriaceae* по сравнению с женщинами после вагинальных родов. Это может говорить о том, что не сама операция, а скорее отсутствие физиологического стресса или гормональных сигналов способствует нарушению процесса транслокации микроорганизмов в грудное молоко.

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Кишечная микробиота играет важную роль в регуляции энергетического гомеостаза. Чрезмерная калорийность рациона может влиять на состав кишечной микробиоты, которая, в свою очередь, регулирует энергетический баланс хозяина, и может способствовать избыточному набору веса [26]. Кишечная микробиота хорошо адаптируется к поглощению калорий, способствуя развитию «микробиоты ожирения», которая позволяет хозяину запасаться дополнительной энергией. Кроме того, некоторые бактериальные штаммы способны вызывать неспецифическое воспаление, что приводит к типичным для ожирения метаболическим изменениям [27–29]. Ожирение и чрезмерный набор веса во время беременности оказывают негативное влияние на бактериальный состав грудного молока [30].

Многочисленные клинические исследования указывают на то, что пребиотики и некоторые пробиотики или их комбинации, известные как синбиотики, способны корректировать дисбиоз, создавая баланс между условно-патогенными и полезными бактериями. Kadooka с соавт. [31] применяли штамм *Lactobacillus gasseri* SBT2055 (LG2055) у пациентов с избыточным весом и наблюдали значительное снижение массы тела и других параметров, связанных с ожирением. Другое исследование показало способность пробиотических штаммов снижать и поддерживать вес у полных женщин при отсутствии аналогичного эффекта среди мужчин [32].

МЛАДЕНЧЕСКИЕ КОЛИКИ И ШТАММ LACTOBACILLUS REUTERI

У детей грудного возраста, особенно первых шести месяцев жизни, часто встречаются такие состояния, как срыгивания, кишечные колики и функциональные запоры. Более чем у половины детей они наблюдаются в различных комбинациях, реже – как один изолированный симптом. Поскольку причины, приводящие к функциональным нарушениям, оказывают влияние на различные процессы в ЖКТ, сочетание симптомов у одного ребенка представляется вполне закономерным.

По данным F. Savino (2007), частота кишечных колик у младенцев колеблется от 3 до 28%. Младенческие колики характеризуют как чрезмерно интенсивный и длительный плач на протяжении более 3 ч в день в течение 3 и более дней в неделю. Даже если колики отмечаются непостоянно и носят недлительный характер, они становятся причиной расстройства родителей, тревоги и депрессии у матери и даже жестокости по отношению к ребенку [33, 34]. Некоторые исследования продемонстрировали снижение плача у грудных детей, принимающих *Lactobacillus Reuteri* (DSM 17938) [35, 36]. Другое исследование показало эффективность штамма *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG, ATCC 53103) в предотвращении плача и нервозности у недоношенных младенцев [37].

Кроме того, доказано профилактическое применение капель *Lactobacillus Reuteri* (DSM 17938) у новорожденных в ОИТН для снижения частоты некротизирующего энтероколита. Была показана и эффективность применения *Lactobacillus Reuteri* (DSM 17938) у беременных, получивших антибактериальную терапию.

Barbara с соавт. [38] определили 3 механизма, с помощью которых микробиота может влиять на моторику кишечника: (1) путем высвобождения бактериальных веществ или конечных продуктов бактериальной ферментации, (2) через нейроэндокринные факторы кишечника и (3) косвенно, благодаря влиянию медиаторов, высвобождаемых иммунными клетками. Показано, что разнообразие бактериальных компонентов и продуктов их ферментации влияет на перистальтику [38]. В частности, потенциал короткоцепочечных жирных кислот и деконъюгированных желчных солей в стимуляции моторики был достоверно продемонстрирован на моделях животных и человека [39].

Эффективность смеси пробиотиков (VSL#3) у детей и подростков с синдромом раздраженного кишечника (СРК) исследовали в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого перекрестного исследования в 7 детских гастроэнтерологических центрах [40]. Хотя плацебо был эффективен по некоторым измеряемым параметрам у половины пациентов, VSL#3 значительно превосходил плацебо ($p < 0,05$) в субъективной оценке облегчения симптомов, а также в оценке снижения боли/дискомфорта в животе ($p < 0,05$), вздутия/газообразования ($p < 0,05$) и оценке членами семьи нарушения привычной жизни ($p < 0,01$). Ни у одного из пациентов не было зафиксировано побочных эффектов в ходе эксперимента.

Штамм *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) в ходе клинических исследований продемонстрировал положительный эффект по сравнению с плацебо в отношении частоты дефекации, но не в консистенции стула [41]. В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном параллельном клиническом исследовании *Lactobacillus casei rhamnosus* 35 (Lcr 35) сравнивали с оксидом магния (MgO) и плацебо у детей с хроническим запором [42]. Оба препарата приводили к увеличению частоты дефекации ($p = 0,03$), снижению частоты использования глицериновых клизм ($p = 0,04$) и формированию менее твердого стула ($p = 0,01$) по сравнению с плацебо. Группа пробиотиков реже испытывала боль в животе, чем пациенты, принимавшие MgO и плацебо.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ФЕКАЛЬНОЙ МИКРОБОТЫ

В настоящее время активный научный и практический интерес представляет возможность проведения трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ) [43]. Практически процедура ТФМ состоит в капельном введении жидкой суспензии стула от здорового донора к реципиенту через назогастральную или назоюнональную трубку в процессе

гастроскопии или колоноскопии или с помощью ретенционной клизмы. Большинство описанных к настоящему времени случаев относятся к лечению инфекции *Clostridium difficile* (CDI) [44], а также воспалительных заболеваний кишечника, синдрома раздраженного кишечника и даже ожирения [45]. В 2011 г. был опубликован систематический обзор литературы, который включал 317 пациентов с рецидивирующей CDI, прошедших ТФМ [46]. У 92% пациентов симптомы исчезли (у 89% после однократного лечения, у 5% после повторного), а у 4% произошел рецидив после трансплантации. Зарегистрировано 13 (4%) летальных случаев в течение периода наблюдения, 3 (1%) из которых произошли по причине CDI. Тем не менее ни одно из исследований, представленных в данном систематическом обзоре, не являлось рандомизированным. Результаты первого рандомизированного исследования ТФМ для лечения рецидивирующей CDI были опубликованы в 2013 г. [47]. Исследования у детей в настоящее время ограничены и относятся преимущественно к пациентам с СРК и CDI [48, 49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кишечная микробиота играет важную роль в становлении иммунной системы, и нарушение ее формирования может иметь стойкие негативные последствия. Тип родоразрешения, неоднократное использование антибиотиков на первом году жизни, характер вскармливания и метаболические нарушения могут оказать негативное влияние на микробиом кишечника. Некоторые пробиотики, в частности содержащие *Lactobacillus Reuteri* (DSM 17938), показали свою эффективность при ряде заболеваний, ассоциированных с дисбиозом. Трансплантация фекальной микробиоты может быть показана некоторым пациентам с воспалительными заболеваниями кишечника и рецидивирующей инфекцией *Clostridium difficile*.



ЛИТЕРАТУРА

- Gorbach SL. Microbiology of the Gastrointestinal Tract. In: Baron S, editor. Medical Microbiology. 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston, 1996. Chapter 95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7670/>.
- Rautava S, Luoto R, Salminen S, et al. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2012, 9: 565-576.
- Marques TM, Wall R, Ross RP et al. Programming infant gut microbiota: influence of dietary and environmental factors. *Curr Opin Biotechnol*, 2010, 21: 149-156.
- Weng M, Walker WA.: The role of gut microbiota in programming the immune phenotype. *J Dev Orig Health Dis*, 2013, 4: 203-214.
- Spiekermann G, Walker WA. Oral tolerance and its role in clinical disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2001, 32: 237-255.
- Sudo N, Sawamura SA, Tanaka LA, et al. The requirement of intestinal flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immunol*, 1997, 159: 1739-1745.
- Karlsson MR, Kahu H, Hanson LA et al. Neonatal colonization of rats induces immunological tolerance to bacterial antigens. *Eur J Immunol*, 1999, 29: 109-118.
- Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology*, 2009, 136: 65-80.
- Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F et al. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell*, 2004, 118: 229-241.
- Jimenez E, Fernandez L, Marin ML et al. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Curr Microbiol*, 2005, 51: 270-274.
- Perez PF, Dore J, Leclerc M et al. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells? *Pediatrics*, 2007, 119: 724-732.
- Satokari R, Gronroos T, Laitinen K et al. *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* DNA in the human placenta. *Lett Appl Microbiol*, 2009, 48: 8-12.
- Rautava S, Collado MC, Salminen S et al. Probiotics modulate host-microbe interaction in the placenta and fetal gut: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neonatology*, 2012, 102: 178-184.
- Grönlund MM, Lehtonen OP, Eerola E et al. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after Caesarean section delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1999, 28: 19-25.
- Eggesbø M, Botten G, Stigum H et al. Is delivery by cesarean section a risk factor for food allergy? *J Allergy Clin Immunol*, 2003, 112: 420-426.
- Jost T, Lacroix C, Braegger CP, et al. New insights in gut microbiota establishment in healthy breast fed neonates. *PLoS One*, 2012, 7: e44595.
- Rautava S, Luoto R, Salminen S et al. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2012, 9: 565-576.
- Gueimonde M, Laitinen K, Salminen S et al. Breast-milk: a source of bifidobacteria for infant gut development and maturation? *Neonatology*, 2007, 92: 64-66.
- Jost T, Lacroix C, Braegger C et al. Assessment of bacterial diversity in breastmilk using culture-dependent and culture independent approaches. *Br J Nutr*, 2013, 110: 1253-62.
- Sjögren YM, Tomicic S, Lundberg A et al. Influence of early gut microbiota on the maturation of childhood mucosal and systemic immune responses. *Clin Exp Allergy*, 2009, 39: 1842-1851.

21. Jost T, Lacroix C, Braegger C et al. Molecular monitoring of succession of bacterial communities in human neonates. *Appl Environ Microbiol*, 2002, 68: 219-226.
22. Roger LC, Costabile A, Holland DT et al. Examination of faecal *Bifidobacterium* populations in breast- and formula-fed infants during the first 18 months of life. *Microbiology*, 2010, 156: 3329-3341.
23. Marra F, Marra CA, Richardson K et al. Antibiotic use in children is associated with increased risk of asthma. *Pediatrics*, 2009, 123: 1003-1010.
24. Kronman MP, Zaoutis TE, Haynes K et al. Antibiotic exposure and IBD development among children: a population based cohort study. *Pediatrics*, 2012, 130: 794-703.
25. Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K et al. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr*, 2012, 96: 544-551.
26. Backhed F, Ding H, Wang T et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 15718-15723.
27. Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 979-984.
28. Schwartz A, Taras D, Schafer S et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Epidemiology*, 2009, 18: 190-195.
29. Velagapudi VR, Hezaveh R, Reigstad CS et al. The gut microbiota modulates host energy and lipid metabolism in mice. *J Lipid Res*, 2010, 51: 1101-1112.
30. Collado MC, Laitinen K, Salminen S, et al. Maternal weight and excessive weight gain during pregnancy modify the immunomodulatory potential of breast milk. *Pediatr Res*, 2012, 72: 77-85.
31. Kadooka Y, Sato M, Imaizumi K, et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr*, 2010, 64: 636-643.
32. Sanchez M, Darimont C, Drapeau V et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC1.3724 supplementation on weight loss and maintenance in obese men and women. *Br J Nutr*, 2014, 111: 1507-19.
33. Miller AR, Barr RG, Eaton WO. Crying and motor behavior of six-week-old infants and postpartum maternal mood. *Pediatrics*, 1993, 92: 551-558.
34. Akman I, Kuscuk K, Ozdemir N et al. Mothers' postpartum psychological adjustment and infantile colic. *Arch Dis Child*, 2006, 91: 417-419.
35. Savino F, Cordisco L, Tarasco V et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infantile colic: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics*, 2010, 126: 526-33.
36. Szajewska H, Gyrzduk E, Horvath A. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr*, 2013, 162: 257-262.
37. Pärtty A, Luoto R, Kalliomäki M et al. Effects of Early Prebiotic and Probiotic Supplementation on Development of Gut Microbiota and Fussing and Crying in Preterm Infants: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Pediatr*, 2013: 1272-7.
38. Barbara G, Stanghellini V, Brandi G et al. Interactions between commensal bacteria and gut sensorimotor function in health and disease. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100: 2560-2568.
39. Kamath PS, Phillips SF, Zinsmeister AR. Short-chain fatty acids stimulate ileal motility in humans. *Gastroenterology*, 1988, 95: 1496-1502.
40. Guandalini S, Magazzù G, Chiaro A et al. VSL#3 improves symptoms in children with irritable bowel syndrome: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2010, 51: 24-30.
41. Coccorullo P, Strisciuglio C, Martinelli M et al. *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) in infants with functional chronic constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Pediatr*, 2010, 157: 598-602.
42. Bu LN, Chang MW, Ni YH. *Lactobacillus casei rhamnosus* Lcr 35 in children with chronic constipation. *Pediatr. Internat.*, 2007, 49: 485-490.
43. Bakken JS, Borody TB, Lawrence J et al. Treating *Clostridium difficile* Infection With Fecal Microbiota Transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011, 9: 1044-1049.
44. Mattila E, Uusitalo-Seppälä R et al. Fecal transplantation, through colonoscopy, is effective therapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology*, 2012, 142: 490-496.
45. Reviewed in Tilg H, Kaser A. Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. *J Clin Invest*, 2011, 121: 2126-2132.
46. Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*, 2011, 53: 994-1002.
47. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*, 2013, 368: 407-15.
48. Kunde S, Pham A, Bonczyk S et al. Safety, tolerability, and clinical response after fecal transplantation in children and young adults with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013, 56: 597-601.
49. Russell GH, Kaplan JL, Youngster I, et al. Fecal Transplant for Recurrent *Clostridium difficile* Infection in Children With and Without Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014, 58: 588-592.



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

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



ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

**ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО**

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

www.remedium.ru

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

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ

У ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Кишечные дисфункции разной степени выраженности встречаются практически у всех детей раннего возраста. Какие нарушения возникают чаще всего? Какие дети наиболее подвержены этим нарушениям? Какие симптомы сильнее всего беспокоят родителей и детей? С этими вопросами мы обратились к экспертам – членам ESPGHAN, профессору Захаровой Ирине Николаевне и кандидату медицинских наук Сугян Нарине Григорьевне.



Захарова Ирина Николаевна – д.м.н., профессор, заслуженный врач России, заведующая кафедрой педиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, главный педиатр центрального федерального округа России, Почетный профессор ФГАУ НЦЗД МЗ РФ, полный член ESPGHAN



Сугян Нарине Григорьевна – к.м.н., доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, заместитель главного врача поликлиники №133 ДЗ г. Москвы, полный член ESPGHAN

– *Ирина Николаевна, что такое функциональные нарушения ЖКТ у младенцев? И почему младенческие кишечные колики распространены у новорожденных?*

– Функциональные нарушения органов пищеварения широко распространены в раннем детском возрасте. У детей грудного возраста, особенно первых шести месяцев жизни, часто встречаются такие состояния, как срыгивания, кишечные колики и функциональные запоры. Колики являются одной из наиболее частых причин обращения к врачу-педиатру родителей, имеющих детей первых месяцев. Наиболее типичное время для кишечных колик – вечерние часы. Для младенческих кишечных колик характерно, что приступы плача возникают и заканчиваются внезапно без каких-либо внешних провоцирующих причин. По современным данным, распространенность младенческих кишечных колик среди детей первых месяцев жизни колеблется от 5 до 19%, хотя некоторые из исследователей указывают, что кишечные колики встречаются значительно чаще. Значительные различия эпидемиологических данных, по-видимому, связаны с отсутствием единых подходов и критериев оценки данного состояния. Принято считать, что кишечные колики впервые появляются на 2–3-й неделе жизни ребенка, усиливаются на 2-м месяце и уменьшаются после 3 месяцев. Механизмы развития кишечных колик остаются до конца невыясненными, но многочисленные

исследования позволили продвинуться в понимании данной проблемы и сделать определенные выводы:

- младенческие колики наиболее распространены среди первенцев в семье;
- колики чаще возникают у детей, рожденных у матерей старше 30 лет и имеющих высшее образование;
- матери детей с коликами отличаются повышенной тревожностью и склонностью к депрессии;
- кишечные колики чаще встречаются среди детей на грудном вскармливании;
- у детей с младенческими кишечными коликами повышено содержание в крови мотилина и серотонина, стимулирующих активность ЖКТ, а содержание холецистокинина, регулирующего восприятие боли, снижено;
- младенцы с коликами имеют повышенную кишечную проницаемость;
- уровень кальпротектина, отражающего воспалительный процесс в кишечнике, при наличии колик у детей нередко повышен в течение первых месяцев жизни;
- для детей с коликами характерны изменения микробиоты кишечника, сопровождающиеся увеличением содержания кишечной палочки, клебсиеллы и снижением количества лактобактерий.

Таким образом, возникновению кишечных колик способствуют различные факторы как со стороны матери, так и ребенка, включая неадекватное его питание.

– *Нарине Григорьевна, как вы считаете, в чем причина этих нарушений? Почему они возникают так часто? Что влияет на работу пищеварительной системы ребенка?*

– Факторы, предрасполагающие к развитию функциональных нарушений ЖКТ, а также младенческих кишечных колик, можно разделить на 2 группы.

Во-первых, имеют значение факторы риска со стороны матери:

- неблагоприятный акушерско-гинекологический анамнез матери – гестоз, гиподинамия во время беременности;
- нарушение питания кормящей матери (употребление коровьего молока или продуктов на его основе, очень жирной пищи, продуктов, усиливающих метеоризм);
- вредные привычки кормящей женщины (курение, употребление алкоголя, наркотиков).

Во-вторых, факторы риска со стороны ребенка: с первых дней жизни ребенок начинает получать грудное молоко (или детскую молочную смесь), количество еды постепенно возрастает, увеличивается объем желудка,

активируются ферментативная и моторная функции ЖКТ, происходит становление микробиоты кишечника и т.д. На эти процессы оказывает влияние множество аспектов, поэтому к новорожденным следует относиться как к группе повышенного риска по развитию функциональных нарушений, особенно при наличии недоношенности, морфофункциональной незрелости, перенесенной внутриутробной гипоксии или асфиксии в родах, длительного периода полного парентерального питания, раннего искусственного вскармливания. Большое значение имеет морфофункциональная незрелость органов пищеварения, сопровождающаяся незрелостью ферментативной системы, нарушениями микробиоценоза кишечника, она приводит к неполному расщеплению жиров и углеводов, что способствует избыточному газообразованию.

По современным данным, распространенность младенческих кишечных колик среди детей первых месяцев жизни колеблется от 5 до 19%, хотя некоторые из исследователей указывают, что кишечные колики встречаются значительно чаще

– Ирина Николаевна, а какова роль нервных и гуморальных механизмов в генезе младенческих кишечных колик?

– Функционирование пищеварительной системы, взаимодействие моторики, секреции и всасывания в кишечнике регулируются сложной системой нервных и гуморальных механизмов. Выделяют три основных механизма регуляции пищеварительного аппарата: центральный рефлекторный, гуморальный и локальный. Центральное рефлекторное влияние в большей мере выражено в верхней части пищеварительного тракта. По мере удаления от ротовой полости его участие снижается, вместе с тем возрастает роль гуморальных механизмов. Наиболее выражено их влияние на деятельность желудка, двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы, желчеобразование и желчевыведение. В тонкой и особенно толстой кишке проявляются преимущественно локальные механизмы регуляции (за счет механических и химических раздражений).

В ряде случаев развитию младенческих кишечных колик способствует незрелость нервной и эндокринной систем, участвующих в регуляции ЖКТ (расстройства саморегуляции кишечника). Основную роль в нервной регуляции функций ЖКТ играет энтеральная нервная система, которая является частью центральной нервной системы и состоит из множества (около 100 млн) нейронов. Нейроны энтеральной нервной системы сгруппированы в ганглиях, соединены переплетениями нервных отростков в два главных сплетения – мезентериальное (мейснеровское) и подслизистое (ауэрбахово). При растяжении гладких мышц кишечника происходит стимуляция афферентных нейронов, которые воспринимают сигнал и передают возбуждение к промежуточным нейронам вегетативной нервной системы, участвующим в регуляции моторики и секреции. Связь нервной системы

кишечника с ЦНС осуществляется через моторные и сенсорные симпатические и парасимпатические пути. Вегето-висцеральные нарушения различной степени встречаются более чем у половины детей первого года жизни, но чаще всего они наблюдаются у недоношенных детей. Известно, что при сроке гестации менее 32 недель наблюдается неравномерное распределение нейронов вдоль окружности кишки. Вместе с тем признаки морфофункциональной незрелости регуляторных систем кишечника встречаются и у доношенных детей. Созревание нервной системы кишечника продолжается до 12–18-месячного возраста ребенка. Нередко вегето-висцеральным нарушениям центрального генеза сопутствуют синдромы гипервозбудимости и внутричерепной гипертензии, а по мере устранения симптомов перинатального поражения ЦНС отмечается регресс висцеральных расстройств. Следует отметить, что большую роль в возникновении кишечных колик у младенцев играют индивидуальные особенности – повышение или снижение порога болевой чувствительности, а также чувствительности к растяжению кишечной стенки.

Большое значение для гуморальной регуляции пищеварительных функций имеют гастроинтестинальные гормоны – группа биологически активных пептидов, вырабатываемых эндокринными клетками и нейронами ЖКТ и поджелудочной железы. Эти гормоны обладают регуляторным влиянием на секреторные функции, всасывание, моторику, кровоснабжение желудочно-кишечного тракта и трофические процессы в нем, оказывают также ряд общих воздействий на обмен веществ. От гормонов в их классическом понимании гастроинтестинальные гормоны отличаются рядом признаков, в первую очередь тем, что секретирующие их клетки не объединены в четко выраженные железистые структуры, а расположены диффузно в различных отделах ЖКТ. По сходству аминокислотного состава и последовательности аминокислот гастроинтестинальные гормоны объединяют в 3 семейства:

- гастрин (гастрин, холецистокинин);
- секретин (глюкагон, энтероглюкагон, вазоактивный интестинальный полипептид, желудочно-ингибирующий пептид и др.);
- панкреатического полипептида (панкреатический пептид и нейропептид Y).

В ряде случаев развитию младенческих кишечных колик способствует незрелость нервной и эндокринной систем, участвующих в регуляции ЖКТ (расстройства саморегуляции кишечника). Основную роль в нервной регуляции функций ЖКТ играет энтеральная нервная система, которая является частью центральной нервной системы и состоит из множества (около 100 млн) нейронов

Среди гастроинтестинальных гормонов следует отметить гормон мотилин и грелин. Мотилин – полипептидный гормон, секретируется энтерохромаффинными клетками слизистой оболочки двенадцатиперстной и тощей

кишок. Он стимулирует перистальтические сокращения гладких мышц стенки желудка, кишечника. Мотилин является важнейшим нейротрансмиттером, регулирующим желудочно-кишечную моторику путем непосредственного воздействия полипептида на стимулирующие рецепторы на мышечных клетках. Мотилин увеличивает тонус нижнепищеводного сфинктера, ускоряет опорожнение желудка и усиливает сократительную активность толстой кишки. У человека выделение мотилина стимулируется жирами, а глюкоза тормозит выделение гормона. Исследования показали, что уровень вазоактивного кишечного пептида и гастрин повышены у детей с различными желудочно-кишечными расстройствами (но не при кишечных коликах). Доказано повышение базального уровня мотилина у детей с коликами и выдвинута гипотеза о его роли в их возникновении.

В последнее время также есть данные о повышении уровня грелина (пептидного гормона, секретируемого P/D-клетками слизистой оболочки фундального отдела желудка) в сыворотке крови у детей с кишечными коликами в сравнении со здоровыми детьми. Предполагается, что данный гормон причастен к нарушению перистальтики кишечника и повышает аппетит. Его можно считать посредником между кишечником и головным мозгом.

– *Нарине Григорьевна, насколько влияет техника кормления младенца, соблюдение правил разведения смесей?*

– Немаловажное значение имеет неправильная техника кормления, что является частой причиной аэрофагии, и неправильное разведение смесей.

В норме небольшое количество воздуха попадает в желудок во время глотания. Физиологическая его роль заключается в стимуляции моторики желудка (часть воздуха переходит транзитом через привратник в кишечник). Газы продуцируются бактериями кишечника, но при несовершенстве моторики нарушается их выведение. Имеется еще один механизм, играющий существенную роль при патологических состояниях. Он связан с уменьшением поглощения газов кишечной стенкой в результате ускоренного пассажа пищи или распространенного воспалительного процесса в слизистой кишки. Механизмы, перемещающие газ по пищеварительной трубке, изучены недостаточно. Известно, что в толстой кишке каловые массы транспортируются в 30–100 раз медленнее, чем жидкость или газ. Необходимо отметить, что растяжение или спазм любого участка пищеварительного тракта в связи с повышенным газообразованием может вызвать спектр ощущений от легкого дискомфорта до боли.

Нарушение техники кормления способствует избыточному заглатыванию большого количества воздуха (аэрофагии). У грудных детей аэрофагия возникает, например, во время сосания пустой соски или груди с малым количеством молока и может являться причиной беспокойства ребенка. К симптомам, свидетельствующим об аэрофагии у грудных детей, относится крик во время кормления, вздутие живота, отказ от еды, а после кормления – срыгивание или (реже) рвота «фонтаном». Умеренная аэрофагия нередко отмечается у детей пер-

вых месяцев жизни в связи с незрелостью нервной регуляции процесса глотания. В большей степени аэрофагия характерна для недоношенных, а также детей, незрелых к моменту рождения.

Нарушение техники кормления способствует избыточному заглатыванию большого количества воздуха (аэрофагии). У грудных детей аэрофагия возникает, например, во время сосания пустой соски или груди с малым количеством молока и может являться причиной беспокойства ребенка

– *Ирина Николаевна, в последние годы все больше данных о том, что младенческие кишечные колики, связанные с питанием, являются ранними проявлениями гастроинтестинальной пищевой аллергии. Это верно?*

– Да, примерно у 25% детей с умеренными или выраженными симптомами кишечных колик причиной является пищевая аллергия, а именно непереносимость белка коровьего молока, что может быть первым проявлением атопии. Лечебные мероприятия у детей с гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии – только диетотерапия, а именно исключение белка коровьего молока из рациона матери при грудном вскармливании и прием смесей на основе полного гидролиза белка при искусственном вскармливании.

На основании следующих данных можно заподозрить пищевую аллергию как причину возникновения кишечных колик:

- Отягощенная наследственность по аллергическим заболеваниям по линии матери и отца.
- Наличие пищевых «погрешностей» матери при грудном вскармливании (употребление молочных продуктов в больших количествах).
- Появление кишечных колик на фоне введения докорма или полного перевода ребенка на искусственную смесь на основе белка коровьего молока или сои.
- Наличие кишечных колик, связанных с кормлением ребенка.
- Присутствие слизи в содержимом желудка, фекалиях.

– *Ирина Николаевна, а каково ваше мнение о возможности использования козьего молока при искусственном вскармливании детей раннего возраста? Есть ли у него какие-то преимущества и в чем они заключаются?*

– Грудное молоко, безусловно, является лучшим питанием для детей с рождения. Однако довольно часто случается так, что у матери либо не хватает грудного молока для полноценного вскармливания, либо его просто нет или существуют медицинские противопоказания к грудному вскармливанию. В этом случае на помощь приходят адаптированные смеси на основе коровьего или козьего молока. Причем смеси на основе козьего молока в последние годы завоевывают все большую популярность, что объясняется особенностями белка козьего молока. Дело в том, что белки козьего молока расщепляются

быстрее и усваиваются лучше белков коровьего молока, что крайне важно для младенцев.

Наиболее существенная разница между белками козьего и коровьего молока заключается в скорости их переваривания. Соотношение казеина и сывороточных белков в козьем молоке составляет 75:25. Известно, что казеиновые белки образуют более мягкий коагулят, а сыворотка козьего молока гидролизует быстрее сыворотки коровьего молока. В структуре казеиновой фракции преобладающим является β -казеин, а основным сывороточным белком – α -лактальбумин. Именно такое структурное соотношение белковой фракции и способствует формированию более мягкого, небольших размеров сгустка и мелких неплотных хлопьев, что обеспечивает легкое и быстрое переваривание молока протеолитическими ферментами.

Жирность козьего молока составляет в среднем 4,2%, степень его усвоения высока и приближается к 100%. Жировой состав козьего молока представлен небольшим размером жировых глобул, которые примерно в 10 раз меньше таковых коровьего молока. Таким образом, создается больше поверхности для воздействия панкреатической липазы, чем и обусловлена высокая степень усвояемости жирового компонента козьего молока.

В жирах козьего молока по сравнению с коровьим содержится больше коротко- и длинноцепочечных жирных кислот, необходимых для развития младенцев первого года жизни.

А углеводы козьего молока представлены лактозой, содержание которой близко к коровьему (4,5 г и 4,8 г соответственно)

Стоит упомянуть, что в жирах козьего молока по сравнению с коровьим содержится больше коротко- и длинноцепочечных жирных кислот, необходимых для развития младенцев первого года жизни. А углеводы козьего молока представлены лактозой, содержание которой близко к коровьему (4,5 г и 4,8 г соответственно).

Именно эти свойства главным образом и делают козье молоко привлекательным в качестве основы для приготовления смесей детям с рождения.

– Нарине Григорьевна, расскажите об апробации смесей Kabrita. Что представляют собой эти смеси, в чем их главное отличие и преимущество? Каковы особенности их состава?

– На нашей кафедре проведена апробация молочной адаптированной смеси Kabrita® GOLD с целью оценить клиническую эффективность адаптированной смеси на основе козьего молока у детей первого полугодия жизни с функциональными нарушениями ЖКТ.

Для адаптации белкового состава в смеси Kabrita® GOLD добавлена ценнейшая сыворотка козьего молока. В смеси не добавляется коровье молоко, что делает их более дружелюбными, если можно так выразиться, для незрелой пищеварительной системы младенца.

Жировой профиль смесей также адаптирован – в них добавлен жировой комплекс DigestX®, содержащий 42% пальмитиновой кислоты в позиции sn-2, которая является доминирующей жирной кислотой грудного молока. Клинические исследования этого компонента показали, что комплекс DigestX® способствует нормализации пищеварения, лучшему усваиванию кальция и повышению энергообмена. В состав смесей входят жирные DHA и ARA омега-кислоты, линолевая и линоленовая кислоты. Смеси Kabrita® GOLD обогащены пребиотиками GOS и FOS, пробиотиками Bifidobacterium BB-12®, пятью нуклеотидами.

Мы наблюдали 20 здоровых, доношенных детей первого полугодия жизни, находящихся на искусственном вскармливании, с функциональными нарушениями ЖКТ (синдром кишечных колик, срыгивания, нарушение характера стула). У детей, включенных в исследование, наблюдались следующие симптомы функциональных нарушений ЖКТ: у 7 детей (35%) кишечные колики в разной степени выраженности, у 5 (25%) – синдром срыгивания и почти у половины детей (40%) – нарушение характера стула.

Важно отметить, что на момент включения у детей отсутствовали проявления пищевой аллергии.

Кроме оценки переносимости продукта, мы оценили эффективность при функциональных нарушениях желудочно-кишечного тракта на основании динамики массовых показателей и клинической симптоматики: интенсивность кишечных колик, срыгивания, изменение частоты и консистенции стула. Среднемесячная прибавка массы тела у наблюдаемых детей составила 838 г (max 1580 г, min 285 г), а среднемесячная прибавка роста 2,75 см (max 5 см, min 1 см).

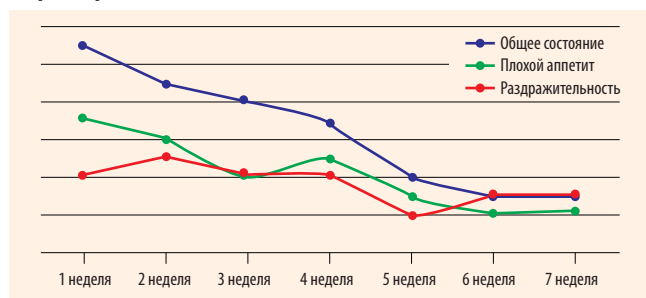
Если в начале апробации у 25% детей наблюдался плохой аппетит, а у 10% раздражительность и беспокойство, то к концу наблюдения только у одного ребенка родители жаловались на беспокойство, раздражительность и плохой аппетит (рис. 1).

Таблица 1. Копрограмма (динамика до приема смеси «Kabrita®» Gold и через 1 месяц)

Показатель	I исследование		II исследование	
	абс	%	абс	%
Нейтральный жир	15	75	9	45*
Жирные кислоты	4	20	3	15
Соли жирных кислот	3	15	3	15
Йодофильная флора	5	25	3	15
Слизь	8	40	4	20*
Лейкоциты	7	35	4	20*
Эритроциты	нет	нет	нет	нет

* $p < 0,05$ (отличия, достоверные по сравнению с I исследованием)

Рисунок 1. Динамика симптома раздражительности при кормлении смесью Kabrita® GOLD



При оценке влияния смеси на проявления функциональных нарушений ЖКТ выявили выраженную положительную динамику в коррекции проявлений кишечных колик, срыгиваний. Важно отметить, что через 1 месяц приема смеси у 50% детей исчезли эти симптомы.

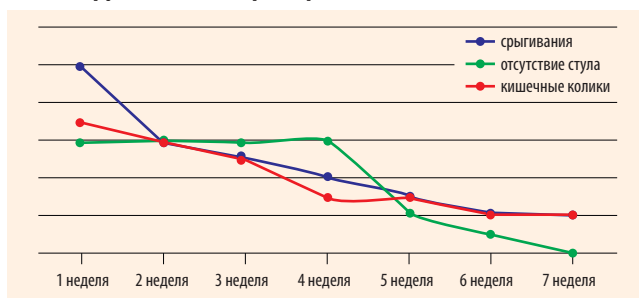
К концу наблюдения только у 2 детей сохранились кишечные колики, срыгивания, а нарушение характера стула не наблюдалось ни у одного ребенка (рис. 2).

Мы оценили данные копрограммы в начале приема смеси и через 1 месяц. На фоне приема достоверно сократился процент детей со стеатореей 1-го типа, также уменьшилось содержание слизи и лейкоцитов в фекалиях, что указывает на хорошую переносимость, перевариваемость и усвоение испытуемого продукта (табл. 1).

Переносимость продукта оценена по 5-балльной шкале. Последний день наблюдения по следующей шкале:

- 1 – отказ от приема,
- 2 – явления пищевой непереносимости,
- 3 – отсутствие эффекта,
- 4 – хороший эффект,
- 5 – отличный эффект.

Рисунок 2. Динамика снижения проявлений функциональных нарушений ЖКТ при кормлении смесью Kabrita® GOLD



По нашим данным, период адаптации к изучаемому продукту у большинства наблюдаемых протекал без особенностей. Дети охотно ели смесь, отказов от приема смеси не было, отмечалась хорошая переносимость продукта. Средний балл по нашим наблюдениям составил 4,8.

– Ирина Николаевна, а кому могут быть рекомендованы смеси Kabrita? Что дает их использование?

– На основании проведенных нами исследований и научных данных мы можем говорить о том, что эти смеси обладают приятными органолептическими свойствами, хорошо переносятся детьми первого полугодия жизни. Мы можем рекомендовать смесь на основе козьего молока Kabrita® для здоровых детей первого года жизни, не получающих грудного вскармливания, с функциональными нарушениями ЖКТ, без признаков аллергии. Смесь Kabrita® оказывает положительное влияние на характер стула, а также на основные показатели копрограммы, она полностью обеспечивает потребности детей в основных пищевых веществах и энергии, что способствует нормальному физическому развитию.



Kabrita® GOLD

Смеси на основе натурального козьего молока

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

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

Произведено в Голландии

8 800 100 55 12
www.kabrita.ru

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

Иван ВАНДЕНПЛАС¹, Йохан МАРЧАНД^{1,2}, Лиен МЕЙНС²¹ UZ Brussel, Брюссельский свободный университет, Бельгия² AZ Больница в Вилворде, Бельгия

СИМПТОМЫ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

АЛЛЕРГИИ НА КОРОВЬЕ МОЛОКО

Введение. Диагностика и лечение аллергии на коровье молоко является предметом споров в связи с отсутствием специфических симптомов и надежных диагностических тестов.

Метод. В целях поиска оригинальных статей и обзоров на эту тему использованы базы данных.

Результаты. Как и раньше, «провокационная проба» рекомендуется в качестве наиболее специфического и чувствительного диагностического теста, несмотря на то что положительная провокационная проба не доказывает вовлеченность в патологический процесс иммунной системы. Провокационная проба не рекомендуется только в случае анафилаксии, что встречается крайне редко.

Для повышения осведомленности врачей в целях лучшего распознавания симптомов, вызванных употреблением коровьего молока, была разработана, но еще не валидирована Шкала оценки симптомов, возникающих при употреблении коровьего молока (CoMiSS). Сегодня рекомендуемый диагностический подход включает элиминационную диету с приемом полного гидролизата коровьего молока с последующим проведением провокационной пробы. В тяжелых случаях применяют аминокислотные смеси. Возрастающая популярность рисовых гидролизатов объясняется тем, что они доказали свою эффективность, лучше переносятся и дешевле, нежели смеси на основе полного гидролизата коровьего молока. Дополнительной альтернативой могут стать детские смеси на основе сои, так как в соответствии с данными обзора около 10–15% детей с аллергией на коровье молоко будут иметь такую же реакцию на сою.

Применение пробиотиков может стать дополнительным средством в лечении аллергии на коровье молоко.

Вывод. Для большинства пациентов полные гидролизаты коровьего молока остаются первым средством при лечении аллергии на коровье молоко, а аминокислотные смеси используются в самых тяжелых случаях. Рисовые гидролизаты и соевые детские смеси считаются средствами второго выбора.

Ключевые слова: аллергия на коровье молоко, диагностика, симптомы, лечение, элиминационная диета, смеси на основе полного гидролизата коровьего молока.

Yvan VANDENPLAS¹, Johan MARCHAND^{1,2}, Lien MEIS²¹ UZ Brussels, Brussels Free University, Brussels, Belgium² Willword Hospital AZ, Belgium

SYMPTOMS, DIAGNOSTICS AND THERAPY OF ALLERGY TO COW'S MILK

Introduction. Diagnosis and treatment of allergy to cow's milk is subject to dispute in the absence of specific symptoms and reliable diagnostic tests.

Method. Databases were used to search for original articles and reviews on the subject.

Results. As before, a «provocative test» is recommended as the most specific and sensitive diagnostic test, despite the fact that a positive provocative test does not prove involvement in the pathological process of the immune system. A provocative test is not only recommended in case of anaphylaxis, which is extremely rare.

To raise awareness among physicians in order to better recognize symptoms caused by the consumption of cow's milk, a Scale of symptoms arising from the use of cow's milk (CoMiSS) has been developed but not yet validated. Today the recommended diagnostic approach includes an elimination diet with the intake of a complete hydrolysate of cow's milk, followed by provocative tests. In severe cases amino acid mixtures are used. The growing popularity of rice hydrolysates is due to the fact that they have proven effective, better tolerated and cheaper than a mixture on the basis of a complete hydrolysate of cow's milk. An additional alternative could be soy-based baby formulas as in accordance with the data of the review about 10–15% of children with allergy to cow's milk will have the same response to soy.

Use of probiotics could be an additional tool in the treatment of allergy to cow's milk.

Conclusion. For most patients, complete hydrolysates of cow's milk remains the first tool in the treatment of allergy to cow's milk and amino acid mixtures used in the most severe cases. Rice hydrolysates and soy infant formula are considered the second choice means.

Keywords: allergy to cow's milk, diagnosis, symptoms, treatment, elimination diet, a mixture based on a complete hydrolysate of cow's milk.

ВВЕДЕНИЕ

Частота аллергических болезней, вовлекающих в патологический процесс желудочно-кишечный тракт, дыхательные пути и кожу, резко увеличивается во всем мире. Аллергия на коровье молоко является «нежелательным

эффектом вследствие специфической реакции иммунной системы, возникающей каждый раз при употреблении белка коровьего молока». Аллергия на коровье молоко – одна из самых частых причин пищевой аллергии у детей раннего возраста [1]. Однако неизвестно, увеличивается ли распространенность аллергии на коровье молоко [2].

Ведение ребенка с симптомами, возникающими при употреблении коровьего молока, или с аллергией на коровье молоко различное [3]. Аллергией является неадекватная иммунная реакция на один или несколько молочных белков. Непереносимость коровьего молока является следствием недостаточности лактазы, фермента щеточной каймы, который способствует перевариванию лактозы, основного сахара в молоке, и почти всегда является осложнением другого состояния у детей раннего возраста. У многих детей обнаруживаются симптомы, «возникающие при приеме пищи». Иногда они могут быть только иммуно-опосредованными, как в случае с атопическим дерматитом, и исчезать на диете, исключающей коровье молоко. Однако в случае желудочно-кишечных симптомов (регургитация, запор) или общих симптомов (плач, недомогание) вовлеченность в процесс иммунной системы может быть неявной.

Аллергия на коровье молоко является «нежелательным эффектом вследствие специфической реакции иммунной системы, возникающей каждый раз при употреблении белка коровьего молока». Аллергия на коровье молоко – одна из самых частых причин пищевой аллергии у детей раннего возраста

Определение, что называть гипоаллергенной смесью, отличается в разных частях мира. В Европе гипоаллергенной смесью называется смесь с пониженной аллергенностью, т. е. с гидролизированным белком. В США гипоаллергенной смесью называется смесь, эффективная не менее чем у 90% (с доверительным интервалом 95%) детей с аллергией на коровье молоко. Из-за методологических и географических различий в терминологии точная распространенность аллергии на коровье молоко АКМ неизвестна и, по приблизительным оценкам, составляет от 1,9 до 4,9% в первый год жизни [4, 5].

По данным отчета из Дании, до половины случаев аллергии на коровье молоко являются IgE-опосредованными [6]. До 10–15% всех манифестных симптомов желудочно-кишечного дискомфорта у младенцев возникают при употреблении коровьего молока. Если исходить из представления родителей о наличии аллергии у детей, то количество детей, у которых может быть аллергия на коровье молоко, намного больше, чем фактический уровень заболеваемости ею с положительной провокационной пробой. В соответствии с сообщениями родителей процентная доля детей раннего возраста с симптомами, возникшими при употреблении коровьего молока, колеблется в диапазоне от 1 до 17% [3].

«Аллергический марш» описывает ход развития проявлений атопии, начиная с атопического дерматита и заканчивая астмой и риноконъюнктивитом [7]. На «аллергический марш» также оказывают влияние средовые и генетические факторы. Детская гидролизованная смесь может предупредить развитие атопического дерматита, а возможно, и аллергию на коровье молоко [8, 9].

У 85–90% младенцев с аллергией на коровье молоко переносимость его появилась в возрасте трех лет. Высокие уровни IgE предсказывают более длительное сохранение аллергических реакций на коровье молоко [4, 6]. Тем не менее большая часть информации о естественном ходе течения аллергии на коровье молоко поступает из центров высокоспециализированной медицинской помощи и специализированных учреждений. В этих центрах лечат только самые тяжелые случаи. Другими словами, на уровне оказания первичной медицинской помощи данные о естественном ходе течения аллергии на коровье молоко отсутствуют.

СИМПТОМЫ И ДИАГНОСТИКА

Симптомы, возникающие при употреблении коровьего молока, обычно появляются в течение первого месяца с момента его введения. Аллергия на коровье молоко редко развивается у детей старше одного года. У многих симптомы появляются в двух или более системах органов. Это может вводить в заблуждение, так как врачи могут уметь идентифицировать аллергию на коровье молоко только как моносимптоматическую болезнь. В таблице 1 обобщены классические симптомы. Анафилаксия является единственным специфическим симптомом пищевой аллергии. Симптомы могут подразделяться на IgE- и неIgE-опосредованные.

Типичные IgE-опосредованные симптомы включают крапивницу, ангионевротический отек, рвоту, понос и анафилактический шок. Дерматиты и риниты могут быть как IgE-, так и неIgE-опосредованными. Рвота, запор, гемосидероз, мальабсорбция, атрофия ворсинок, эозинофильный проктоколит, энтероколит и эозинофильный эзофагит являются неIgE-опосредованными реакциями. Аллергия на коровье молоко также может вызвать респираторные синдромы, такие как хронический ринит и астма. В ряде случаев синдром внезапной детской смерти может быть связан с аллергией на коровье молоко, так

Таблица 1. Симптомы и признаки, связанные с АКМ

Желудочно-кишечные

- Дисфагия, диспепсия
- Колики, боль в желудке
- Рвота, регургитация, тошнота
- Анорексия, отказ от еды, чувство быстрого насыщения
- Диарея ± потеря кишечного белка или крови
- Запор ± перианальная сыпь
- Отсутствие прибавки в весе
- Скрытая потеря крови; железо-дефицитная анемия
- Задержка пищевых остатков

Респираторные

- Насморк, хронический кашель
- Чихание/свистящее дыхание
- Затруднение дыхания

Кожные

- Крапивница, атопическая экзема, ангиоотек

Общие

- Анафилаксия
- Шокоподобные симптомы с тяжелым метаболическим ацидозом, рвотой и диареей (FPIES)

как у некоторых из этих детей выявлено ларингеальное воспаление [11]. Иногда раздражительность, головкружение и колики могут быть единственными симптомами аллергии на коровье молоко [4, 12]. Проведение диагностических исследований (IgE, специфический радиоаллергосорбентный анализ и кожная инъекционная проба) зависит от возможностей и установившейся практики на местах, но обычно не рекомендуется [4]. Отрицательный результат пробы не исключает аллергию, при этом также встречаются ложноположительные результаты, хоть и относительно редко для специфических аллергенов коровьего молока [4].

В соответствии с сообщениями родителей процентная доля детей раннего возраста с симптомами, возникшими при употреблении коровьего молока, колеблется в диапазоне от 1 до 17%

Недавно в целях повышения осведомленности о симптомах, появляющихся при употреблении коровьего молока, была предложена симптомо-ориентированная Шкала оценки симптомов, возникающих при употреблении коровьего молока (CoMiSS) [13]. У 80% пациентов провокационная проба, вероятнее всего, будет положительной, если после употребления полного гидролизата первоначальный балл > 12 уменьшится более чем в два раза [14]. Большая часть рекомендаций допускает выполнение открытой провокационной пробы у младенцев с подозрением на аллергию на коровье молоко, хотя золотым стандартом ее диагностики является двойная слепая провокационная проба [4].

В таблице 2 представлены стандартизированные правила выполнения провокационной пробы [4]. Провокационные пробы всегда должны выполняться под медицинским наблюдением, но необязательно в условиях стационара. При подозрении на развитие острых, тяжелых или непредсказуемых симптомов рекомендуется госпитализация [4]. Родители часто неохотно соглашаются на выполнение провокационной пробы, потому что состояние детей с аллергией может снова ухудшиться. Более того, результат провокационной пробы часто трудно интерпретировать. Поскольку в соответствии с рекомендациями провокационная проба занимает примерно полдня, реакции немедленного типа относительно легко заметить. Однако после проведения пробы пациент возвращается домой и родителям необходимо продолжить выполнение провокации, обеспечив достаточное суточное употребление тестируемого продукта питания. На самом деле, примерно у половины детей появляется отсроченная реакция, которую можно заметить только при активном участии родителей и организации адекватного последующего наблюдения. В диагностике аллергии на коровье молоко общий IgE не является информативным, но уровень IgE имеет отношение к развитию пищевой переносимости: чем ниже общий IgE, тем быстрее сформируется переносимость. Специфический IgE и кож-

ные инъекционные пробы часто адекватно подтверждают подозреваемый диагноз, хотя также встречаются и ложноположительные результаты. При этом отрицательные результаты пробы не исключают аллергию на коровье молоко, так как существует IgE-отрицательная аллергия. В англоязычной литературе кожная аллергическая проба на атопию, популярная во Франции, не рассматривается в качестве надежного диагностического теста. Иные диагностические тесты могут выполняться только в специализированных лабораториях или показаны для проведения в очень конкретных клинических состояниях, как, например, биопсия слизистых оболочек у младенцев с кровью в стуле. Следовательно, хочется надеяться, что после валидации шкала CoMiSS может стать ценным диагностическим инструментом [13].

ЛЕЧЕНИЕ

У младенцев, находящихся исключительно на грудном вскармливании, его следует продолжать, а мать должна придерживаться строгой диеты, исключающей коровье молоко [3, 4]. Маме рекомендуется прием кальциевых добавок. Интактный бычий альфа 1 казеин, который считается основным аллергеном коровьего молока, легко секретируется в молоко женщины [15]. В случае исчезновения симптомов, для подтверждения диагноза *аллергии на коровье молоко* его следует снова начать вводить в диету матери.

Если материнская элиминационная диета не дала улучшения, диагноз *аллергия на коровье молоко* не может быть подтвержден (при условии соблюдения матерью этой диеты). Нельзя также исключить реакцию младенца на другие аллергены, присутствующие в материнском молоке; при подозрении аллергии на другие пищевые белки для получения практических рекомендаций в отношении исключающей диеты желательно привлечь диетолога.

Всякий раз, когда у младенца на искусственном вскармливании проявляются манифестные симптомы и признаки непереносимости, врачи стараются либо заменить детскую смесь полностью, либо назначить ее как дополнение к грудному молоку. В соответствии с рекомендациями, полностью гидролизованные смеси являются первым выбором [4, 12]. Полностью гидролизованные смеси на основе сыворотки или казеина, с подтвержденной эффективно-

Таблица 2. Пример стандартизированного протокола для проведения открытой провокационной пробы

- Нанести каплю смеси на губы
- При отсутствии реакции через 15 минут дать смесь перорально
- и увеличивать дозу поэтапно (0,5; 1; 3; 10; 30; 50 до 100 мл) каждые 30 минут
- Наблюдать не менее 2 часов
- Если результат отрицательный, ребенок должен выпивать каждый день не менее 200 мл детской смеси на основе коровьего молока в течение следующих 2 недель; врач должен ежедневно связываться с родителями, или при появлении симптомов родители должны обратиться к врачу, чтобы задокументировать аллергическую реакцию замедленного типа

стью более чем у 90% младенцев, являются первым выбором лечения. В полностью гидролизированных смесях большая часть азота представлена в виде свободных аминокислот и пептидов <1500 лДа [16]. Использование аминокислотных смесей ограничено самыми тяжелыми случаями или случаями, когда польза этих смесей перевешивает их стоимость. В случаях, когда полностью гидролизированных смесей нет в наличии, если младенец отказывается ее пить или она слишком дорогая, вторым выбором является рисовая гидролизованная смесь или соевая детская смесь. Частично или полностью гидролизированные рисовые смеси находятся в свободной продаже. В некоторых частях мира также есть соевый гидролизат.

В целом иные виды молока млекопитающих, такие как овечье и козье молоко, не показаны. Во-первых, многие виды этого молока не адаптированы под пищевые потребности младенцев. Однако в значительном числе стран детские смеси на основе козьего молока выведены на рынок. Но высокая частота возникновения перекрестной реактивности у пациентов с аллергией на коровье молоко не позволяет рекомендовать этим детям детские смеси на основе козьего молока [17].

Таким образом, детские смеси на козьем молоке не являются выбором в лечении аллергии на коровье молоко. У пациентов с аллергией на коровье молоко имеется значительная перекрестная сенсibilизация к белкам молока, полученного от кошерных животных, но намного меньше, чем к белкам молока от некошерных животных [18]. В качестве возможных вариантов была выполнена оценка молока верблюда, кобылы и осла [19–21]. Ослиное молоко оказалось особенно эффективным в лечении аллергии на коровье молоко [22, 23]. Тем не менее ни один из этих альтернативных вариантов лечения не отвечает пищевым требованиям детской смеси и, следовательно, не может быть рекомендован для лечения аллергии на коровье молоко по диетологическим причинам.

Симптомы, возникающие при употреблении коровьего молока, обычно появляются в течение первого месяца с момента его введения. Аллергия на коровье молоко редко развивается у детей старше одного года. У многих симптомы появляются в двух или более системах органов

Частично гидролизованная смесь на основе коровьего молока не пригодна для лечения. Теоретически в ходе процесса производства полностью гидролизированных смесей разрушаются аллергические эпитопы, целью разработки частично гидролизированных смесей было уменьшение количества эпитопов, возможно вызывающих сенсibilизацию, но тем не менее содержащих пептиды с иммуногенностью, достаточной для индуцирования пероральной толерантности. Употребление непереработанного коровьего молока в раннем детстве защищает от респираторных инфекций [24]. Тем не менее непереработанное коровье молоко не может быть рекомендовано младенцам по диетологическим причинам.

Детям на искусственном вскармливании с анафилаксией (что встречается очень редко) рекомендуется употребление аминокислотных смесей в течение 2–4 недель. Если улучшений нет, это не аллергия на коровье молоко.

Детям на искусственном вскармливании с анафилаксией (что встречается очень редко) рекомендуется употребление аминокислотных смесей в течение 2–4 недель. Если улучшений нет, это не аллергия на коровье молоко. Если улучшение наступает, то в этой ситуации провокационная проба не рекомендуется

Если улучшение наступает, то в этой ситуации провокационная проба не рекомендуется. Долговременный план лечения должен включать на определенном этапе (через 6–9 месяцев или когда ребенку исполнится год) провокационную пробу с полностью гидролизированными смесями перед повторным переходом на коровье молоко (все в условиях стационара) [4, 12]. Основное большинство младенцев с подозрением на аллергию на коровье молоко будут находиться на искусственном вскармливании и иметь комбинацию симптомов, указанных в шкале CoMiSS [13]. Этим младенцам рекомендуется прием полностью гидролизированных смесей – с доказанной эффективностью в течение 2–4 недель. Если симптомы не исчезают, аллергия на коровье молоко маловероятна. Тем не менее, поскольку небольшой процент младенцев с аллергией на коровье молоко по-прежнему будут реагировать на пептиды, присутствующие в полностью гидролизированных смесях, этой подгруппе следует рассмотреть назначение аминокислотных смесей. В случае исчезновения симптомов, рекомендуется выполнить провокационную пробу с коровьим молоком под медицинским наблюдением.

В соответствии с руководством «Диагностика и обоснование лечения аллергии на коровье молоко Всемирной аллергологической организации (DRACMA)», при IgE-опосредованной аллергии на коровье молоко полностью гидролизированные смеси на основе коровьего молока предпочтительнее соевой детской смеси, но требуется больше данных: «очень мало данных, подтверждающих возможное преимущество полностью гидролизированных смесей по сравнению с соевой смесью» [3]. Несмотря на использование соевой детской смеси более столетия, ее популярность варьируется в широких пределах [12]. Организация Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments обратила внимание на присутствие в смеси изофлавонов и их неизвестное влияние на здоровье детей. По данным обзора литературы Американской педиатрической академии, от 10 до 14% детей с аллергией на коровье молоко приобретут сенсibilизацию к сое с более высоким уровнем заболеваемости неIgE-опосредованной аллергией на коровье молоко, чем IgE-опосредованной [25]. В соответствии с последним метаанализом распространенность аллергии к сое в общей популяции составила 0,5%, тогда как распространение сенсibilизации после использования соевой смеси достигло 8,7% [26].

Детская смесь на основе сои отличается высоким содержанием изофлавонов, которые, по данным исследований на животных, вызывают эстрадиол-подобные эффекты [27]. Рисовые гидролизаты, запускаемые в серийное производство все в большем количестве стран, могут получить большее научное обоснование в связи с накоплением данных об эффективности и безопасности [28, 29]. Содержание мышьяка в рисовой детской смеси должно быть указано [30]. Полностью гидролизированные смеси на основе рисового белка не содержат аллергенов к белкам коровьего молока. Более того, рисовые гидролизаты продаются по более низкой цене, чем полностью гидролизированные смеси на основе коровьего молока. При наличии анафилактической реакции WAO-DRACMA рекомендует использовать аминокислотные смеси, а не полностью гидролизированные смеси [3]. В соответствии с этим же руководством при синдроме энтероколита, индуцированного пищевыми белками (FPIES), аминокислотные смеси также являются первым выбором [3].

При лечении аллергии на коровье молоко необходимо помнить, что аллергенные пептиды являются потенциально опасными. Рекомендуется использовать пептиды с пониженной аллергенностью, но способные индуцировать переносимость. Следовательно, частично гидролизированные смеси не могут использоваться для лечения, но являются действенным средством профилактики. Поскольку частично гидролизированные смеси содержат больше пептидов, чем полностью гидролизированные смеси, частично гидролизированные смеси могут вызвать активацию симптомов у сенситизированных младенцев [3, 4, 12].

При наличии анафилактической реакции WAO-DRACMA рекомендует использовать аминокислотные смеси, а не полностью гидролизированные смеси. В соответствии с этим же руководством при синдроме энтероколита, индуцированного пищевыми белками (FPIES), аминокислотные смеси также являются первым выбором

Несмотря на то что переносимость полностью гидролизированных смесей у пациентов с аллергией на коровье молоко составляет >90%, а аминокислотных смесей >95%, переносимость частично гидролизированных смесей у младенцев с аллергией на коровье молоко менее 50% [4].

В попытке стандартизировать диагностику и лечение аллергии на коровье молоко многие научные общества разработали рекомендации. Из-за отсутствия специфических симптомов аллергия на коровье молоко характеризуется как избыточной, так и недостаточной диагностикой. Доступность и стоимость смеси также влияют на решения о ведении пациентов, принимаемые врачами.

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА

Дополнение детской смеси, такой как полностью гидролизированные смеси, пребиотиками или пробиотика-

ми (*L. rhamnosus* GG, *Bifidobacteria breve*) также является дополнительным преимуществом [31]. Состав кишечной микробиоты у младенцев с аллергией на коровье молоко и без нее отличается как по составу, так и по количеству [32]. Следовательно, прием пробиотиков, полезных бактерий может способствовать восстановлению здорового равновесия кишечной микробиоты и повысить эффективность исключательной диеты. Известно, что пробиотики оказывают перекрестное воздействие на кишечные иммунные клетки.

Диагностика аллергии на коровье молоко все еще затруднена. Наиболее рекомендуемым и предпочтительным выбором лечения по-прежнему является полностью гидролизованная смесь, тогда как в самых тяжелых случаях используют аминокислотные смеси

Основную антигенную нагрузку кишечника составляют пищевые антигены и кишечная микробиота. Пероральная переносимость является результатом постоянного отсутствия реакции на пищевые антигены. Кишечная микробиота играет существенную роль в корректировке иммунного ответа [33].

В просвете кишечника пробиотические бактерии выполняют различные механизмы действия: гидролизуют пептиды, являющиеся потенциально антигенными, снижают проницаемость кишечника и, как следствие, уменьшают проникновение антигенов из просвета кишечника в системный кровоток, стимулируют местное производство IgA, регулируют местные воспалительные реакции и стимулируют дифференциацию и рост слизистой ЖКТ [32]. Прием *Lactobacillus rhamnosus* LGG детьми (возраст <2 лет), страдающими от экземы, с пищевой аллергией, подтвержденной провокационной пробой, вызвал значительное снижение показателя экземы [34]. Смесь, обогащенная LGG, также снижает желудочно-кишечные симптомы у детей с экземой [35]. У последних провокационная проба с коровьим молоком в сравнении с плацебо привела к повышению уровня IgA в кале и снижению уровня фактора некроза опухоли-альфа [36]. По данным исследования, LGG существенно повышает В-клетки памяти наряду со стимуляцией секреции интерферона-γ у младенцев с аллергией на коровье молоко и IgE-ассоциированным дерматитом в отличие от здоровых [37]. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что младенцы с предрасположенностью к атопии могут иметь аномальную структуру кишечной микробиоты, что объясняет благоприятное действие пробиотиков только у этой группы [38]. Добавление LGG в полностью гидролизированные смеси на основе казеина существенно снизило активность воспалительного процесса в слизистой оболочке кишечника по сравнению с тем же гидролизатом без пробиотиков у младенцев с колитом [39]. В группе, получающей пробиотики, через 1 месяц их приема уровень кальпротектина и число детей с сохраняющейся скрытой кровью в стуле значительно снизилось [39]. Основной целью лечения аллергии на коровье молоко, конечно же, является исчезновение симптомов. Тем не

менее второй целью почти такой же степени важности является приобретение пероральной переносимости.

Поскольку обогащение полностью гидролизированных смесей *L casei* CRL431 и *Bifidobacterium lactis* Bb-12 не привело к повышению переносимости, возможно, что этот эффект является штаммоспецифическим [40].

При сравнении полностью гидролизованной смеси с LGG или без них двойная слепая плацебо-контролируемая пищевая провокационная проба (DBPCFC) в исследовании по сравнению полностью гидролизированных смесей с LGG и без них (не менее 1.4×10^7 КОЕ/100 мл) показала отрицательный результат у 15/28 (53,6 %) младенцев, получающих полностью гидролизированные смеси без LGG, и у 22/27 (81,5%, $p = 0,027$) младенцев, получающих полностью гидролизированные смеси с LGG. Эти данные могут

внести изменения в подход к лечению младенцев с аллергией на коровье молоко путем ускорения приобретения ими пищевой переносимости [41].

ВЫВОД

Диагностика аллергии на коровье молоко все еще затруднена. Наиболее рекомендуемым и предпочтительным выбором лечения по-прежнему является полностью гидролизованная смесь, тогда как в самых тяжелых случаях используют аминокислотные смеси. Рисовые гидролизаты и соевые детские смеси считаются средствами второго выбора. Манипуляция кишечной микробиотой может усилить формирование пищевой переносимости.



ЛИТЕРАТУРА

1. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J All Clin Immunol*, 2011, 127: 594-602.
2. Sackesen C. Epidemiology of cow's milk allergy: has it changed? *Clin Transl Allergy*, 2011, 1(Suppl 1): S50.
3. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *World Allergy Organ J*, 2010, 3: 157-61.
4. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012, 55: 221-9.
5. Host A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2002, 89(6 Suppl 1): 33-7.
6. Host A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy*, 1990, 45: 587-96.
7. Gordon BR. The allergic march: can we prevent allergies and asthma? *Otolaryngol Clin North Am*, 2011, 44: 765-77.
8. Vandenplas Y, Cruchet S, Faure C, et al. When should we use partially hydrolysed formulae for frequent gastrointestinal symptoms and allergy prevention? *Acta Paediatr*, 2014, 103: 689-95.
9. Fuertes E, Standl M, von Berg A, et al. Parental allergic disease before and after child birth poses similar risk for childhood allergies. *Allergy*, 2015 (in press).
10. Papadopoulou A, Tsoukala D, Tsoumakas K. Rhinitis and asthma in children: comorbidity or united airway disease? *Curr Pediatr Rev*, 2014, 10: 275-81.
11. Scadding GK, Brock C, Chouiali F et al. Laryngeal inflammation in the sudden infant death syndrome. *Curr Pediatr Rev*, 2014, 10: 309-13.
12. Vandenplas Y, Alarcon P, Alliet P, et al. Algorithms for managing infant constipation, colic, regurgitation and cow's milk allergy in formula-fed infants. *Acta Paediatr*, 2015, 104: 449-57.
13. Vandenplas Y, Dupont C, Eigenmann P, et al. A workshop report on the development of the Cow's Milk-related Symptom Score awareness tool for young children. *Acta Paediatr*, 2015, 104: 334-9.
14. Vandenplas Y, Althera Study group, Steenhout P, et al. A pilot study on the application of a symptom-based score for the diagnosis of cow's milk protein allergy. *SAGE Open Medicine*, 2014. doi 10.1177/221050312114523423.
15. Coscia A, Orrù S, Di Nicola P et al. Cow's milk proteins in human milk. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2012, 26(3 Suppl): 39-42.
16. Lowe AJ, Dharmage SC, Allen KJ et al. The role of partially hydrolyzed whey formula for the prevention of allergic disease: evidence and gaps. *Expert Rev Clin Immunol*, 2013, 9: 31-41.
17. Ah-Leung S, Bernard H, Bidat E et al. Allergy to goat and sheep milk without allergy to cow's milk. *Allergy*, 2006, 61: 1358-65.
18. Katz Y, Goldberg MR, Zadik-Mnuhin G, et al. Cross-sensitization between milk proteins: reactivity to a «kosher» epitope? *Isr Med Assoc J*, 2008, 10: 85-8.
19. Ehlal MS, Hazeima KA, Al-Mesaifri F et al. Camel milk: an alternative for cow's milk allergy in children. *Allergy Asthma Proc*, 2011, 32: 255-8.
20. Businco L, Giampietro PG, Lucenti P, et al. Allergenicity of mare's milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2000, 105: 1031-4.
21. Vincenzetti S, Foghini L, Pucciarelli S et al. Hypoallergenic properties of donkey's milk: a preliminary study. *Veterinaria Italiana*, 2014, 50: 99-107.
22. Iacono G, Carroccio A, Cavataio F et al. Use of ass's milk in multiple food allergy. *J Pediatr Gastr Nutr*, 1992, 14: 177-81.
23. Monti G, Bertino E, Muratore MC et al. Efficacy of donkey's milk in treating highly problematic cow's milk allergic children: an in vivo and in vitro study. *Pediatr Allergy Immunol*, 2007, 18: 258-64.
24. Loss G, Depner M, Ulfman LH, et al; PASTURE study group. Consumption of unprocessed cow's milk protects infants from common respiratory infections. *Allergy Clin Immunol*, 2015, 135: 56-62.
25. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics*, 2000, 106: 346-9.
26. Katz Y, Gutierrez-Castrellon P, González MG, et al. A comprehensive review of sensitization and allergy to soy-based products. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2014, 46: 272-81.
27. www.afssa.fr; Mars 2005.
28. Vandenplas Y, De Greef E, Hauser B, et al. Safety and tolerance of a new extensively hydrolyzed rice protein-based formula in the management of infants with cow's milk protein allergy. *Eur J Pediatr*, 2014, 173: 1209-16.
29. Vandenplas Y, De Greef E, Hauser B; et al. An extensively hydrolysed rice protein-based formula in the management of infants with cow's milk protein allergy: preliminary results after 1 month. *Arch Dis Child*, 2014, 99: 933-6.
30. Hojsak I, Braegger C, Bronsky J et al. Arsenic in rice: a cause for concern. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2015, 60: 142-5.
31. Vandenplas Y, Steenhout P, Planoudis Y et al. Treating cow's milk protein allergy: a double-blind randomized trial comparing two extensively hydrolysed formulas with probiotics. *Acta Paediatr*, 2013, 102: 990-8.
32. Canani RB, Di Costanzo M. Gut microbiota as potential therapeutic target for the treatment of cow's milk allergy. *Nutrients*, 2013, 5: 651-62.
33. Mowat AM. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol*, 2003, 3: 331-41.
34. Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: A novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 1997, 99: 179-85.
35. Isolauri E, Arvola T, Sutas Y et al. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy*, 2000, 30: 1604-10.
36. Isolauri E. Studies on Lactobacillus GG in food hypersensitivity disorders. *Nutr Today Suppl*, 1996, 31: 285-315.
37. Nermes M, Kantele JM, Atosuo TJ et al. Interaction of orally administered Lactobacillus rhamnosus GG with skin and gut microbiota and humoral immunity in infants with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*, 2010, 41: 370-7.
38. Pohjavuori E, Viljanen M, Korpela R, et al. Lactobacillus GG effect in increasing IFN-γ production in infants with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 114: 131-6.
39. Baldassarre ME, Laforgia N, Fanelli M et al. Lactobacillus GG improves recovery in infants with blood in the stools and presumptive allergic colitis compared with extensively hydrolyzed formula alone. *J Pediatr*, 2010, 156: 397-401.
40. Hol J, van Leer EH, Elink Schuurman BE et al. Cow's milk allergy modified by elimination and lactobacilli study group. The acquisition of tolerance toward cow's milk through probiotic supplementation: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 121: 1448-54.
41. Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G et al. Effect of extensively hydrolyzed casein formula supplemented with Lactobacillus GG on tolerance acquisition in infants with cow's milk allergy: a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 129: 580-2.

ЭНУРЕЗ В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА

Недержание мочи является распространенной проблемой детского возраста. В структуре расстройств произвольного мочеиспускания в детском возрасте ведущее место занимает изолированный (моносимптомный) ночной энурез. В статье представлена современная классификация моносимптомного ночного энуреза; приводится характеристика возможных патогенетических механизмов его развития. Подробно рассмотрены алгоритмы диагностики и вопросы немедикаментозной и медикаментозной терапии.

Ключевые слова: энурез, дети, патогенез, диагностика, лечение, десмопрессин, холиноблокаторы.

I.N. ZAKHAROVA, MD, Prof., E.B. MUMLADZE, PhD in medicine, I.I. PSHENICHNIKOVA

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, MoH RF, Moscow

ENURESIS IN PEDIATRIC PRACTICE

Urinary incontinence is a common problem of childhood. Among voluntary urination disorders in children, isolated (monosymptomatic) nocturnal enuresis is the most widespread. The article presents the modern classification of monosymptomatic nocturnal enuresis and describes the potential pathogenetic mechanisms of its development. Diagnostic algorithms and challenges of non-pharmacological and drug therapy are considered in detail.

Keywords: enuresis, children, pathogenesis, diagnosis, treatment, desmopressin, cholinoblockers.

Недержание мочи является распространенной проблемой детского возраста и причиной нарушения социальной адаптации, значительных психологических и эмоциональных трудностей у детей и членов их семей. Расстройства произвольного мочеиспускания наблюдаются у 15% детей начиная с пятилетнего возраста. Большинство из них страдают так называемым изолированным (моносимптомным) ночным энурезом.

Энурез (ночное недержание мочи) характеризуется периодическими эпизодами непроизвольного мочеиспускания во время сна у детей возраста пяти лет и старше [1]. Специалисты Международного общества по проблемам недержания мочи у детей (International Children's Continence Society – ICCS) выделили *моносимптомную* и *полисимптомную* (немоносимптомную) формы энуреза. **Моносимптомный энурез** диагностируется при отсутствии других симптомов, указывающих на расстройство функции мочевого пузыря [1]. Как правило, *моносимптомный* ночной энурез делится на **первичную** и **вторичную формы**.

Под **первичным энурезом** понимают ночное недержание мочи у ребенка, не имеющего ранее хотя бы одного «сухого» периода в течение 6 месяцев. По оценкам экспертов, у 80% детей, страдающих ночным энурезом, наблюдается первичная форма.

Вторичный энурез возникает после периода «сухих» ночей, продолжающегося более шести месяцев [2]. Развитие вторичного энуреза часто приписывают влиянию чрезвычайных стрессовых воздействий, имевших место в уязвимый период жизни ребенка (например, развод родителей, рождение брата или сестры, переезд).

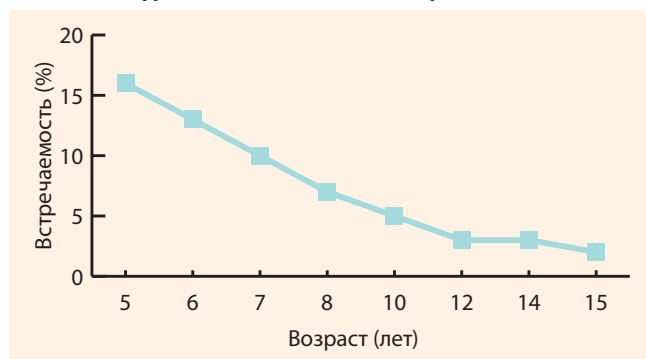
Тем не менее точные причины вторичной формы моносимптомного энуреза окончательно не определены.

Полисимптомный энурез определяется при наличии у ребенка симптомов нарушения функции нижних мочевых путей, в числе которых [1]:

- увеличение (≥ 8 р/сут) или уменьшение (≤ 3 р/сут) частоты мочеиспусканий,
- дневное недержание мочи,
- императивные позывы к мочеиспусканию,
- задержка начала мочеиспускания,
- необходимость усилия в начале или в процессе мочеиспускания,
- вялая, тонкая струя мочи,
- прерывистый характер мочевого струи,
- чувство неполного опорожнения мочевого пузыря,
- постмикционный дриблинг (подтекание/капание мочи),
- боли в области гениталий, внизу живота.

Моно- и полисимптомный энурез патогенетически родственны, и поэтому способы их оценки и методы лечения перекликаются [3]. У 20% детей, страдающих ночным недержанием мочи, симптомы наблюдаются и в дневное время [4]. Наличие у ребенка ночного недержания мочи с симптомами в дневное время расценивается как дисфункция мочеиспускания, или так называемый **комплексный (комбинированный) энурез**. Дневная симптоматика может быть ограничена наличием императивных позывов к мочеиспусканию, увеличением частоты мочеиспусканий, но зачастую включает также недержание мочи. У детей, страдающих комбинированным энурезом, могут выявляться урологические (например, нестабильность детрузора, рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей) и неврологические (спинальная дизрафия) расстройства [5]. Около 15% детей с ночным недержанием мочи также страдают энкопрезом [5]. Сочетание симптомов недержания мочи и кала у детей часто описывается как синдром элиминационной дисфункции, или дисфункция кишечника и мочевого пузыря [6].

Рисунок 1. Распространенность моносимптомного ночного энуреза в зависимости от возраста



Эпидемиология и естественное течение. Моносимптомный ночной энурез часто встречается у детей. Его распространенность варьирует в зависимости от возраста (рис. 1) [7–9].

Моносимптомный ночной энурез в два раза чаще встречается у мальчиков. Спонтанное выздоровление в течение года наблюдается примерно у 15% больных [10, 11]. Чем дольше сохраняется энурез, тем меньше вероятность его спонтанного разрешения [8, 10].

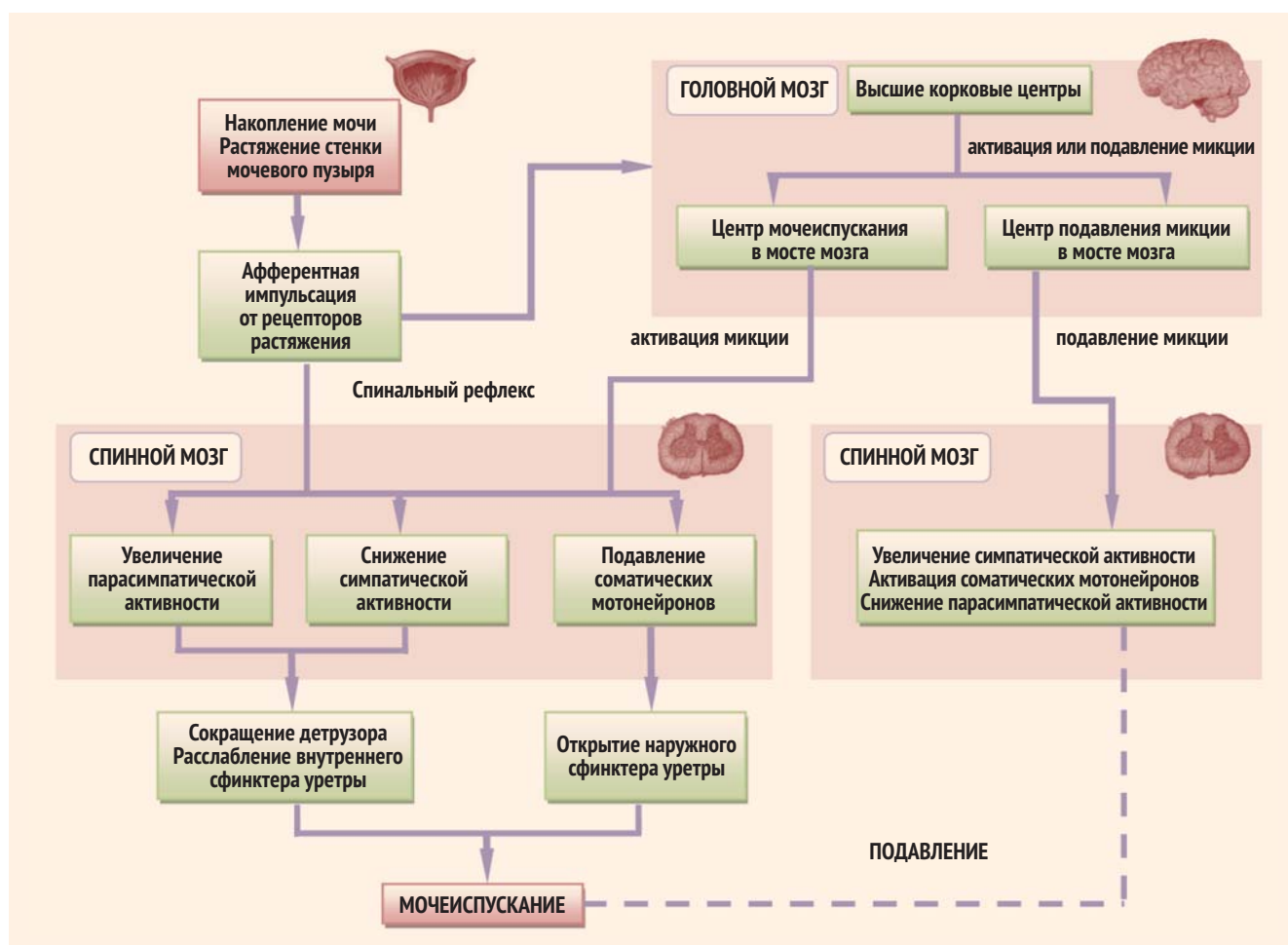
Функциональное созревание мочевого пузыря.

Нормальная функция мочевого пузыря зависит от сложной взаимосвязи между вегетативными и соматическими нервными центрами, которые расположены в спинном мозге, стволе мозга, среднем мозге и высших корковых центрах (рис. 2).

Одновременное согласованное расслабление детрузора мышечной стенки мочевого пузыря и сопротивление внутреннего сфинктера уретры обеспечивает накопительную функцию мочевого пузыря. После рождения ребенка функция мочевого пузыря координируется нижними отделами спинного мозга. Мочеиспускание на данном этапе является бесконтрольным: несдерживаемое сокращение мышечной стенки вызывается нарастающим наполнением мочевого пузыря. Мочеиспускание у новорожденных может быть инициировано рефлексорно, например, при кормлении, купании, щекотке и т.д. В течение первых трех лет жизни вместимость мочевого пузыря увеличивается непропорционально по отношению к площади поверхности тела. К четырем годам большинство детей мочится по пять-шесть раз в день [12, 13].

Становление навыков контроля над мочеиспусканием происходит на фоне общего психофизиологического созревания, когда ребенок впервые начинает осознавать

Рисунок 2. Регуляция процесса мочеиспускания



потребность в мочеиспускании, учится произвольно подавлять сокращения детрузора и координировать функции сфинктера и детрузора. Навык контролировать мочеиспускание в период бодрствования развивается примерно к возрасту четырех лет. Ночной контроль мочеиспускания может быть достигнут через промежуток времени, составляющий от нескольких месяцев до нескольких лет после развития навыков дневного контроля [14, 15]. Задержка формирования навыков регуляции мочеиспускания является результатом целого ряда проблем, которые включают: нарушение опорожнения мочевого пузыря, гиперактивный и гипорефлекторный мочевой пузырь, рецидивирующие инфекции мочевых путей, пузырно-мочеточниковый рефлюкс.

ЭТИОЛОГИЯ

Развитие моносимптомного ночного энуреза происходит в результате воздействия одного или нескольких этиологических факторов [17, 18]. В настоящее время признаны три основных патогенетических механизма ночного недержания мочи [19]:

- ночная полиурия,
- гиперактивность детрузора,
- высокий порог пробуждения.

Другими факторами, вносящими свой вклад в развитие заболевания, считаются: задержка структурно-функционального созревания, генетическая предрасположенность и аномальная секреция антидиуретического гормона (АДГ, вазопрессин). Психологические и поведенческие нарушения, вероятнее всего, являются результатом, а не причиной энуреза [20–22].

Задержка структурно-функционального созревания

Довольно часто моносимптомный ночной энурез проходит самостоятельно. Это наблюдение подчеркивает роль общей структурно-функциональной незрелости в его патогенезе [23–25]. Как показали исследования, проведенные у детей с энурезом, чаще наблюдается задержка становления двигательных и речевых навыков [26, 27]. Гипотеза о различии в темпах созревания центральной нервной системы у пациентов с первичным энурезом, по сравнению со здоровыми детьми, подтверждается результатами нейрофизиологических исследований [28–30]. Эпизоды ночного недержания мочи у них взаимосвязаны с характерными уродинамическими и электроэнцефалографическими (ЭЭГ) находками. Результаты ЭЭГ детей, страдающих энурезом, свидетельствуют о том, что по мере становления навыков произвольной регуляции мочеиспускания, в центральной нервной системе формируется способность распознавать позывы к мочеиспусканию и произвольно их контролировать [30].

Роль наследственной предрасположенности

Существует наследственная предрасположенность к ночному недержанию мочи. Конкордантность среди монозиготных близнецов почти вдвое больше, чем у

дизиготных (68 и 36% соответственно) [31]. Если один из родителей страдал в детском возрасте ночным недержанием мочи, риск развития энуреза у ребенка составляет 45%, если страдали оба родителя – эта вероятность возрастает до 75% [32]. Аутосомно-доминантная форма первичного ночного энуреза с пенетрантностью более чем 90% связана с локусом хромосомы 13q13-q14.3 (MIM% 600631) [33]. Другие ответственные за развитие энуреза гены были идентифицированы на хромосомах 12q13-Q21 и 22q11 [34].

Малая емкость мочевого пузыря

Объем мочевого пузыря при рождении составляет около 60 мл. Он увеличивается с возрастом относительно постоянными темпами, которые составляют около 30 мл в год. У детей, страдающих ночным недержанием мочи, даже при отсутствии симптомов в дневное время выявляется меньшая емкость мочевого пузыря по сравнению со здоровыми сверстниками [35–38].

Клинически пониженная емкость мочевого пузыря проявляется частыми мочеиспусканиями и нередко встречается у детей с циститами или запорами [39]. Уменьшенная емкость мочевого пузыря является скорее функциональной, нежели анатомической особенностью. Сравнение функциональной емкости мочевого пузыря во время бодрствования и под влиянием общей анестезии продемонстрировало, что в состоянии бодрствования дети, страдающие ночным недержанием мочи, имели меньшую емкость мочевого пузыря по сравнению со здоровыми. При этом средний объем мочи у больных и здоровых детей, находящихся в состоянии наркоза, значительно не различался [40].

Клинически пониженная емкость мочевого пузыря проявляется частыми мочеиспусканиями и нередко встречается у детей с циститами или запорами

В другом исследовании максимальная емкость мочевого пузыря в дневное время была одинаковой у детей с энурезом и в контрольной группе [41]. Однако у пациентов с ночным недержанием мочи максимальный объем порции мочи, выделенной в ночное время, был значительно меньше максимально возможной емкости мочевого пузыря в период бодрствования, а значит, неспособность накапливать и удерживать мочу во время сна играет ведущую роль в развитии ночного энуреза.

Ночная полиурия

Избыточное образование мочи во время сна играет важную роль в патогенезе ночного энуреза [3, 42, 43]. Ночная полиурия может быть следствием избыточного потребления жидкости перед сном [44], снижения секреции антидиуретического гормона (АДГ) и уменьшения чувствительности к нему [45–49]. Клинические данные указывают взаимосвязь ночной полиурии с потреблением повышенного объема жидкости во второй половине

дня и вечером и большой утренней порции мочи, несмотря на наличие непроизвольных мочеиспусканий во время сна [44].

Роль антидиуретического гормона

У здоровых детей образование мочи в ночное время снижается, поскольку возрастает секреция АДГ и других регуляторных гормонов [50–51]. Взаимоотношения между секрецией АДГ и выработкой мочи в период ночного сна требуют дальнейшего изучения. Нарушения циркадного ритма секреции АДГ играют роль в патогенезе заболевания у некоторых пациентов с ночным энурезом. Тем не менее, являются ли эти нарушения первичными или вторичными (например, по отношению к сниженной емкости мочевого пузыря или задержке созревания), не ясно. Некоторые авторы пытались объяснить причины энуреза у детей с точки зрения нарушенной циркадной выработки АДГ. Стартовые исследования обнаружили сниженный ответ на вазопрессин у детей с энурезом по сравнению со здоровыми сверстниками. На этом основании была выдвинута гипотеза о том, что к ночному недержанию мочи приводит ее избыточное образование, превышающее емкость мочевого пузыря. В последующих работах это наблюдение воспроизвести не удалось.

В других исследованиях было выявлено снижение ночной секреции АДГ, что также приводило к увеличению объема мочи. В основе этого явления может находиться малая емкость мочевого пузыря, поскольку секреция вазопрессина возрастает по мере растяжения его стенок [52]. Следует заметить, что ни одно из описанных наблюдений не объясняет, почему дети не просыпаются к моменту мочеиспускания. Обнаружено, что осмолярность утренней мочи у здоровых и страдающих энурезом детей не различается и по мере взросления возрастает и у тех и у других. Это дает основания предполагать, что нарушение циркадной секреции и отсутствие адекватного ответа на АДГ может являться следствием общей морфо-функциональной незрелости [53].

Гиперактивность детрузора

Уродинамическое тестирование позволяет выявить разнообразные нарушения функции детрузора у детей с комплексным энурезом. Дети, страдающие моносимптомным первичным ночным энурезом, как правило, не имеют отчетливых аномалий уродинамики. Тем не менее у пациентов с рефрактерной к терапии первичной формой моносимптомного ночного недержания мочи дисфункция мочевого пузыря должна рассматриваться как один из патогенетических факторов [54].

Большинство исследований показывают, что частота гиперрефлекторной дисфункции мочевого пузыря у детей с первичным моносимптомным ночным энурезом аналогична таковой у детей без наличия клинической симптоматики (от 3 до 5%) [55–57]. Тем не менее у пациентов с моносимптомным ночным недержанием мочи могут наблюдаться нарушения циркадного ритма торможения активности детрузора [58]. Уродинамические

исследования, проводимые во время сна, показали, что единственным отличием детей, страдающих энурезом, от здоровых является повышенная скорость сокращений мочевого пузыря, которые возникают на фоне эпизодов непроизвольного мочеиспускания [59]. Была установлена взаимосвязь между непроизвольным мочеиспусканием

Большинство исследований показывают, что частота гиперрефлекторной дисфункции мочевого пузыря у детей с первичным моносимптомным ночным энурезом аналогична таковой у детей без наличия клинической симптоматики (от 3 до 5%)

во сне и активностью мышц тазового дна. Если напряжение детрузора сопровождалось повышением тонуса мышц тазового дна, непроизвольного мочеиспускания не происходило, пациент просыпался. В обратной ситуации сокращение детрузора обычно сопровождалось непроизвольным мочеиспусканием [60–61].

Нарушение порога пробуждения

Значение аномально глубокого сна как одной из причин энуреза является спорным. Родители детей, страдающих энурезом, характеризуют их сон как аномально крепкий [62, 63]. Это наблюдение может быть ошибочным, поскольку детей, не страдающих энурезом, родители будят редко. Тем не менее исследование в лаборатории сна показало, что порог пробуждения у здоровых детей ниже, нежели у детей, страдающих ночным недержанием мочи (40 и 9% соответственно) [64]. Чрезмерно глубокий сон способствует ночному недержанию мочи у подростков и взрослых [65]. В другом исследовании сна установлено, что дети с тяжелым, резистентным к терапии энурезом (≥ 5 «мокрых» ночей в неделю) спят менее глубоко по сравнению со сверстниками контрольной группы, однако не просыпаются к моменту мочеиспускания [66].

У больных энурезом чаще наблюдалась кортикальная активация без полного пробуждения. Ее частота коррелировала с наличием нестабильных сокращений мочевого пузыря, из чего возникло предположение о парадоксальном подавлении центров пробуждения сигналами мочевого пузыря. Другие сомнографические исследования показали одинаковые паттерны сна у здоровых и страдающих ночным недержанием мочи детей [67, 68]. В них установлено, что непроизвольное мочеиспускание может наблюдаться в течение всей ночи, но в первую очередь во время NREM фазы сна [69].

Психологические причины

Психологические нарушения традиционно рассматриваются как один из этиологических факторов ночного энуреза, хотя причинно-следственная взаимосвязь доказана не была. У детей с разрешившимся энурезом, даже на фоне сохраняющихся психологических проблем, рецидивы отсутствуют [20, 21, 70]. Кроме того, наблюдает-

ся тенденция к улучшению психологического состояния ребенка после разрешения энуреза, что позволяет расценивать психологические нарушения как следствие энуреза, а не его причину [20–22].

Ночной энурез может быть взаимосвязан с нарушениями психоневрологического статуса, включая задержку умственного развития, синдром гиперактивности с дефицитом внимания и сниженную самооценку [71–73]. Нарушения сна могут как вызывать, так и усугублять эти проблемы [74].

Дифференциальный диагноз

Моносимптомный ночной энурез следует дифференцировать со следующими заболеваниями и состояниями:

- недиагностированные соматические расстройства (ночные судороги, сахарный и несахарный диабет, гипертиреоз),
- энкопрез или запор,
- функциональные нарушения мочеиспускания,
- инфекции мочевыводящих путей,
- хронические заболевания почек,
- миеломенингоцеле и другие поражения спинного мозга,
- обструктивные поражения верхних дыхательных путей (обструктивное апноэ сна),
- энтеробиоз,
- психогенная полидипсия.

ОБСЛЕДОВАНИЕ

Обследование ребенка с моносимптомным ночным энурезом должно включать анамнез, физикальное обследование и анализ мочи. Анамнез, в том числе оценка дневника мочеиспусканий, является основным методом исследования. Основная цель обследования – исключить наличие структурной и органической патологии (например, клапан задней уретры или другие анатомические аномалии, спинальную грыжу, сахарный диабет и т. д.).

Анамнез

При сборе анамнеза необходимо выяснить:

- наличие дневного недержания мочи и/или дизурических расстройств,
- наличие и продолжительность «сухого периода»,
- частоту ночного энуреза и его особенности (например, количество «мокрых» ночей в неделю или месяц, число эпизодов за ночь, время эпизодов, приблизительный объем выделяемой мочи, наличие пробуждения во время или после непроизвольного мочеиспускания),
- дневник потребления жидкости (сколько и в какое время суток ребенок пьет); это будет способствовать выявлению детей с сахарным диабетом, заболеваниями почек или психогенной полидипсией,
- наличие запоров, энкопреза,
- проводимая ранее терапия,
- семейный анамнез (наличие симптомов апноэ сна, диабета, признаков инфекции мочевыводящих путей, неврологических заболеваний),
- наличие случаев ночного недержания мочи в семье,

- взаимоотношения в семье и со сверстниками (особенно важно при вторичной форме энуреза),
- восприятие проблемы ребенком и семьей: риск резистентности к лечению увеличивается у детей, которых не беспокоит наличие у них энуреза,
- особенности поведения ребенка.

Обследование ребенка с моносимптомным ночным энурезом должно включать анамнез, физикальное обследование и анализ мочи

Дневник мочеиспусканий, который должен включать:

- число дневных походов в туалет,
- обычный объем выделенной мочи (для оценки емкости мочевого пузыря),
- максимальную продолжительность времени между мочеиспусканиями,
- наличие и характер дизурических симптомов.

Физикальное обследование направлено на выявление анатомио-физиологических особенностей, которые могут лежать в основе заболевания:

- низкий рост и/или артериальная гипертензия могут указывать на поражение почек,
- обнаружение влаги на нижнем белье является признаком дневного недержания,
- пальпация кала в брюшной полости позволит предположить наличие запора или энкопреза,
- перианальные экскориации или вульвовагинит могут указывать на наличие энтеробиоза,
- наличие аномалий в области крестцового отдела позвоночника (например, аномальный рост волос или выраженная асимметрия ягодичной складки) может указывать на скрытые аномалии спинного мозга,
- обнаружение неполного опорожнения мочевого пузыря с помощью перкуссии и / или пальпации или наблюдение за процессом мочеиспускания поможет выявить урологические аномалии (например, клапан задней уретры, эктопию уретры),
- крипторхизм, недоразвитие мошонки, ненормальное расположение мочеиспускательного канала также могут указывать на урологическую патологию.

Анализ мочи (в т. ч. с определением удельного веса) следует проводить у всех детей с моносимптомным энурезом. Он используется в качестве скринирующего метода для выявления диабетического кетоацидоза, несахарного диабета, водной интоксикации и / или бессимптомной инфекции мочевых путей.

Ультразвуковое исследование органов мочевыделительной системы, микционная цистоуретерография показаны детям с дневным недержанием, наличием в анамнезе инфекции мочевыделительной системы и дизурическими расстройствами, признаками структурных урологических аномалий. Ультразвук позволит оценить емкость мочевого пузыря, объем остаточной мочи, толщину стенок мочевого пузыря [75, 76]. Детям с подозрением на наличие аномалий крестцового отдела позвоночника показано проведение магнитно-резонансной томографии [77].

ТЕРАПИЯ

Необходимо объяснить родителям, что адекватное потребление жидкости в течение дня имеет большое значение для лечения энуреза. Родители должны понимать, что объем потребляемой ребенком жидкости определяется с учетом температуры окружающей среды, пищевого рациона и физической активности. Предлагаемый минимум 1 литр жидкости в день для ребенка возраста 5 лет и 1,5 литра для 10 лет. Следует исключить из семейного рациона напитки, содержащие высокий уровень сахара или кофеин [78, 79].

Посещение ребенком туалета в течение дня желательно через регулярные промежутки времени (как правило, 4–5 раз в день) и перед сном.

Одним из способов терапии моносимптомного ночного энуреза является метод положительного психологического подкрепления, или так называемая мотивационная терапия. В данном случае рекомендуется поощрять ребенка не за отсутствие «мокрых» ночей, а за поведение, способствующее лечению, как, например, питье достаточного количества жидкости в течение дня, самостоятельный поход в туалет перед сном, помощь в смене мокрых простыней, прием лекарств. Недопустимо применение наказаний. В случае необходимости следует прибегнуть к консультации психотерапевта.

Одним из действенных методов лечения, который в ряде случаев предлагается в качестве терапии первой линии, является так называемый «мочевой будильник». Он представляет собой сенсорный аппарат, подающий звуковой, световой или вибросигнал при попадании первых капель мочи на белье с закрепленным там датчиком. Признаки улучшения, как правило, отмечаются на четвертой неделе применения. Предлагается продолжать терапию еще как минимум две недели после достижения устойчивого эффекта. Не стоит рекомендовать применение «мочевого будильника», если недержание мочи наблюдается у ребенка реже одного-двух раз в неделю. В случае если результат не был достигнут в течение трех месяцев, терапию продолжают только при наличии отчетливой положительной динамики в состоянии ребенка.

Одним из способов терапии моносимптомного ночного энуреза является метод положительного психологического подкрепления, или так называемая мотивационная терапия

Доказанной эффективностью среди медикаментозных методов лечения моносимптомного энуреза обладает **десмопрессин** (Минирин®) [80, 81] – синтетический аналог антидиуретического гормона (вазопрессина), вырабатываемого гипофизом. В результате изменений в структуре молекулы десмопрессина по сравнению с молекулой природного вазопрессина – дезаминирование 1-цистеина и замена 8-L-аргинина на D-аргинин – антидиуретический эффект десмопрессина выражен в большей степени, минимизировано действие на гладкую

Минирин®
ТАБЛЕТКИ ПОДЪЯЗЫЧНЫЕ 60/120/240 мкг
ДЕСМОПРЕССИН

*Сухие ночи
счастливые дни!*

- ✓ Мгновенно растворяется во рту
- ✓ Не нужно запивать водой
- ✓ Высокая биодоступность
- ✓ Эффективен в меньших дозировках

Применяется по назначению врача. Имеются противопоказания. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией. Информация для специалистов здравоохранения

ООО «ФЕРРИНГ ФАРМАСЕТИКАЛЗ», 115054, Москва, Космодамианская наб., д. 52, стр. 4, б/ц «Риверсайд Тауэрз»
Тел.: +7(495)287-03-43, факс: +7(495)287-03-42

мускулатуру сосудов и внутренних органов и отсутствует влияние на образование в организме пациента собственного вазопрессина.

Применение десмопрессина (Минирин®) у детей с моносимптомным энурезом позволяет быстро достичь положительного эффекта. В качестве терапии выбора используется у детей начиная с шестилетнего возраста, если применение «мочевого будильника» неуместно или неприемлемо.

К настоящему времени разработана подъязычная (растворимая) форма Минирин® – таблетки по 60 и 120 мкг, которая рекомендуется Европейским медицинским агентством в качестве средства выбора для применения в педиатрической практике

Длительно стандартом в лечении моносимптомного энуреза являлось применение таблетированной формы десмопрессина (Минирин® в таблетках по 0,1 и 0,2 мг). К настоящему времени разработана подъязычная (растворимая) форма Минирин® – таблетки по 60 и 120 мкг, которая рекомендуется Европейским медицинским агентством в качестве средства выбора для применения в педиатрической практике. Препарат удобен в использовании и обладает стабильной фармакокинетикой [82]. Исследование детей с моносимптомным энурезом и СДВГ показало, что высокая эффективность монотерапии Минирином® связана не только с его действием на уровне почечных канальцев, но и с положительным влиянием на функциональное состояние ЦНС [83]. Поскольку одним из ключевых звеньев патогенеза

моносимптомного ночного энуреза является задержка становления навыков контроля над мочеиспусканием, наблюдающаяся на фоне общей психофизиологической незрелости, патогенетически обосновано комплексное применение десмопрессина с вегето- и ноотропными средствами. Улучшение метаболических и биоэнергетических процессов в нервных клетках ведет к уменьшению поведенческих расстройств, оказывает положительное влияние на детрузорно-сфинктерную диссинергию. Наибольшая эффективность описана у ноотропов нейротропного действия, которые в режиме длительной терапии могут обеспечить благоприятные условия для нормального созревания функций ЦНС и основных условно-рефлекторных механизмов [84].

Холиноблокаторы являются хорошо изученными препаратами и демонстрируют высокую эффективность при лечении гиперрефлекторной дисфункции мочевого пузыря. Наряду с этим, им свойственна высокая частота системных побочных эффектов, что ограничивает их применение. Антихолинергические препараты не применяются в виде монотерапии и не являются средствами первого выбора. Вопрос о применении холинолитиков рассматривается, если не удалось получить ответ на лечение десмопрессином.

Энурез является серьезной проблемой для маленького пациента, поскольку длительное течение заболевания неблагоприятно сказывается на его психологическом состоянии, адаптации в детских коллективах и в конечном итоге губительно действует на формирующуюся личность. Своевременная корректная диагностика, дифференцированный подход и назначение адекватной терапии позволят избежать многих трудностей, а в большинстве случаев – устранить проблему целиком.



ЛИТЕРАТУРА

1. Nevéus T et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *The Journal of urology*, 2006, 176(1): 314-324.
2. Von Gontard A et al. Clinical behavioral problems in day- and night-wetting children. *Pediatric Nephrology*, 1999, 13(8): 662-667.
3. Neveus T et al. Evaluation of and treatment for monosymptomatic enuresis: a standardization document from the International Children's Continence Society. *The Journal of urology*, 2010, 183(2): 441-447.
4. Koff S. Enuresis. In: Campbell's Urology, 7th ed, Walsh, P, Retik, A Jr, et al (Eds), WB Saunders, Philadelphia, 1998. p. 2055.
5. Rushton HG. Wetting and functional voiding disorders. *The Urologic clinics of North America*, 1995, 22(1): 75-93.
6. Feng WC, Churchill BM. Dysfunctional elimination syndrome in children without obvious spinal cord diseases. *Pediatric Clinics of North America*, 2001, 48(6): 1489-1504.
7. Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT. Factors related to the age of attainment of nocturnal bladder control: an 8-year longitudinal study. *Pediatrics*, 1986, 78(5): 884-890.
8. Bakker E et al. Voiding habits and wetting in a population of 4332 Belgian schoolchildren aged between 10 and 14 years. *Scandinavian journal of urology and nephrology*, 2002, 36(5): 354-362.
9. Howe AC, Walker CE. Behavioral management of toilet training, enuresis, and encopresis. *Pediatric Clinics of North America*, 1992, 39(3): 413.
10. Forsythe WL, Redmond A. Enuresis and spontaneous cure rate study of 1129 enuretics. *Archives of Disease in Childhood*, 1974, 49(4): 259-263.
11. Klacenberg G. Nocturnal enuresis in a longitudinal perspective. *Acta Paediatrica*, 1981, 70(4): 453-457.
12. Esperanca M, Gerrard JW. Nocturnal enuresis: studies in bladder function in normal children and enuretics. *Canadian Medical Association Journal*, 1969, 101(6): 324.
13. Bloom DA et al. Toilet habits and continence in children: an opportunity sampling in search of normal parameters. *The Journal of urology*, 1993, 149(5): 1087-1090.
14. Mota DM, Barros AJ. Toilet training: methods, parental expectations and associated dysfunctions. *Jornal de pediatria*, 2008, 84(1): 9.
15. Stadler AC, Gorski PA, Brazelton TB. Toilet training methods, clinical interventions, and recommendations. *Pediatrics*, 1999, 103(Suppl. 3): 1359-1361.
16. Wille S. Primary nocturnal enuresis in children. Background and treatment. *Scandinavian journal of urology and nephrology. Supplementum*, 1993, 156: 1-48.
17. Nørgaard JP, Djurhuus JC. The pathophysiology of enuresis in children and young adults. *Clinical pediatrics*, 1993, 32(Suppl. 1): 5-9.

18. Nørgaard JP. Pathophysiology of nocturnal enuresis. *Scandinavian journal of urology and nephrology. Supplementum*, 1990, 140: 1-35.
19. Neveus T, Eggert P, Evans J et al. Evaluation of and treatment for monosymptomatic enuresis: a standardization document from the International Children's Continence Society. *J Urol*, 2010, 183: 441.
20. Baker BL. Symptom treatment and symptom substitution in enuresis. *Journal of Abnormal Psychology*, 1969, 74(1): 42.
21. Young GC, Morgan RT. Conditioning techniques and enuresis. *The Medical journal of Australia*, 1973, 2(7): 329.
22. Longstaffe S, Moffatt ME, Whalen JC. Behavioral and self-concept changes after six months of enuresis treatment: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*, 2000, 105: 935.
23. Järvelin MR. Developmental history and neurological findings in enuretic children. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 1989, 31(6): 728-736.
24. Light L. Children with enuresis. Most cases of primary nocturnal enuresis are caused by isolated developmental immaturity. *BMJ (Clinical research ed)*, 1998, 316(7133): 777-778.
25. Koff SA. Cure of nocturnal enuresis: why isn't desmopressin very effective? *Pediatric Nephrology*, 1996, 10(5): 667-670.
26. Järvelin MR et al. Aetiological and precipitating factors for childhood enuresis. *Acta Paediatrica*, 1991, 80(3): 361-369.
27. Von Gontard A et al. Neuromotor development in nocturnal enuresis. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2006, 48(9): 744-750.
28. Iscan A et al. Abnormalities in event-related potential and brainstem auditory evoked response in children with nocturnal enuresis. *Brain and Development*, 2002, 24(7): 681-687.
29. Freitag CM et al. Neurophysiology of nocturnal enuresis: evoked potentials and prepulse inhibition of the startle reflex. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2006, 48(4): 278-284.
30. Watanabe H, Azuma YA. Proposal for a classification system of enuresis based on overnight simultaneous monitoring of electroencephalography and cystometry. *Sleep: Journal of Sleep Research & Sleep Medicine*. 1989.
31. Bakwin H. Enuresis in twins. *Am J Dis Child*, 1971, 121: 222.
32. Bakwin H. The genetics of enuresis. *Bladder control and enuresis*, 1973: 73-77.
33. Eiberg H, Berendt I, Mohr J. Assignment of dominant inherited nocturnal enuresis (ENUR1) to chromosome 13q. *Nature genetics*, 1995, 10(3): 354-356.
34. Loeys B et al. Does monosymptomatic enuresis exist? A molecular genetic exploration of 32 families with enuresis/incontinence. *BJU international*, 2002, 90(1): 76-83.
35. Muellner SR. Development of urinary control in children: some aspects of the cause and treatment of primary enuresis. *Journal of the American Medical Association*, 1960, 172(12): 1256-1261.
36. Starfield B. Functional bladder capacity in enuretic and nonenuretic children. *The Journal of pediatrics*, 1967, 70(5): 777-781.
37. Wu HH et al. Urodynamic studies in primary nocturnal enuresis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi. Chinese medical journal, Free China ed*, 1988, 41(3): 227-232.
38. Vulliamy D. The day and night output of urine in enuresis. *Archives of disease in childhood*, 1956, 31(160): 439.
39. Robson WL. Clinical practice. Evaluation and management of enuresis. *N Engl J Med*, 2009 Apr 2, 360(14): 1429-36.
40. Troup CW, Hodgson NB. Nocturnal functional bladder capacity in enuretic children. *Wisconsin medical journal*, 1971, 70(7): 171-173.
41. Kawauchi A et al. Bladder capacity at the time of enuresis. *Urology*, 2003, 61(5): 1016-1018.
42. Poulton EM. Relative nocturnal polyuria as a factor in enuresis. *The Lancet*, 1952, 260(6741): 906-907.
43. Rasmussen PV et al. Enuresis nocturna can be provoked in normal healthy children by increasing the nocturnal urine output. *Scandinavian journal of urology and nephrology*, 1996, 30(1): 57-61.
44. Robson WL. Evaluation and management of enuresis. *New England Journal of Medicine*, 2009, 360(14): 1429-1436.
45. Aikawa T, Kasahara T, Uchiyama M. The arginine-vasopressin secretion profile of children with primary nocturnal enuresis. *European urology*, 1998, 33(Suppl. 3): 41-44.
46. Rittig S et al. Diurnal variation of plasma atrial natriuretic peptide in normals and patients with enuresis nocturna. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 1991, 51(2): 209-217.
47. Pomeranz A et al. Night-time polyuria and urine hypo-osmolality in enuretics identified by nocturnal sequential urine sampling: Do they represent a subset of relative ADH-deficient subjects? *Scandinavian journal of urology and nephrology*, 2000, 34(3): 199-202.
48. Aceto G et al. Sodium fraction excretion rate in nocturnal enuresis correlates with nocturnal polyuria and osmolality. *The Journal of urology*, 2004, 171(6): 2567-2570.
49. Rittig S et al. The circadian defect in plasma vasopressin and urine output is related to desmopressin response and enuresis status in children with nocturnal enuresis. *The Journal of urology*, 2008, 179(6): 2389-2395.
50. Yeung CK, Sit FK, To LK et al. Reduction in nocturnal functional bladder capacity is a common factor in the pathogenesis of refractory nocturnal enuresis. *BJU Int*, 2002, 90: 302.
51. George CPL et al. Diurnal Variation of Plasma Vasopressin in Man. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1975, 41(2): 332-338.
52. Kawauchi A et al. Development of bladder capacity, nocturnal urinary volume and urinary behavior in nonenuretic and enuretic children. *Nihon Hinyokika Gakkai zasshi. The Japanese journal of urology*, 1993, 84(10): 1811-1820.
53. Kawauchi A, Watanabe H, Miyoshi K. Early morning urine osmolality in nonenuretic and enuretic children. *Pediatric Nephrology*, 1996, 10(6): 696-698.
54. Yeung CK, Chiu HN, Sit FK. Bladder dysfunction in children with refractory monosymptomatic primary nocturnal enuresis. *The Journal of urology*, 1999, 162(3): 1049-1054.
55. Nørgaard JP et al. Simultaneous registration of sleep-stages and bladder activity in enuresis. *Urology*, 1985, 26(3): 316-319.
56. Nørgaard JP. Urodynamics in enuretics I: reservoir function. *Neurourology and Urodynamics*, 1989, 8(3): 199-211.
57. Nørgaard JP. Urodynamics in enuretics II: a pressure/flow study. *Neurourology and Urodynamics*, 1989, 8(3): 213-217.
58. Van Hoeck K et al. Urine output rate and maximum volume voided in school-age children with and without nocturnal enuresis. *The Journal of pediatrics*, 2007, 151(6): 575-580.
59. Nørgaard JP et al. Nocturnal studies in enuretics. A polygraphic study of sleep-EEG and bladder activity. *Scandinavian journal of urology and nephrology. Supplementum*, 1988, 125: 73-78.
60. Nørgaard JP et al. Sleep cystometries in children with nocturnal enuresis. *The Journal of urology*, 1989, 141(5): 1156-1159.
61. Broughton RJ. Sleep disorders: disorders of arousal? *Science*, 1968, 159(3819): 1070-1078.
62. Wille S. Nocturnal enuresis: sleep disturbance and behavioural patterns. *Acta Paediatr*, 1994, 83: 772.
63. Nevés T, Hetta J, Cnattingius S et al. Depth of sleep and sleep habits among enuretic and incontinent children. *Acta Paediatr*, 1999, 88: 748.
64. Wolfish NM, Pivik RT, Busby KA. Elevated sleep arousal thresholds in enuretic boys: clinical implications. *Acta paediatrica*, 1997, 86(4): 381-384.
65. Hunsballe JM. Increased delta component in computerized sleep electroencephalographic analysis suggests abnormally deep sleep in primary monosymptomatic nocturnal enuresis. *Scandinavian journal of urology and nephrology*, 2000, 34(5): 294-302.
66. Yeung CK, Diao M, Sreedhar B. Cortical arousal in children with severe enuresis. *New England Journal of Medicine*, 2008, 358(22): 2414-2415.
67. Ritvo ER et al. Arousal and nonarousal enuretic events. *American Journal of Psychiatry*, 1969, 126(1): 77-84.
68. Bader G et al. Sleep of primary enuretic children and controls. *Sleep*, 2002, 25(5): 579-583.
69. Nevés T et al. Sleep of children with enuresis: a polysomnographic study. *Pediatrics*, 1999, 103(6): 1193-1197.
70. Wille S, Anveden I. Social and behavioural perspectives in enuretics, former enuretics and non-enuretic controls. *Acta Paediatr*, 1995, 84(1): 37-40.
71. Joinson C et al. A United Kingdom population-based study of intellectual capacities in children with and without soiling, daytime wetting, and bed-wetting. *Pediatrics*, 2007, 120(2): 308-316.
72. Hägglöf B et al. Self-esteem before and after treatment in children with nocturnal enuresis and urinary incontinence. *Scandinavian journal of urology and nephrology. Supplementum*, 1996, 183: 79-82.
73. Baeyens D et al. Attention deficit/hyperactivity disorder in children with nocturnal enuresis. *The Journal of urology*, 2004, 171(6): 2576-2579.
74. Nevés T. Diagnosis and management of nocturnal enuresis. *Current opinion in pediatrics*, 2009, 21(2): 199-202.
75. Малых А.Л., Захарова И.Н., Пыков М.И. Энурез у подростков и призывников: современные подходы к диагностике. *Педиатрическая фармакология*, 2014, 11(1).
76. Балева Л.С., Казанская И.В., Коровина Н.А., Студеникин В.М., Блининова З.А., Заваденко Н.Н., Захарова И.Н., Тамазан Г.В. Алгоритм диагностики и лечения первичного ночного энуреза у детей. *Вопросы современной педиатрии*, 2005, 4(2).
77. Salle JL et al. Magnetic resonance imaging in children with voiding dysfunction: is it indicated? *The Journal of urology*, 1998, 160(3): 1080-1083.
78. Коровина Н.А., Гаврюшова Л.П., Захарова И.Н. Энурез у детей. Москва. Руководство для врачей. 2000. 33 с.
79. Гаврюшова Л.П., Коровина Н.А., Захарова И.Н. Энурез в детском возрасте. Москва. Пособие для практических врачей педиатров. 2008. 39 с.
80. Студеникин В. М. Терапия первичного ночного энуреза у детей с позиции доказательной медицины (данные литературы). *Вопр. совр. Педиатрии*, 2005, 4(6): 65-69.
81. Длин В.В., Морозов С.Л., Гусева Н.Б. Эффективность минирина у детей с нарушениями мочеиспускания. *Эффективная фармакотерапия*, 2014, 16: 12-16.
82. Robson WL, Leung AK, Norgaard JP. The comparative safety of oral versus intranasal desmopressin for the treatment of children with nocturnal enuresis. *J. Urol*, 2007, 178: 24-30.
83. Заваденко Н.Н., Колобова Н.М. Энурез у детей: поиск новых подходов к проблеме. *Вопросы современной педиатрии*, 2004, 3(5).
84. Бородин В.И., Будтуева Ф.С. Место Пантокальцина® в комплексной терапии энуреза у детей. *Здоровье ребенка*, 2006, 3: 3.

И.Н. ЗАХАРОВА, д.м.н., профессор, Е.Б. МАЧНЕВА, к.м.н., Э.Б. МУМЛАДЗЕ, к.м.н., Ю.И. ИВАХНЕНКО, к.м.н.
Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ: ЧТО НОВОГО?

Инфекция мочевых путей (ИМП) – одна из наиболее частых проблем у детей, особенно раннего возраста. Практикующий врач-педиатр, детский уролог, нефролог часто сталкиваются с проблемой диагностики и лечения ИМП. Клинические проявления ИМП у детей разнообразны и зависят от возраста, пола ребенка, остроты воспалительного процесса, наличия и характера сопутствующей патологии. Эксперты, занимающиеся проблемой ИМП у детей в различных странах, инициировали создание клинических рекомендаций, которые могут помочь клиницистам в диагностике и лечении ИМП у детей. В статье представлены отечественные европейские рекомендации по лечению и диагностике ИМП в педиатрии.

Ключевые слова: инфекция мочевых путей, цистит, пиелонефрит, дети, антибактериальная терапия, бактериурия, пузырно-мочеточниковый рефлюкс *Escherichia coli*, лейкоцитурия, дизурия.

ZAKHAROVA I.N., MD, Prof. MACHNEVA E.B., PhD in medicine, MEMLADZE E.B., PhD in medicine, IVAKHNENKO Y.I., PhD in medicine
Russian Medical Academy of Postgraduate Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow
DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URINARY TRACT INFECTIONS IN CHILDREN: WHAT'S NEW?

Urinary tract infection (UTI) is one of the most frequent problems in children, especially early age. A practicing pediatrician, pediatric urologist, nephrologist is frequently faced with the problem of diagnosis and treatment of UTI. Clinical manifestations of UTI in children are diverse and depend on the age and sex of child, severity of the inflammatory process, presence and nature of comorbidity. The experts dealing with the problem of UTI in children in different countries initiated the establishment of clinical guidelines that can assist clinicians in the diagnosis and treatment of UTI in children. The paper presents national European recommendations for the treatment and diagnosis of UTI in pediatrics.

Key words: urinary tract infection, cystitis, pyelonephritis, children, antibiotic therapy, bacteriuria, vesicoureteral reflux, *Escherichia coli*, pyuria, dysuria.

Инфекция мочевых путей (ИМП) – одно из наиболее частых острых заболеваний у детей как раннего, так и старшего возраста [1, 2]. В настоящее время создан ряд как национальных, так и международных клинических рекомендаций по диагностике и тактике ведения детей с ИМП. В нашей стране в 2015 г. разработаны «Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с инфекцией мочевыводящих путей» [3]. В 2014 г. опубликованы рекомендации Европейской ассоциации урологов/Европейского общества педиатрической урологии «Инфекции мочевых путей у детей» [4]. Рабочая группа экспертов разработала данные рекомендации после изучения литературы и баз данных PubMed и Embase по ключевым словам: ИМП, новорожденные, младенцы, дошкольники, школьники, дети и подростки. Если для написания какого-либо из разделов рекомендаций отсутствовало достаточное количество доказательств, составлялось согласованное экспертное заключение – все авторы изучали соответствующие документы и отчеты и приходили к консенсусу. Для практикующего педиатра, детского уролога и нефролога подобные рекомендации оказывают неоценимую помощь при постановке диагноза и назначении лечения детям с ИМП. Принципы диагностики и лечения ИМП в нашей стране во много сходны с рекомендациями европейских специалистов, однако существуют и некоторые различия [3, 5].

Многие положения, освещаемые в рекомендациях европейских экспертов, могут быть приняты на вооружение и в нашей стране.

КЛАССИФИКАЦИЯ ИМП

Безусловно, универсальной классификацией ИМП является классификация, представленная в Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10), где ИМП представлены в нескольких рубриках [6]:

- N 10 – Острый тубулоинтерстициальный нефрит
- N 11 – Хронический тубулоинтерстициальный нефрит
- N 11.0 – Необструктивный хронический пиелонефрит, связанный с рефлюксом
- N 11.1 – Хронический обструктивный пиелонефрит
- N 11.8 – Другие хронические тубулоинтерстициальные нефриты
- N 11.9 – Хронический тубулоинтерстициальный нефрит неуточненный
- N 13.6 – Абсцесс почки и околопочечной клетчатки
- N 30.0 – Острый цистит
- N 30.1 – Интерстициальный цистит (хронический)
- N 39.0 – Инфекция мочевыводящих путей без установленной локализации

Однако данная классификация не всегда удобна в клинической практике. В отечественной литературе и в

педиатрической практике чаще всего оперируют следующими понятиями:

- Инфекция мочевыводящих путей (ИМВП) – инфекция нижних мочевых путей (уретрит, цистит)
- Бактериурия – присутствие бактерий в моче (диагностически значимая бактериурия – более 10^5 колоний-образующих единиц (КОЕ) в 1 мл мочи), выделенной из мочевого пузыря)
- Бессимптомная бактериурия – это бактериурия, обнаруженная при диспансерном или целенаправленном обследовании у ребенка без каких-либо жалоб и клинических симптомов заболевания мочевой системы
- Острый пиелонефрит – воспалительное заболевание почечной паренхимы и лоханки, возникшее вследствие бактериальной инфекции
- Острый цистит – воспалительное заболевание мочевого пузыря бактериального происхождения
- Хронический пиелонефрит – повреждение почек, проявляющееся фиброзом и деформацией чашечно-лоханочной системы в результате повторных атак ИМП.

В рекомендациях европейских экспертов представлена клиническая классификация, которая во многом перекликается с используемыми в нашей стране понятиями и которая в практической работе врача может быть очень удобной [4]:

1. Классификация по очагу инфекции:

- цистит (нижние мочевые пути) – воспаление слизистой мочевого пузыря, сопровождаемое такими симптомами, как дизурия, странгурия, частое мочеиспускание, неотложные позывы к мочеиспусканию, неприятный запах мочи, недержание, гематурия и надлобковая боль
- пиелонефрит (верхние мочевые пути) – диффузная гнойная инфекция почечной лоханки и паренхимы, основным симптомом которой является высокая лихорадка ($\geq 38^\circ\text{C}$).

2. Классификация по эпизодам:

- первичная инфекция
- рецидивирующая инфекция, которая подразделяется на неразрешенную, или персистентную, и повторную инфекцию.

У детей грудного и раннего возраста ИМП – самая частая тяжелая бактериальная инфекция, она наблюдается у 10–15% госпитализируемых лихорадящих больных этого возраста. До 3-месячного возраста ИМП чаще встречается у мальчиков, в более старшем возрасте – у девочек

3. Классификация по симптомам:

- бессимптомная бактериурия – колонизация мочевого пузыря неvirulentными бактериями, которые не могут вызвать симптоматическую реакцию (отсутствует лейкоцитурия или симптомы)
- симптоматическая ИМП включает в себя такие симптомы, как надлобковую боль (цистит), высокую температуру и дискомфорт (пиелонефрит).

4. Классификация по осложняющим факторам:

- неосложненная ИМП – это инфекция у пациента с морфологически и функционально нормальными верхними и нижними мочевыми путями, нормальной функцией почек и компетентной иммунной системой.

Ключевыми факторами патогенеза развития ИМП являются: биологические свойства микроорганизмов, колонизирующих почечную ткань, и нарушения уродинамики (пузырно-мочеточниковый рефлюкс, обструктивная уропатия, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря)

- осложненная ИМП встречается у новорожденных, у детей с механической или функциональной обструкцией либо другими проблемами с нижними или верхними мочевыми путями в анамнезе.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ИМП

Данные об эпидемиологии ИМП получены в результате анализа большого числа исследований среди различных популяций. В целом как международные, так и отечественные эксперты сходятся во мнении, что частота развития ИМП зависит от возраста и пола, при этом чаще страдают дети первого года жизни. У детей грудного и раннего возраста ИМП – самая частая тяжелая бактериальная инфекция, она наблюдается у 10–15% госпитализируемых лихорадящих больных этого возраста. До 3-месячного возраста ИМП чаще встречается у мальчиков, в более старшем возрасте – у девочек [2–4, 7].

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Как отечественные, так и европейские эксперты признают наиболее распространенным возбудителем ИМП у детей грамотрицательную флору, при этом около 90% приходится на инфицирование бактериями *Escherichia coli*. Однако на первом году жизни *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Enterococcus spp.* и *Pseudomonas* встречаются несколько чаще, чем у детей более старшего возраста [3, 4, 7–9].

Ключевыми факторами патогенеза развития ИМП являются: биологические свойства микроорганизмов, колонизирующих почечную ткань, и нарушения уродинамики (пузырно-мочеточниковый рефлюкс, обструктивная уропатия, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря). Инфекция чаще всего распространяется восходящим путем из резервуара уропатогенных бактерий, которыми являются прямая кишка, промежность, нижние отделы мочевыводящих путей. После преодоления бактериями везикоуретерального барьера происходит их быстрое размножение и выделение эндотоксинов. Следующая за этим активация местного иммунитета приводит к выработке воспалительных цитокинов, лизосомальных ферментов, медиаторов воспаления и активации перекисно-

го окисления липидов, что приводит к повреждению почечной ткани. Реже встречается гематогенный путь развития ИМП, который возможен у новорожденных при септицемии, у детей грудного возраста при наличии иммунных дефектов [3, 7, 10].

ДИАГНОСТИКА ИМП

Предположить наличие у ребенка ИМП позволяет наличие характерных клинических симптомов. Как отечественные, так и европейские эксперты указывают на важность знания клинической картины ИМП у детей различного возраста. Так, лихорадка может оказаться единственным симптомом ИМП, особенно у маленьких детей. У новорожденных с пиелонефритом или уросепсисом могут наблюдаться неспецифические симптомы (потеря веса, отставание в физическом развитии, желтуха, рвота, гипервозбудимость, летаргия, гипотермия). У детей более старшего возраста при инфекции нижних мочевых путей появляется дизурия, странгурия, частое мочеиспускание, императивные позывы к мочеиспусканию, неприятный запах мочи, недержание, гематурия и надлобковая боль, а при инфекции верхних мочевых путей – высокая лихорадка и боль в боку [3, 4, 7, 10–16].

Анализ мочи

В рекомендациях отечественных экспертов диагноз ИМП наиболее вероятен при выявлении лейкоцитурии более 25 в 1 мкл или более 10 в поле зрения и бактериурии более 100 000 микробных единиц/мл при посеве мочи. У детей до 6 месяцев изолированная пиурия, бактериурия или положительный нитратный тест не являются достоверными признаками ИМП [3].

Европейские эксперты акцентируют внимание врачей на то, что технология получения образца мочи для анализа или посев влияет на уровень загрязнения, который, в свою очередь, влияет на интерпретацию результатов [4]:

1. Для новорожденных, младенцев и детей, не приученных к горшку, существуют четыре основных метода получения мочи:

- сбор мочи с помощью полиэтиленового мочесборника – этот способ обладает высокой диагностической значимостью, когда результат посева, тест на лейкоцитарную эстеразу и на нитрит, а также результат анализа под микроскопом относительно пиурии и бактериурии оказывается отрицательным (что позволяет исключить наличие

ИМП). Однако вследствие высокого уровня загрязнения высока частота ложно-положительного результата.

- получение средней порции мочи для анализа у младенца – ребенка укладывают на колени родителю или медсестре, которая держит под гениталиями ребенка стерильную миску из фольги. Однако исследования показали, что при подобном сборе мочи уровень загрязнения составил 26% [17].

- катетеризация мочевого пузыря. К факторам риска высокого уровня загрязнения при использовании этого метода относятся возраст пациента младше 6 месяцев, сложность катетеризации, особенно у мальчиков [18].

- надлобковая пункция мочевого пузыря – это самый чувствительный, но и самый инвазивный метод для получения незагрязненного образца мочи.

2. Для детей, приученных к горшку, метод сбора средней порции мочи для получения анализа обладает хорошим уровнем точности [19].

3. Классическое значение бактериурии $>10^5$ КОЕ/мл мочи, полученной естественным путем, по-прежнему используется для выявления ИМП у взрослых, однако это число может меняться в зависимости от метода забора мочи, диуреза, а также длительности и температуры хранения образца между получением и культивацией (табл. 1).

Данные клинического и биохимического анализа крови

В отечественных рекомендациях отмечено, что лейкоцитоз выше 15 тыс/мкл, высокие уровни С-реактивного белка (≥ 60 мг/л) и прокальцитонина (≥ 2 нг/мл) указывают на высокую вероятность бактериальной инфекции почечной локализации. В рекомендациях европейских экспертов также отмечается диагностическая значимость прокальцитонина ($\geq 0,5$ нг/мл), но более низкая специфичность значимости С-реактивного белка [4].

Ультразвуковое исследование (УЗИ)

УЗИ признается неотъемлемым элементом диагностики при ИМП. В нашей стране УЗИ проводится всем детям во время и после первого эпизода ИМП [3]. Европейские эксперты рекомендуют раннее УЗИ детям с фебрильной ИМП и уросепсисом, чтобы с самого начала классифицировать инфекцию как осложненную или неосложненную. УЗИ показано также, если ИМП ассоциируется с болью или гематурией, а также в зависимости от предпочтений лечащего врача [4].

Микционная цистография

Данный метод исследования в нашей стране применяется специалистами для выявления уретероцеле, дивертикула, клапана задней уретры и, безусловно, пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) и его степени. Проведение цистографии показано в стадии ремиссии всем детям до 2 лет после фебрильного эпизода ИМП при наличии патологических изменений при УЗИ (увеличение размеров почки, дилатация чашечно-лоханочной системы), а также детям с рецидивирующим течением ИМП [3, 5].

Таблица 1. Критерии инфекции мочевых путей у детей [4]

Образец мочи из надлобковой пункции мочевого пузыря	Образец мочи после катетеризации мочевого пузыря	Образец мочи после обычного мочеиспускания (средняя порция)
Любое количество КОЕ/мл (не меньше 10 идентичных колоний)	≥ 1000 –50 000 КОЕ/мл	$\geq 10^4$ КОЕ/мл с симптомами $\geq 10^5$ КОЕ/мл без симптомов

Статическая нефросцинтиграфия рекомендуется отечественными экспертами [с использованием радиофармпрепарата ДМСК (димеркапто-сукциновая кислота-DMSA)] для выявления очагов нефросклероза.

Динамическая нефросцинтиграфия (с радиофармпрепаратом 99mTc-Технемаг) рекомендуется для выявления ПМР [3, 5].

Европейские эксперты также рекомендуют после первого эпизода фебрильной ИМП провести микционную цистографию, статическую и динамическую нефросцинтиграфию в зависимости от пола, возраста и клинической картины (рис. 1).

ЛЕЧЕНИЕ ИМП У ДЕТЕЙ

В национальных рекомендациях обозначены основные принципы терапии ИМП у детей [3]:

- максимально раннее назначение антибактериальных препаратов
- учет чувствительности микроорганизмов

Рисунок. Алгоритм оценки и лечения первой фебрильной инфекции мочевых путей [4]



Таблица 2. Противомикробные средства для лечения инфекций мочевых путей у детей [3]

Препарат	Суточная доза*	Кратность приема
Спектр антибактериальных препаратов, применяемых для лечения ИМП у амбулаторных больных		
Амоксициллин + клавулановая кислота	50 мг/кг/сут (по амоксициллину)	Внутрь 3 раза в день
Цефиксим	8 мг/кг/сут	Внутрь 1–2 раза в день
Цефуроксим аксетил*	50–75 мг/кг/сут	Внутрь 2 раза в день
Цефтибутен	9 мг/кг/сут	Внутрь 1 раз в день
Ко-тримоксазол**	10 мг/кг/сут (по сульфаметаксозолу)	Внутрь 2–4 раза в день
Фуразидин*	3–5 мг/кг/сут	Внутрь 3–4 раза в день
Антибактериальные препараты для парентерального применения		
Амоксициллин + Клавулановая кислота	90 мг/кг/сут	3 раза в день
Цефтриаксон	50–80 мг/кг/сут	1 раз в день
Цефотаксим	150 мг/кг/сут	4 раза в день
Цефазолин***	50 мг/кг/сут	3 раза в день

* Следует помнить, что при снижении скорости клубочковой фильтрации менее 50 мл/мин доза препарата уменьшается вдвое! Цефуроксима аксетил и фуразидин не достигают терапевтических концентраций в почечной ткани, поэтому при подозрении на пиелонефрит их назначать не следует.

** Ряд исследований последних лет указывают на возросший уровень резистентности уропатогенов к амоксициллину и ко-тримоксазолу [21].

*** Также высокая резистентность *Escherichia coli* к цефазолину, по данным отдельных исследований, она составляет 71% [22]. Поэтому нецелесообразно выбирать данные препараты в качестве эмпирической стартовой терапии ИМП у детей.

■ своевременное выявление и коррекция нарушений уродинамики

■ длительная антимикробная профилактика при ПМР и рецидивирующей ИМП

■ контроль функциональной способности кишечника

■ уменьшение дозы антибактериального препарата в зависимости от клиренса креатинина.

Примерно тех же принципов рекомендуют придерживаться и европейские эксперты, подчеркивая при этом два важных аспекта [4]:

■ выбор противомикробного препарата определяется локальными паттернами противомикробной чувствительности, затем его нужно скорректировать с учетом тестов чувствительности выделенного уропатогена [20].

■ не все существующие антибиотики одобрены национальными органами здравоохранения для использования в педиатрии, особенно при лечении младенцев.

Парентеральное введение антибиотиков показано детям с лихорадкой, токсикозом и невозможностью приема препаратов внутрь. Показаниями для перевода ребенка на пероральный прием («ступенчатая» терапия) является отсутствие лихорадки в течение 24 часов и уменьшение токсикоза [7]. Рекомендуемая отечественными и европейскими экспертами длительность антибактериальной терапии при неосложненных ИМП составляет 7–10 дней, у детей с циститом прием антибиотика в течение 3–5 дней оказывается достаточным. Не рекомендуется проведение антибактериальной терапии длительностью менее 3 дней [3]. В случае осложненного течения ИМП европейские эксперты рекомендуют продлить антибактериальную терапию до 14 дней, а у новорожденных – до 21 дня [4]. В таблице 2 представ-

лены рекомендуемые антибактериальные препараты для лечения ИМП у детей в нашей стране, в *таблице 3* – рекомендуемые в Европе.

Поэтому целесообразно выбирать данные препараты в качестве эмпирической стартовой терапии ИМП у детей.

Важным преимуществом препарата Иксим Люпин (цефиксим), является доказанная клиническая эффективность в лечении инфекций мочевых путей, низкий риск побочных реакций, требующих отмены препарата, и его удобная лекарственная форма для перорального приема, благодаря которой антибиотик легко дозируется, в том числе и для грудных детей начиная с 6 месяцев

Представленные данные по препаратам, применяемым для лечения ИМП у детей, указывают на то, что и в нашей стране, и в Европе одним из препаратов первого выбора может быть препарат Иксим Люпин (цефиксим), относящийся к группе цефалоспоринов 3 поколения. В большинстве регионов мониторинг показал высокую чувствительность уропатогенов к цефиксиму [2]. Важным преимуществом данного препарата является доказанная клиническая эффективность в лечении инфекций мочевых путей, низкий риск побочных реакций, требующих отмены препарата, и его удобная лекарственная форма для перорального приема, благодаря которой антибиотик легко дозируется, в том числе и для грудных детей начиная с 6 месяцев. Удобный способ приема повышает комплаенс и, соответственно, эффективность

Таблица 3. Часто используемые антибактериальные средства для лечения инфекций мочевых путей у детей [4]

Препарат	Дневная доза		Применение
	0–12 лет	Подростки, если не указано иначе	
Цефалоспорины парентерально группа 3a (напр., цефотаксим) группа 3b (напр., цефтазидим) Цефтриаксон	100–200 мг/кг 100–150 мг/кг 75 мг/кг	3–6 г 2–6 г	В/в в 2–3 введения В/в в 2–3 введения В/в в 1 введение
Цефалоспорины перорально группа 3 (напр., цефтибутен) группа 3 (напр., цефиксим) группа 2 (напр., цефподоксима поксетил) группа 2 (напр., цефуроксима аксетил) группа 1 (напр., цефаклор)	9 мг/кг 8–12 мг/кг 8–10 мг/кг 20–30 мг/кг 50–100 мг/кг	0,4 г 0,4 г 0,4 г 0,5–1,0 г 1,5–4,0 г	Внутрь в 1–2 приема Внутрь в 1–2 приема Внутрь в 2 приема Внутрь в 3 приема Внутрь в 2–3 приема
Триметоприм или Триметоприм /сульфаметоксазол	5–6 мг/кг 5–6 мг/кг (по триметоприму)	320 мг	Внутрь в 2 приема Внутрь в 2 приема
Ампициллин*	100–200 мг/кг	3–6 г	В/в в 3–4 введения
Амоксициллин*	50–100 мг/кг	1,5–6,0 г	Внутрь в 2–3 приема В/в в 3 введения
Амоксициллин/клавулановая кислота (парентерально)	60–100 мг/кг	3,6–6,6 г	В/в в 3 введения Внутрь в 3 приема
Амоксициллин/клавулановая кислота (перорально)	45 мг/кг (доля амоксиц.); max.: 500 мг клав. кис./день	1500 и 375 мг	Внутрь в 3 приема В/в в 3–4 введения
Пиперациллин	300 мг/кг в день		
Тобрамицин** Гентамицин**	5 мг/кг 5 мг/кг	3–5 мг/кг; max.: 0,4 г 3–5 мг/кг; max.: 0,4 г	В/в в 1 введение В/в в 1 введение
Ципрофлоксацин***	Дети и подростки (1–17 лет): 20–30 мг/кг (max. доза: 400 мг) (парентерально) Дети и подростки (1–17 лет): 20–40 мг/кг (max. доза: 750 мг) (внутрь)		В/в в 3 введения Внутрь в 2 приема
Нитрофурантоин****	3–5 мг		Внутрь в 2 приема

* Ампициллин и амоксициллин не подходят для расчетной терапии.

** Мониторинг препарата.

*** Одобрено в большинстве европейских стран в качестве препарата второй или третьей линии при осложненных ИМП; антибиотик для крайних случаев.

**** Противопоказано при почечной недостаточности.

лечения. Появление эффективного антибактериального препарата для перорального приема сделало возможным проводить терапию неосложненных ИМП у детей в амбулаторных условиях.



ЛИТЕРАТУРА

1. Jodal U. The natural history of bacteriuria in childhood. *Infect. Dis. Clin. North. Am.*, 1987 Dec, 1(4): 713–29.
2. Robinson JL, Finlay JC, Lang ME, Bortolussi R. Urinary tract infections in infants and children: Diagnosis and management. Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee, Community Paediatrics Committee. *Paediatr. Child. Health.*, 2014 Jun, 19(6): 315–25.
3. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с инфекцией мочевыводящих путей. [Электронный ресурс] М.: Союз педиатров России, 2015. Режим доступа: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_imvp.pdf.
4. Stein R, Dogan HS, Hoebeke P, Kočvara R, Nijman RJ, Radmayr C, Tekgöl S. European Association of Urology; European Society for Pediatric Urology. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur. Urol.*, 2015 Mar, 67(3): 546–58.
5. Захарова И.Н., Горяйнова А.Н., Мумладзе Э.Б., Кучерова В.В., Дмитриева Ю.А. Новые подходы к диагностике и лечению инфекции мочевой системы у детей. *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum*, 2012, 1: 59–62, <http://elibrary.ru/item.asp?id=20315360>
6. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10). Десятый пересмотр. Том 1 (часть 1). Всемирная организация здравоохранения, Женева, 1995. 698 с.
7. Захарова И.Н., Османов И.М., Мумладзе Э.Б., Свиницкая В.И., Бекмурзаева Г.Б. Инфекция мочевых путей у детей: что нужно знать педиатру и нефрологу. *Медицинский совет*, 2015, 14: 114–118.
8. Zorc JJ, Levine DA, Platt SL et al. Clinical and demographic factors associated with urinary tract infection in young febrile infants. *Pediatrics*, 2005, 116: 644–8.
9. Kanellopoulos TA, Salakos C, Spiliopoulou I, Ellina A, Nikolako-poulou NM, Papanastasiou DA. First urinary tract infection in neonates, infants and young children: a comparative study. *Pediatr. Nephrol.*, 2006, 21: 1131–7.
10. Детская нефрология: практическое руководство. Под ред. Э. Лоймана, А.Н. Цыгина, А.А. Саркисяна. М.: Литтерра, 2010. 400 с.
11. Hoberman A, Chao HP, Keller DM, Hickey R, Davis HW, Ellis D. Prevalence of urinary tract infection in febrile infants. *J. Pediatr.*, 1993, 123: 17–23.
12. Bonadio WA. Urine culturing technique in febrile infants. *Pediatr. Emerg. Care*, 1987, 3: 75–8.
13. Bauchner H, Philipp B, Dashefsky B, Klein JO. Prevalence of bacteriuria in febrile children. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1987, 6: 239–42.
14. Roberts KB, Charney E, Sweren RJ et al. Urinary tract infection in infants with unexplained fever: a collaborative study. *J. Pediatr.*, 1983, 103: 864–867.
15. Beetz R. Evaluation and management of urinary tract infections in the neonate. *Curr. Opin. Pediatr.*, 2012, 24: 205–11.
16. Bilyik NK, Alpay H, Ozek E, Akman I, Bilgen H. Neonatal urinary tract infections: analysis of the patients and recurrences. *Pediatr. Int.*, 2004, 46: 21–25.
17. Tosif S, Baker A, Oakley E, Donath S, Babl FE. Contamination rates of different urine collection methods for the diagnosis of urinary tract infections in young children: an observational cohort study. *J. Paediatr. Child. Health.*, 2012, 48: 659–664.
18. Wingerter S, Bachur R. Risk factors for contamination of catheterized urine specimens in febrile children. *Pediatr. Emerg. Care*, 2011, 27: 1–4.
19. Whiting P, Westwood M, Bojke L et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of tests for the diagnosis and investigation of urinary tract infection in children: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess*, 2006, 10: iii–iv, xi–xiii, 1–154.
20. Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics*, 2011, 128: 595–610.
21. Beetz R, Westenfelder M. Antimicrobial therapy of urinary tract infections in children. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2011 Dec, 38(Suppl): 42–50.
22. Adib N, Ghanbarpour R, Solatzadeh H, Alizade H. Antibiotic resistance profile and virulence genes of uropathogenic *Escherichia coli* isolates in relation to phylogeny. *Trop. Biomed.*, 2014 Mar, 31(1): 17–25.

ПРОСТОЕ РЕШЕНИЕ сложных проблем¹



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

Иксим Люпин

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, кандидиаз, 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.

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

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

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Реклама

М.И. ПЫКОВ, д.м.н., профессор, Д.С. ШАПЛОВ, Р.И. ДЖАВАТХАНОВА, А.М. ДЕМИНА
Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАПОРАХ У ДЕТЕЙ

Хронический запор – одна из самых больших проблем в детской гастроэнтерологии. Причинами подобного заболевания в настоящее время являются несколько состояний, подробно представленных в статье.

Ключевые слова: дети, запоры, причины, методы исследования, лучевая диагностика, рентген, УЗИ.

M.I. PYKOV, MD, Prof., D.S. SHAPLOV, R.I. JAVATKHANOVA, A.M. DEMINA

Russian Medical Continuous Professional Training Academy, Moscow

RADIATION DIAGNOSIS OF CHRONIC CONSTIPATION IN CHILDREN

Chronic constipation is one of the biggest problems in pediatric gastroenterology. The reasons for these diseases are currently a number of conditions, described in the article.

Keywords: children, constipation, the causes, research methods, radiology, x-ray, ultrasound.

Хронические запоры у детей являются одним из основных показаний для проведения рентгенологических исследований кишечной трубки, в частности толстой и прямой кишок. Последние научные исследования доказывают многообразие причин нарушения дефекации у детей, что, в свою очередь, требует дифференцированного подхода к диагностическому процессу. За много лет сложилась достаточно стройная система проведения рентгенологического исследования, но постоянные требования к уменьшению повреждающего эффекта облучения на организм ребенка послужили толчком к разработке новых технологий исследования желудочно-кишечного тракта. К таким, несомненно, относится ультразвуковая диагностика с ее безвредным и безболезненным характером.

Органические причины запоров у детей

- Гипотиреоз.
- Гипокалиемию.
- Диабет.
- Муковисцидоз.
- Непереносимость пищевого белка.
- Колиты.

Мышечная и неврологическая патология, приводящая к запорам

Мышечная патология:

- Псевдообструкция при пищеварительной миопатии.
- Общее поражение при системной красной волчанке, склеродермии, миотонии Штайнера.
- Мышечный дефицит передней брюшной стенки при синдроме prune-belly.

Неврологическая патология:

Непосредственное поражение пищеварительного тракта

- Болезнь Гиршпрунга.
- Кишечная нейродисплазия.
- Хроническая кишечная нейрообструкция.
- Болезнь Чагаса.

Поражение центральной нервной системы

- Spina bifida.

- Опухоль или травма спинного мозга.
- Миелодисплазия.
- Энцефалопатия или опухоль головного мозга.

Лучевая диагностика хронических запоров у детей зависит от характера патологии.

Проведение любого рентгенологического исследования толстой кишки у детей должно проводиться по жестким показаниям. Нарушение дефекации относится к таковым, но окончательное решение о диагностической манипуляции принимает врач-рентгенолог. Иногда такое исследование откладывается (или вообще не проводится) после положительного эффекта элементарных лечебных и диетических назначений.

Начинается исследование с обзорного снимка живота без предварительной подготовки больного. По этой рентгенограмме оценивается расположение петель кишечника, заполненность их газом.

Проведение любого рентгенологического исследования толстой кишки у детей должно проводиться по жестким показаниям.

Нарушение дефекации относится к таковым, но окончательное решение о диагностической манипуляции принимает врач-рентгенолог

Контрастное исследование толстой кишки может быть осуществлено несколькими способами. Самый распространенный способ – исследование желудочно-кишечного тракта с принятием контрастного вещества через рот. Оценивается расположение петель кишечника, их ширина, гаустрация толстой кишки, ее контуры, состояние илеоцекальной области. Но данный метод не является полноценно оценивающим толстую кишку, т.к. контрастное вещество распределяется по ЖКТ неравномерно, нет тугого заполнения кишечного просвета. По продолжительности данное исследование может быть длительным (иногда до 1 суток), при нем пациент испытывает доста-

точно большую лучевую нагрузку, особенно тогда, когда требуются повторные снимки.

Самым распространенным, доступным и информативным методом исследования является ирригоскопия (графия) – ретроградное заполнение ободочной кишки. Эта методика требует тщательной предварительной подготовки кишки к исследованию. За 1–2 дня до диагностической манипуляции из питания ребенка исключаются продукты, содержащие много клетчатки, и продукты, вызывающие повышенное газообразование (хлеб, молоко, картофель, бобовые, газированные напитки). Вечером накануне исследования назначается очистительная клизма до чистой воды. В день исследования также делается очистительная клизма до чистой воды, но не позднее чем за 3 часа перед манипуляцией.

Для контрастирования ободочной кишки обычно используется отечественное рентгеноконтрастное средство «Бар-ВИПС», состоящее в основном из сульфата бария (98,7%) с небольшим количеством добавок (натрия цитрат, сорбит, нипагин, антифомсилан, ароматическая эссенция).

«Бар-ВИПС» разводится непосредственно перед проведением рентгенологического исследования. Суспензия готовится путем постепенного разведения всего количества порошка из пакета (240 г) на 1 л воды, (температура 37 °С) при непрерывном помешивании в течение 3 мин. Затем суспензия переливается в кружку Эсмарха, подвешенную на штатив на высоте 65 см от рентгенологического стола. У здорового человека подобное гидростатическое давление удерживается сфинктером в илеоцекальном углу. С помощью пластмассового наконечника суспензия вводится в ободочную кишку. По мере заполнения кишки проводится ее полипозиционное исследование, которое наиболее важно в отношении прямой кишки и дистального отдела ободочной. Толстая кишка заполняется до купола слепой кишки, после чего система перекрывается. Затем при необходимости производятся прицельные цифровые рентгенограммы, а по заполнении всей толстой кишки – обзорный снимок брюшной полости в прямой проекции.

При тугом заполнении кишки оценивается положение всех отделов толстой кишки, ее форма, смещаемость, контуры, гаустрация, болезненность при пальпации, наличие или отсутствие толсто-тонкокишечного рефлюкса. Проводятся функциональные пробы, после чего ребенок опорожняется. После дефекации по обзорному снимку брюшной полости в прямой проекции изучается рельеф слизистой, при необходимости производится досмотр с фиксацией результатов цифровыми рентгенограммами (рис. 1, 2).

Существуют также некоторые модификации обычных методик. Органическое поражение, например, при болезни Гиршпрунга обусловлено зоной аганглиоза, которая затрагивает толстую кишку от внутреннего анального сфинктера до определенных пределов. Для полного установления диагноза достаточно заполнить пораженный участок кишки и часть здорового отдела, который расширен (престенотическое расширение, зона «воронки»). В таких ситуациях для заполнения кишки можно использовать большой шприц, особенно если исследуется ребенок раннего возраста. В этой же возрастной группе для лучшего выявления «воронки» используется фармакологическое сопровождение – предварительная за 10–15 мин до исследования медикаментозная гипотония (блокаторы ганглионарных клеток в Ауэрбаховском и Мейснеровском сплетениях), которая действует на здоровые участки кишечной трубки с последующим их дополнительным расширением (рис. 3–5).

Дополнительным элементом, улучшающим исследование, является использование гипертонического раствора соли для разведения контрастного вещества. Поскольку в аганглионарной зоне всегда имеются элементы воспалительных изменений слизистой, раздражающее воздействие соли вызывает спазм аганглионарной мышечной стенки кишки, что приводит к лучшей выявляемости переходной зоны.

Для оценки толстой кишки при функциональном (идиопатическом) мегаколоне «золотым» стандартом является **колонопроктодефекография**. Эта методика была разработана исключительно для оценки кишки при этом виде запоров. Подготовка

Рисунок 1. Неизменная толстая кишка при ирригоскопии. Гаустрация не нарушена, область баугиниевой заслонки не изменена



Рисунок 2. Ирригограмма при колите. Гаустрация толстой кишки практически отсутствует. Выраженная недостаточность баугиниевой заслонки – рефлюкс из толстой кишки в тонкую



Рисунок 3. Болезнь Гиршпрунга у ребенка 6 мес.

Узкая и короткая зона аганглиоза переходит в здоровую часть кишки – зона «воронки»



Рисунок 4. Болезнь Гиршпрунга у ребенка 8 лет

Зона аганглиоза затрагивает всю левую половину толстой кишки

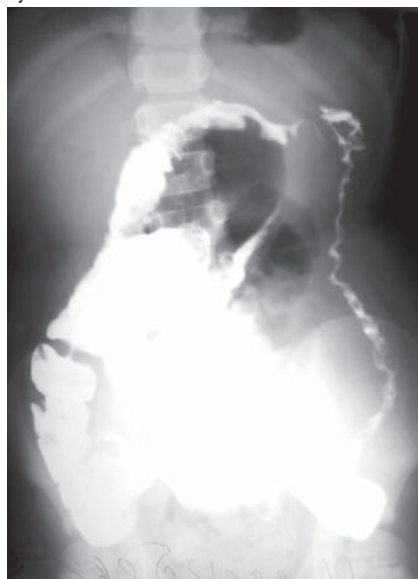


Рисунок 5. Болезнь Гиршпрунга у ребенка 7 лет

Зона аганглиоза затрагивает прямую и часть сигмовидной кишки



не требуется. В просвет прямой кишки через зонд вводится небольшое количество (50–100 мл) жидкой контрастно-бариевой взвеси, которая обволакивает каловые массы, контрастируя таким образом весь просвет кишки. Ребенка усаживают на рентгенпрозрачное ведро боком к экрану и просят произвести настоящую дефекацию. Весь этот процесс записывается.

В 95% случаев хронические запоры носят функциональный характер, т. е. у ребенка нет органической причины этого заболевания. Анатомо-функциональные особенности фиксации толстой кишки не влияют на пассаж

содержимого, не играют роли в генезе хронических запоров и не требуют хирургического лечения. Контрастное вещество, принятое через рот, через 12–24 ч всегда регистрируется в прямой кишке.

На фоне полного анатомического благополучия запор развивается как следствие неправильного вскармливания в раннем возрасте, в результате психологического дискомфорта, болезненного акта дефекации (трещина анального канала) и т. д. Функциональность этого патологического состояния формируется за счет дезорганизации работы мышц малого таза, анального канала, поскольку пассаж по толстой кишке не нарушен. Толстая кишка при этом может увеличиваться в длину, в диаметре, что приводит к появлению таких терминов, как «долихоколон», «долихосигма», «мегаколон» и т. д., часто используемых в качестве диагностического определения. Однако существующие термины в качестве диагноза неприемлемы, поскольку не отражают патогенез заболевания – функциональную несостоятельность мышц малого таза и анального канала.

К этим мышцам относятся *m. levator ani*, *m. puborectalis*, внутренний и наружный анальные сфинктеры. Внутренний сфинктер состоит из гладкой мышечной ткани, остальные – из поперечно-полосатой, что определяет их иннервацию и функцию (рис. 6).

В спокойном состоянии прямая кишка изогнута за счет постоянного

Рисунок 6. Анатомическая схема мышц малого таза и прямой кишки

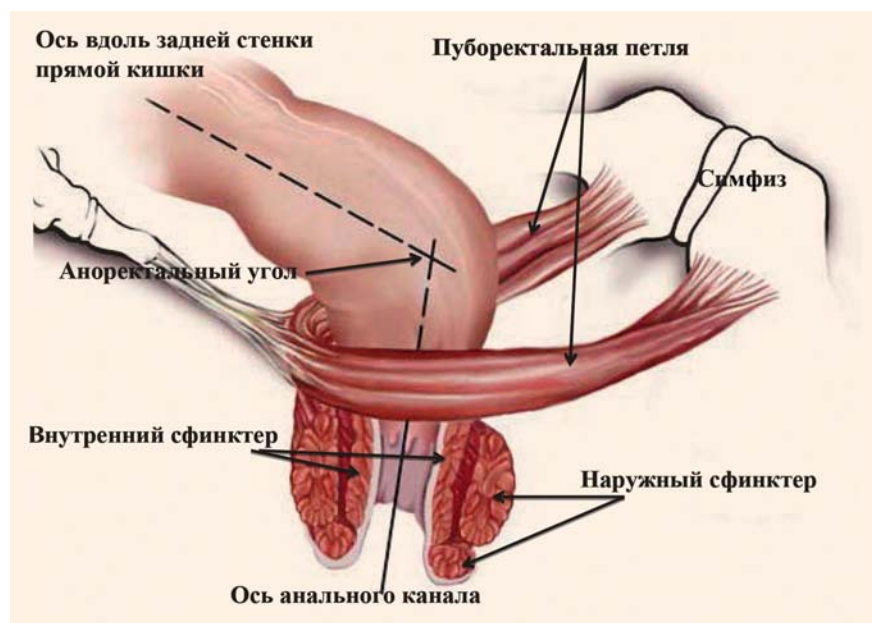
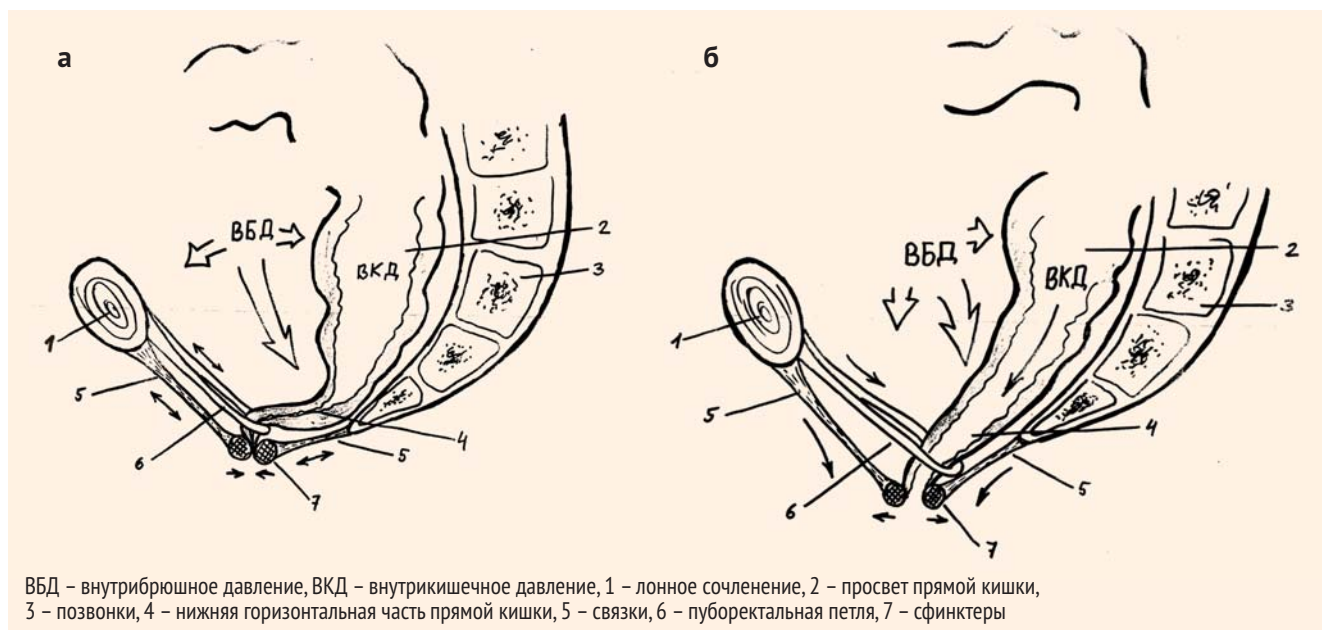


Рисунок 7. Схема удержания (а) и опорожнения (б) прямой кишки

сокращения *m. puborectalis* (пуборектальной петли), которая при этом сдвигает кпереди анальный канал, шейку мочевого пузыря и формирует горизонтальную ветвь кишки. Внутрибрюшное давление сжимает снаружи эту ветвь, создавая дополнительный фактор удержания содержимого кишки.

При дефекации расслабляются сфинктеры, пуборектальная петля. Анальный канал сдвигается кзади. При этом исчезает горизонтальная ветвь кишки, и она действительно становится «прямой», т.е. исчезают углы между прямой кишкой и анальным каналом (аноректальный угол), между вертикальной и горизонтальной ветвями кишки (ректокопчиковый угол) (рис. 7).

Диагноз хронического запора выставляется при наличии 2 или более ниже перечисленных симптомов, отмечавшихся в последние 8 недель:

1. Большой объем стула в прямой кишке или пальпируемые каловые массы через переднюю брюшную стенку.

2. Каловые массы столь объемны, что вызывают затор в унитазе.
3. Частота дефекации меньше чем 3 раза в неделю.
4. Демонстрация задерживающей позы и удержание позывов к дефекации.
5. Эпизод недержания кала чаще чем 1 раз в неделю.
6. Болезненная дефекация.

(The Paris Consensus on Childhood Constipation Terminology – PACCT, 2005).

Исследования, проведенные у больных с хроническими запорами с использованием колонопроктодефекографии, показали, что основным звеном патогенеза заболевания у детей является нарушение акта дефекации за счет 3 вариантов дисфункции мышц тазового дна: нераскрытия ректокопчикового угла, нераскрытия пуборектального угла, нераскрытия анального канала. Нераскрытие углов в основном связано со спазмом, сокращением пуборектальной петли (рис. 8).

Рисунок 8. Функциональный мегаколон: а – спазм сфинктеров анального канала; б – нераскрытие аноректального угла [вектор давления кишечного содержимого направлен на задненижнюю стенку прямой кишки, что приводит к заднему ректоцеле (стрелка)]; в – нераскрытие аноректального угла [спазм пуборектальной петли, что создает полукруглый дефект по задненижнему контуру (стрелка)]

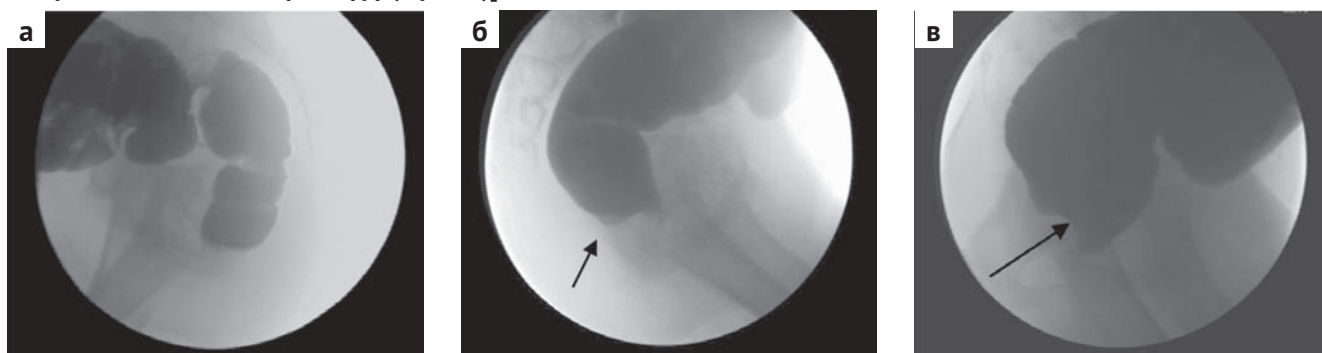
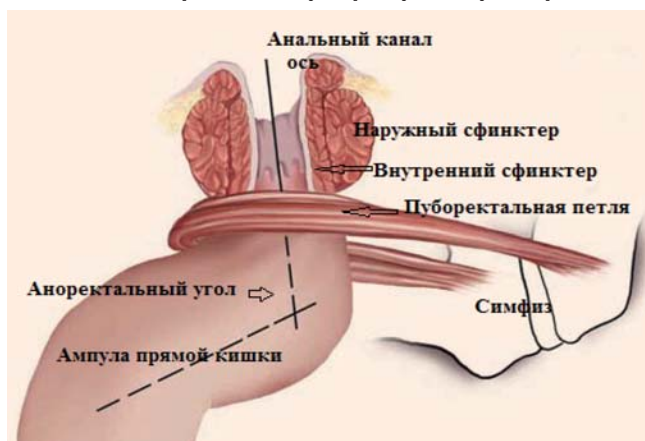


Рисунок 9. Трансперинеальное ультразвуковое исследование. Линейный датчик. Продольное сечение



Рисунок 10. Схематическое изображение анального канала, адаптированное к ультразвуковому изображению



Единственным отрицательным моментом в проведении этой методики является лучевая нагрузка. Для решения этой проблемы предлагается ультразвуковое неинвазивное исследование.

Во взрослой практике используются трансректальный, трансперинеальный и трансагинальный доступы исследования. Для детской практики наиболее оптимальным является трансперинеальное (промежностное) ультразвуковое исследование.

Перед этим исследованием накануне вечером в виде подготовки проводится очистительная клизма. Для получения полной информации желательно естественное заполнение мочевого пузыря. Поверхность

Рисунок 11. Сагиттальное сканирование у ребенка 12 лет, страдающего хроническими запорами

Пуборектальная петля определяется как круглое с четкими контурами образование диаметром 5 мм позади анального канала (стрелка). Канал сомкнут. Изображение внутренних сфинктеров сливается между собой. Снаружи от них видны наружные анальные сфинктеры более высокой эхогенности. Задний сфинктер виден только в своей нижней половине



датчика, которая защищается резиновым колпачком, должна быть небольшой по своим размерам. Форма датчика может быть разной. Рекомендуемая частота сканирования от 5–6 МГц и выше.

Исследование выполняется в положении пациента на левом боку с согнутыми в коленных и тазобедренных суставах ногами (коленки прижимаются к животу) (рис. 9, 10).

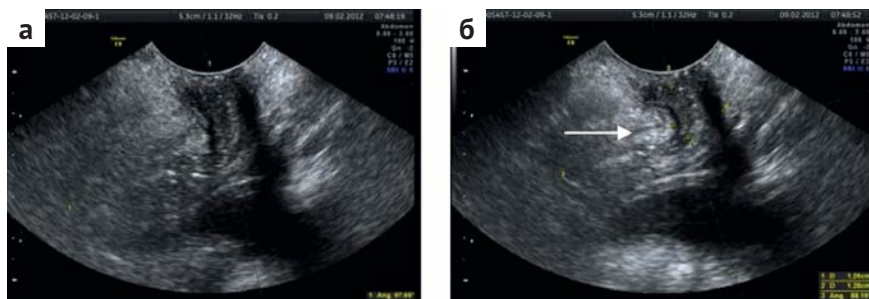
Основными параметрами, которые изучаются и измеряются, являются следующие:

- 1) длина и ширина анального канала,
- 2) толщина сфинктеров,
- 3) толщина пуборектальной петли, ее эхогенность, структура,
- 4) аноректальный угол,
- 5) наличие или отсутствие зияния анального канала.

Датчик устанавливается в анальную ямку. В процессе работы он может смещаться у мальчиков до корня мошонки, у девочек – до преддверия влагалища. Основные плоскости сканирования – сагиттальная и фронтальная.

Рисунок 12 (а, б). Исследование аноректальной области при пробе с удержанием у мальчика

В спокойном состоянии угол составляет 97,65° (а), при удержании угол уменьшился до 88,19° (б) за счет сокращения пуборектальной петли, поперечное сечение которой в виде круглого экзогенного образования хорошо видно по заднему контуру анального канала, деформирующего этот контур (стрелка)



тальная. При любой плоскости сканирования форма анального канала – цилиндрическая. Внутренний сфинктер определяется гипоехогенной структурой с четкими границами, а наружный анальный сфинктер – как гиперэхогенная структура с менее четкими краями. Толщина внутреннего анального сфинктера практически равномерна, наружный сфинктер в 25% наблюдений в верхней полуокружности имеет меньшую толщину, чем в задней полуокружности и в боковых отделах.

Для оценки пуборектальной петли используется дополнительная косая плоскость при незначительном смещении датчика вправо или влево. Пуборектальная мышца имеет примерно одинаковую эхоструктуру – на гипоехогенном фоне выделяются тонкие эхогенные полоски, расположенные в каждом пучке в определенном направлении, но обычно параллельные ее длинной оси. Иногда поперечное сечение этой мышцы хорошо определяется в строго срединной проекции позади верхней части анального канала в виде правильного круглого образования с четкими контурами (рис. 11, 12).

Из всех угловых параметров при исследовании аноректальной области наибольшей информативностью обладает аноректальный угол. Он определяется между продольной осью анального канала и линией, которая идет параллельно нижнему краю горизонтальной ветви прямой кишки (рис. 13, 14, табл. 1, 2).

Все измерения и оценки проводятся в спокойном состоянии ребенка, а также при функциональных пробах (натуживании и удержании).

Рисунок 13. Продольное трансперинеальное исследование у здоровых мальчиков

Анальный канал закрыт. Измерение аноректального угла между продольной осью анального канала и линией, которая идет параллельно нижней стенке горизонтальной ветви прямой кишки



При хронических запорах самыми частыми симптомами являются изменение аноректального угла, утолщение пуборектальной петли, которое может сопровождаться потерей нормальной эхоструктуры и эхогенности. Объясняется это ее длительным спазмом. Аноректальный угол у таких пациентов всегда остается острым при всех функциональных пробах (рис. 15). Длина, ширина анального канала, толщина сфинктеров также меняются, но это происходит не так наглядно.

Во время исследования необходимо также отмечать сомкнутость анального канала. Появление его зияния очень часто происходит при спазме пуборектальной петли (при этом она утолщается) и постоянно остром аноректальном угле. В дальнейшем у этих пациентов может регистрироваться недержание кала на фоне запоров (запор-ассоциированное недержание). Все это может закончиться полным недержанием без запоров, что будет сопровождать-

Рисунок 14 (а, б). Промежностное исследование у девочки 8 лет

Измерение неизмененного аноректального угла (87,58°). Между задней стенкой мочевого пузыря и горизонтальной ветвью прямой кишки располагается матка с едва заметным линейным эхосигналом от эндометрия (а). В режиме ЦДК виден синий «факел» выброса из мочеточника (б).

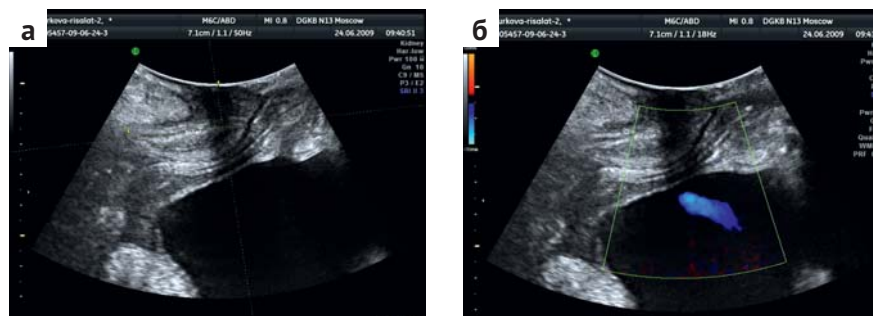


Рисунок 15 (а-в). Хронический запор у мальчика 12 лет

Аноректальный угол постоянно острый при всех функциональных пробах (а, б). Пуборектальная петля утолщена до 8,8 мм, высокой эхогенности, с нарушением нормального рисунка мышечной ткани (в)



Таблица 1. Эхографические характеристики анального канала у здоровых детей, среднее М (95% ДИ)

Показатели	
Длина анального канала, мм	19,9 (17,9–20,1)
Ширина анального канала, мм	14,1 (13,1–15,2)
Толщина наружного сфинктера, мм	2,7 (2,5–2,8)
Толщина внутреннего сфинктера, мм	2,7 (2,5–2,8)
Аноректальный угол, °	100 (97–104)
Толщина пуборектальной петли, мм	4,7 (4,5–4,9)

Таблица 2. Эхографические характеристики анального канала у детей с хроническими запорами: среднее М (95% ДИ)

Показатели	
Длина анального канала, мм	22,7 (21,7–23,7)
Ширина анального канала, мм	16,1 (15,3–16,9)
Толщина наружного сфинктера, мм	3,1 (3,0–3,2)
Толщина внутреннего сфинктера, мм	3,0 (2,9–3,2)
Аноректальный угол, °	88,2 (86,0–90,4)
Толщина пуборектальной петли, мм	6,1 (5,8–6,4)

Рисунок 17. Мальчик 7 лет. Хронический запор, дистопия сигмовидной кишки

В спокойном состоянии аноректальный угол не изменен, что говорит о нормальном тоне пуборектальной петли (а). Длина и ширина анального канала не изменены (б). При натуживании отмечается расширение анального канала (в). Петля сигмовидной кишки в виде гиперэхогенного образования регистрируется возле анального канала (стрелки) (а, б), при натуживании она в большей степени опускается в полость малого таза (г). Пуборектальная петля в парасагитальной проекции незначительно утолщена

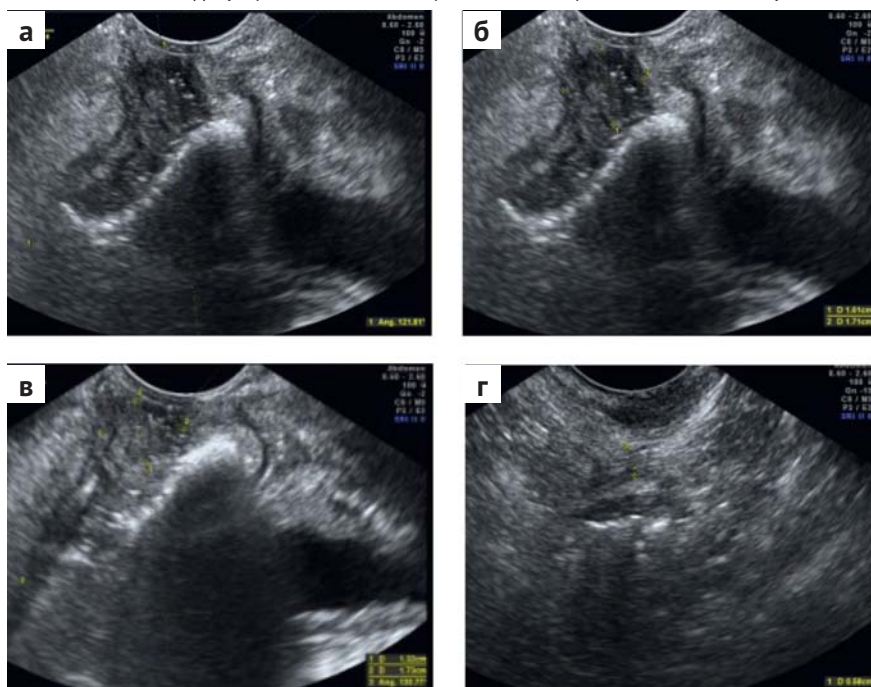


Рисунок 16. Мальчик 6 лет. Запор-ассоциированное недержание

Просвет прямой кишки зияет на всем протяжении. Аноректальный угол резко увеличен. Сфинктеры анального канала практически не изменены



ся выпрямлением кишки, постоянным зиянием анального канала. Функциональные пробы при этом не дают никакой информации (рис. 16).

Крайне редко запоры могут возникать при дистопии сигмовидной кишки в полость малого таза. При этом сдавливается дистальный отдел прямой кишки снаружи, провоцируя невозможность пассажа по кишке. Величина аноректального угла у таких пациентов находится в нормальных пределах, сфинктерный аппарат не меняется, может незначительно увеличиваться диаметр пуборектальной петли. Во время исследования иногда регистрируется зияние анального канала (рис. 17).

ЛИТЕРАТУРА

1. Benniga M, Candy DC, Catto-Smith AG. The Paris consensus on childhood constipation terminology (PACCT) Croup. *J. Pediatr. Gastroenterology Nutr.* 2005; 40: 273.
2. Raymond Reding Pathologie anorectale de l'enfant et de l'adolescent. Medecine-Sciences Flammarion. 2005. P. 134.
3. Santoro GA, Di Falco G. Benign Anorectal Diseases. Springer-Verlag Itali. 2006. P. 413.
4. Джаватханова Р.И. Эхографическая оценка дисфункций органов малого таза у детей. Автореф. ... канд. мед. наук. М., 2013. С. 22.
5. Паршина П.В. Функциональное состояние прямой кишки при хронических запорах у детей. Автореф. ... канд. мед. наук. М., 2012. С. 21.
6. Звездкина Е.А. Рентгенодиагностика анатомо-функционального состояния толстой кишки при хронических запорах у детей. Автореф. ... канд. мед. наук. М., 2004. С.19

Е.В. МЕЛЕХИНА¹, к.м.н., Е.Н. ВЕЛИКАНОВА¹, В.И. БАРЫКИН², И.С. КОРОЛЕВА¹, А.В. ГОРЕЛОВ¹, д.м.н., профессор

¹ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

² Химкинская центральная клиническая больница

СЛУЧАЙ ПНЕВМОКОККОВОГО МЕНИНГИТА У РЕБЕНКА РАННЕГО ВОЗРАСТА

С ИСХОДОМ В НЕКУПИРУЮЩИЙСЯ ОТЕК ГОЛОВНОГО МОЗГА
С ДИСЛОКАЦИЕЙ СТОЛА ГОЛОВНОГО МОЗГА

В статье приводятся сведения о самой частой бактериальной инфекции в мире – пневмококковой инфекции, и в частности о пневмококковом менингите, являющимся вторым по частоте выявления среди гнойных менингитов и первым по летальности и возникновению тяжелого неврологического дефицита у выздоровевших пациентов. Дается детальное описание клинического случая тяжелого течения пневмококкового менингита у ребенка раннего возраста.

Ключевые слова: пневмококковая инфекция, гнойный менингит, эпидемиология, клиника, дети.

E.V. MELEKHINA¹, PhD in Medicine, E.N. VELIKANOVA¹, V.I. BARYKIN², I.S. KOROLYOVA¹, A.V. GORELOV¹, MD, Prof.

¹ Central Research Institute of Epidemiology, Rospotrebnadzor, Moscow

² Khimki Central Clinical Hospital

A CASE OF PNEUMOCOCCAL MENINGITIS IN INFANT RESULTING IN UNMANAGEABLE BRAIN EDEMA WITH DISLOCATION OF THE BRAIN STEM

The article tells about the most common bacterial infection in the world - pneumococcal disease, in particular, pneumococcal meningitis, which is the second most common purulent meningitis and the most common cause of mortality and severe neurological deficits in recovered patients. A clinical case of severe pneumococcal meningitis in infant is described in detail.

Keywords: pneumococcal infection, purulent meningitis, epidemiology, clinical pattern, children.

Менингиты – полиэтиологичная группа заболеваний, имеющих сходные клинические и патоморфологические проявления, с преимущественным развитием воспалительного процесса в мягких мозговых оболочках головного и спинного мозга, с вовлечением структур субарахноидального пространства. Этиологическая структура менингитов у детей отличается разнообразием: причинами заболевания могут быть вирусы, бактерии, грибы. Бактериальные менингиты (БМ) – наиболее грозная патология с высокими показателями летальности (при отсутствии лечения 100%) и инвалидизации, даже при проведении адекватной терапии. Поэтому данное заболевание является неотложным состоянием, при подозрении на которое необходима экстренная госпитализация пациента, проведение незамедлительных мероприятий для уточнения диагноза и начала эмпирической антибактериальной терапии [1].

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ МЕНИНГИТ

Общая заболеваемость БМ колеблется от 2–5 случаев на 100 тыс. населения в развитых странах до 40–100 и более на 100 тыс. населения в странах менингитного «пояса» на Африканском континенте. В Российской Федерации заболеваемость БМ у детей до 18 лет

составляет 4–6 на 100 тыс. [2]. По данным российского Референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами в 2015 г. в этиологической структуре гнойных бактериальных менингитов преобладал менингококк (44%). Следующим по частоте выделения был пневмококк (26%), далее – гемофильная палочка (10%). На долю прочих микроорганизмов пришлось 20%. В структуре летальности от инфекционных болезней БМ занимают десятое место. Летальность на протяжении 40–50 лет не снижается и колеблется в пределах: 15–50% – при пневмококковом менингите; 5–15% – при менингококковой инфекции; 3–20% – при гемофильном менингите [3].

Источником инфекции является больной человек или носитель патогенного микроорганизма. Механизм передачи: капельный, контактный, фекально-оральный, гемоконтактный. Данное заболевание не имеет четкой сезонности, однако отмечается тенденция к нарастанию в зимне-весенний период [4]. В группе риска находятся дети первых 5 лет жизни (более 50% из них – до 2 лет). Клиническая картина заболевания во многом определяется возрастом: чем младше пациент, тем менее специфична. Для классической клинической картины ГМ у детей старше 6 мес. жизни характерно наличие следующих синдромов: общинфекционного, общемозгового,

менингеального, синдрома воспалительных изменений цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) [2].

Несмотря на то что пневмококковый менингит занимает 2-е место после менингококкового по частоте встречаемости в России (по данным российского Референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами), летальность на протяжении 40–50 лет не снижается и остается наиболее высокой (по данным ряда авторов до 50%). По данным российского Референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами, летальность от ПМ в общей популяции в 2015 г. составила 19%. Показатель летальности от ПМ у детей до 5 лет определен на уровне 12%, однако у детей 1 года он составил 25% [2].

ПНЕВМОКОККОВЫЙ МЕНИНГИТ

Пневмококковый менингит (ПМ) вызывается *Str. pneumoniae*. Известно свыше 90 серотипов пневмококка, однако при развитии менингита чаще выделяют серотипы 1, 2, 6, 9, 12, 19, 21 [4]. У детей заболевания органов респираторного тракта чаще обуславливают в основном 1, 3, 6, 9, 10, 12, 14, 19, 23-й серотипы, серотипы 6 и 19 часто встречаются у носителей [5]. При исследовании инвазивных инфекций чаще выявляются серотипы 14, 23F, 3 и 15C. Серотипы 1 и 14, а также серотипы 3 и 5 относятся к наиболее вирулентным и чаще вызывают тяжелые пневмонии с плевритом и деструкцией [6]. Наиболее распространенными серотипами, вызывающими пневмококковые менингиты у детей в возрасте 0–7 лет, оказались 19F, 7F, 14 и 1 [7]. Пневмококковая инфекция (ПИ) – самая частая бактериальная инфекция. По оценке ВОЗ, она обуславливает 1,6 млн смертей в год, из них около 50% приходится на детей 0–5 лет [8]. Сведения о показателе заболеваемости инвазивными пневмококковыми инфекциями в мире ограничены. Согласно данным европейских авторов показатель заболеваемости инвазивной пневмококковой инфекцией ранжируется от 11 до 27 на 100 тыс. населения, а исследователи Северной Америки сообщают о показателях заболеваемости в диапазоне от 15 до 49 на 100 тыс. населения [12]. В РФ в период 2010–2015 гг. отмечается рост показателей заболеваемости ПМ от 0,19⁰/₀₀₀₀ до 0,22⁰/₀₀₀₀. По результатам анализа заболеваемости пневмококковым менингитом в РФ по возрастным категориям в 2015 г. показатель заболеваемости у детей до 5 лет был самым высоким и составил 0,9 на 100 тыс. населения, превысив общий показатель (0,22 на 100 тыс. населения) в 4 раза. [9]. Дети первых 2 лет плохо вырабатывают антитела к полисахаридам, что делает их беззащитными перед ПИ, они являются основными носителями пневмококков, заражая взрослых. При обычной частоте носительства у взрослых в 5–7% среди проживающих с детьми она достигает 30%. Быстро возрастает частота носительства в коллективах. Разнообразие серотипов пневмококков у детей снижается с возрастом, отражая естественную иммунизацию, и сопровождается уменьшением в старших возрастах частоты ПИ, особенно инвазивных [8]. ПМ чаще подвержены мальчики и дети из групп риска с отягощенным преморбидным фоном:

1) транзиторным вторичным иммунодефицитом, нейтропенией, гипогаммаглобулинемией; 2) ЗВУР, белково-энергетической недостаточностью [3].

В клинической картине доминирует менингоэнцефалитическая форма и отек головного мозга. Характерно повышение температуры до фебрильных цифр (39–40 °С); упорная головная боль; многократная рвота; появление менингеальных симптомов на 2–3-е сутки от начала заболевания; быстрая утрата сознания, судороги, судорожно-кома-тозный синдром на 3–4-е сутки. При анализе цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) ранними признаками неблагоприятного исхода являются белково-клеточная диссоциация (содержание белка в ЦСЖ более 1 г/л, нейтрофильный плеоцитоз до 100–200*10⁶/л, цитоскопически выраженная бактериоррагия), судорожно-кома-тозный синдром более 12 ч, появление на 4–5-е сутки симптомов декортикации и децеребрации [3]. При ПМ неотложные состояния выявляются в 52% случаев, в структуре которых преобладает (51%) отек головного мозга (с дислокационным синдромом в 26% случаев) и синдром внутричерепной гипертензии (45%); в меньшем

Этиологическая структура менингитов у детей отличается разнообразием: причинами заболевания могут быть вирусы, бактерии, грибы. Бактериальные менингиты – наиболее грозная патология с высокими показателями летальности (при отсутствии лечения 100%) и инвалидизации, даже при проведении адекватной терапии

проценте случаев отмечают появление судорожного синдрома (17%), синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона (11%), инфаркта мозга (9%), субдурального выпота (7%), полиневропатии критических состояний (5%), вентрикулита и эпендиматита (3%), абсцесса головного мозга (2%) [10]. Прогноз у выздоровевших от ПМ чаще неблагоприятный: почти в половине случаев отмечается грубый неврологический дефицит, нарушение психофизиологического развития [3].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик 2 лет 3 мес., заболел остро 27.09.2014 г. с повышением температуры 38,5 °С на фоне слизистогнойных выделений из носа, продолжавшихся в течение недели до настоящего подъема температуры. В дальнейшем в течение 3 суток ребенок лихорадил до 39 °С. 29.09 состояние с ухудшением – рвота, вялость. 30.09 самосте-ком доставлен в стационар.

Диагноз при поступлении: гнойный менингит.

Краткий анамнез: «В отделении была начата анти-бактериальная, гормональная и инфузионная терапия, однако, несмотря на проводимую терапию, в 19.45 состояние ребенка резко ухудшилось. Появилось диспноэ (10–24 в 1 минуту). Температура 38,5 °С. 19.55 – переведен в реанимацию, где состояние ребенка оставалось крайне тяжелым за счет прогрессирующей

неврологической симптоматики (глубокая кома; 4–5 баллов по шкале комы Глазго) и общего интоксикационного синдрома, к которому в дальнейшем присоединились явления острой сердечно-легочной недостаточности. В 2:00 1.10. (через 17 часов 30 минут от поступления) произошла остановка кровообращения. Реанимационные мероприятия эффекта не дали. В 2.30 констатирована биологическая смерть».

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от практически здоровых родителей 38 лет, от 5-й беременности, 2 родов на 35–36 неделе (масса тела при рождении 2150 г, рост 46 см, задержка внутриутробного развития по гипотрофическому типу). Раннее развитие: дефицит массы с раннего возраста. В 1,5 мес. оперирован по поводу пилоростеноза. Прививки до 1 года АДКС-1, корь + краснуха + паротит, полиомиелит. От пневмококковой инфекции не вакцинирован. Перенесенные заболевания: ОРВИ – редко; с начала сентября этого года второй эпизод риносинусита. На диспансерном учете специалистов не состоял. Амбулаторно наблюдался педиатром нерегулярно. На момент заболевания посещал детский сад в течение одного месяца.

Анамнез заболевания: Мать считает ребенка больным с 27.09, со второй половины дня, когда температура поднялась до 39,5 °С, хотя слизисто-гнойные выделения из носа отмечались в течение недели до подъема температуры. Температура хорошо снижалась на фоне приема жаропонижающих. Родители к врачу-педиатру не обращались, амбулаторно проводили симптоматическую терапию антипиретиками, противовирусными препаратами (цитовир, арбидол). Общее самочувствие ребенка не страдало. В течение последующих 3 суток лихорадил до 39 °С. К вечеру 28.09 вызов СМП по поводу повторного подъема температуры до фебрильных цифр. Ребенок был осмотрен фельдшером СМП, была предложена госпитализация, однако бабушка, находящаяся в тот момент с ребенком, от госпитализации отказалась (родители ребенка были в отъезде). 29.09 состояние с ухудшением: неоднократная рвота, затем многократные позывы на рвоту; появилась значительная вялость и сонливость. Однако повторно СМП не вызывали, ребенок был доставлен родителями в приемное отделение больницы лишь через 12 ч от момента ухудшения состояния, на 4-е сутки от начала заболевания 30.09 в 9:00. Госпитализирован в детское инфекционное отделение.

При поступлении: состояние ребенка тяжелое за счет выраженной общемозговой симптоматики и интоксикационного синдрома. Сознание спутанное. На осмотр реагирует вяло, негативно. Стонет. Определяются положительные менингеальные симптомы: выраженная ригидность затылочных мышц, симптом Кернига, верхний симптом Бруздинского. $t - 37,8$ °С. Не ест. Пьет малыми порциями, удерживает. Рвоты не было в течение 2 ч. Антропометрия: рост 92 см (25–50 центиль), масса тела 11,5 кг (3 центиль), соотношение массы/росту 3 центиль, должностная масса 13–13,5 кг (дефицит массы 15%). Обращают на себя внимание множественные стигмы дизэмбриогенеза. Кожные покровы бледные с желтуш-

ным оттенком умеренно сухие, чистые. Выраженное снижение подкожно-жирового слоя на туловище и конечностях. Видимые слизистые сухие, язык умеренно обложен белым налетом. Миндалины 1-й степени, чистые. Зев ярко гиперемирован, слизистые отечны. Синдром постназального затекания. Дыхание через нос умеренно затруднено, слизисто-гнойное отделяемое. Сердечно-легочная деятельность удовлетворительная. Живот умеренно вздут, печень и селезенка не увеличены. Стул был накануне, мочился самостоятельно, однако объем не измерялся.

В 9.30 (через 30 минут от поступления) с диагностической целью проведена спинномозговая пункция. Получен мутноватый ликвор умеренно частыми каплями. В ликворе цитоз 33 клетки в мкл (85% нейтрофилов) бактерии ++, белок 5 г/л. Выявление клеточно-белковой диссоциации, по данным анализа ликвора, было расценено как нарушение оттока ликвора, что характерно для энцефалита.

В 10:00 ликвор отправлен в российский Референс-центр по мониторингу за бактериальными менингитами для уточнения этиологии заболевания.

В 11:00 был проведен консилиум, по результатам которого рекомендовано проведение терапии согласно МЭСам лечения гнойного менингита: пункция центральной вены с установлением катетера, проведение антибактериальной терапии антибиотиками широкого спектра действия, гормонотерапии, введение иммуноглобулинов, посиндромная инфузионная терапия, которая была заочно согласована с профильными специалистами. С 11:00 ребенок получал в антибактериальную терапию (цефтриаксон – 100 мг/кг/сут, гентамицин 5 мг/кг/сут), гормонотерапию (преднизолон 4 мг/кг/сут) и инфузионную терапию сначала через периферическую вену (с 10 ч), затем через центральный катетер (с 13 ч после консультации реаниматолога).

В 13:00, находясь в инфекционном отделении, ребенок был осмотрен реаниматологом и невропатологом. Диагноз гнойного менингита подтвержден.

В структуре летальности от инфекционных болезней БМ занимают десятое место.

Летальность на протяжении 40–50 лет не снижается и колеблется в пределах:

15–50% – при пневмококковом менингите;

5–15% – при менингококковой инфекции;

3–20% – при гемофильном менингите

К 13.40 по данным латекс-теста выявлен пневмококк в большом количестве (4+). Позже было установлено, что выделенный штамм пневмококка принадлежал к 14 серотипу (чувствительный к бензилпенициллину, амоксициллину, цефатаксиму, эритромицину, клиндамицину, тетрациклину, левофлоксацину, хлорамфениколу, ванкомицину и устойчив к ко-тримоксазолу). Данный серотип характеризуется высокой вирулентностью возбудителя, и входит в состав пневмококковых вакцин, зарегистрированных в РФ. Например, пневмококковая полисахаридная конъюгированная вакцина Превенар, применяемая для вакцина-

ции детей начиная с 2 мес. По лабораторным данным, в клиническом анализе крови гипохромия эритроцитов, выраженный нейтрофильный лейкоцитоз до $24,97 \times 10^9/\text{мкл}$ со сдвигом влево до юных форм, ускорение СОЭ до 30 мм/ч. В биохимическом анализе крови умеренное повышение уровня щелочной фосфатазы, СРБ (143,5) повышен в 30 раз, повышение уровня глюкозы до 9,36 ммоль/л, сывороточное железо снижено до 3,3 Umol/l .

Несмотря на проводимую терапию, в 19.45 состояние ребенка ухудшилось: отмечалось повышение температуры до 38,5 °С, появилось диспноэ (10–24 в 1 минуту). В 19.55 ребенок был переведен в ОРИТ. В 20.30 состояние оценено в ОРИТ как крайне тяжелое (ЧДД 38 в мин., ЧСС 168 в мин, АД 152/88 мм рт. ст.); дан кислород через маску и продолжена инфузионная терапия 10%-ным раствором глюкозы, однако состояние мальчика продолжало ухудшаться. В 23.30 состояние с резкой отрицательной динамикой. Кома 4–5 баллов по шкале комы Глазго. ЧДД – 50 в мин. ЧСС – 200 в мин. В 00.00 была начата ИВЛ, к инфузионной терапии подключен маннитол. Несмотря на все проводимые мероприятия, в 2:00 произошла остановка сердечной деятельности, реанимационные мероприятия в течение 30 мин без эффекта; в 2.30 констатирована биологическая смерть на 5-й день болезни, через 17 часов 30 минут от момента госпитализации. Основная причина смерти: отек головного мозга с дислокацией его ствола.

Заключительный клинический диагноз:

Основной: гнойный менингит пневмококковой этиологии.

Осложнения основного: отек головного мозга, острая дыхательная недостаточность, острая сердечно-сосудистая недостаточность; инфекционный токсикоз.

Сопутствующий: белково-энергетическая недостаточность 1–2-й степени.

Диагноз патолого-анатомический.

Основное заболевание: бактериальный менингит (пневмококковый, по данным экспресс-анализа ликвора) гнойный менингит.

По результатам анализа заболеваемости пневмококковым менингитом в РФ по возрастным категориям в 2015 г. показатель заболеваемости у детей до 5 лет был самым высоким и составил 0,9 на 100 тыс. населения, превысив общий показатель (0,22 на 100 тыс. населения) в 4 раза

Осложнения: резко выраженное набухание головного мозга (масса его 1100 г) с дислокацией его ствола; отек и полнокровие легких; инфекционный токсикоз: кровоизлияние в мозговой слой надпочечников, очаги неравномерного кровенаполнения в миокарде, ишемия коркового слоя почек.

Сопутствующий: синдром Маллори – Вейса: продольные дефекты слизистой оболочки абдоминального отдела пищевода (повторные рвоты, по данным истории болезни).

Как видно, принципиальных расхождений в диагнозе клиническом и патолого-анатомическом нет. Синдром Маллори – Вейса может быть связан с синдромом дисплазии соединительной ткани, а также недиагностированной грыжей пищеводного отверстия диафрагмы у ребенка (данные патолого-анатомического заключения: в нижней трети пищевода имеется расширение его периметра, выбухание дна желудка за счет истончения левого купола диафрагмы и ее пищеводного отверстия). Это не могло быть установлено клинически и не повлияло бы на тактику ведения пациента, но, безусловно, является фактором, отягчающим прогноз.

Таким образом, в наблюдении и ведении данного пациента можно выделить ряд неблагоприятных факторов, приведших к его гибели. Так, на амбулаторном этапе ведения ребенок с отягощенным преморбидным фоном (повторные эпизоды риносинусита за последние 2 месяца и белково-энергетическая недостаточность 1–2-й степени) нерегулярно наблюдался у педиатра и узкими специалистами, был вакцинирован не полностью, по индивидуальному графику без консультации иммунолога. Бабушка отказалась от госпитализации, предложенной фельдшером скорой помощи. Однако, актив дежурным врачом поликлиники также не был осуществлен на следующий день после отказа от госпитализации.

На стационарном этапе ведения пациента, несмотря на то, что диагноз был поставлен в первый час пребывания больного в отделении, антибактериальная и инфузионная терапия начата незамедлительно и доза по цефтриаксону составила 100 мг/кг/введение (по стандартам оказания медицинской помощи, на стационарном этапе ведения в регионах, в которых распространены пенициллиноустойчивые штаммы пневмококков (вызывающие > 5% инвазивных инфекций), в качестве начальной эмпирической терапии при подозрении на пневмококковый менингит до получения результатов исследования чувствительности возбудителя обязательно назначают ванкомицин (60 мг/кг/сут, в/в, разделяя на 3 введения) + (цефотаксим (200–300 мг/кг/сут в/в, разделяя на 4 введения) или цефтриаксон (100 мг/кг/сут в/в в 1 введение) [2]), но подключен гентамицин (хотя указаний на необходимость применения аминогликозидов в федеральном протоколе ведения БМ при назначении эмпирической терапии в данной возрастной группе нет [2]) и доза гормональной терапии по преднизолону составила 4 мг/кг/сут (в федеральном протоколе по ведению БМ указаний на использование преднизолон не найдено, для старше 3 мес. рекомендуется использовать дексазон 0,15 мг/кг (не более 10 мг на введение) – 4 раза в сутки. При признаках септического шока, сохраняющихся несмотря на проводимую инфузионную терапию и введение вазоактивных препаратов, проявлениях острой надпочечниковой недостаточности (прогрессирующая артериальная гипотония, гипонатриемия, гипогликемия) показано назначение гидрокортизона с 2 мг/кг с дальнейшим титрованием дозы до достижения эффекта.

Федеральные рекомендации по лечению ГМ предусматривают также включение в состав инфузионной тера-

пии при клинике нарастающей ВЧГ, при отсутствии гипернатриемии, проявлений почечной недостаточности, а также используют раствор маннитола в дозе 0,25 г/кг (быстрое введение с последующим назначением фуросемида через 40–60 мин для предотвращения rebound-эффекта, т. н. синдрома «отдачи»). При сохранении проявлений ОГМ и отсутствии противопоказаний допустимы повторные введения маннитола (до суточной дозы 0,5 г/кг) [2]. Следует также подчеркнуть, что важным моментом в профилактике ОГМ является профилактика гипоксии, которая достигается ранней интубацией трахеи, насыщение кислородом, в т. ч. путем ИВЛ в режиме легкой гипервентиляции с поддержанием PaO_2 больше 100 мм рт. ст. в условиях ОРИТ [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пневмококковая инфекция (ПИ) – самая частая бактериальная инфекция. По оценке ВОЗ, она обуславливает 1,6 млн смертей в год, из них около 50% приходится на детей 0–5 лет. Вместе с диарейными болезнями ПИ ответственна за половину смертности детей от 0–5 лет в развивающихся странах [25–23]. На современном этапе пневмококковый менингит является вторым по частоте выявления среди гнойных менингитов и первым по летальности и возникновению тяжелого неврологического дефицита у выздоровевших пациентов. В детской практике необходим контроль заболеваемости пневмококковой инфекцией, особенно у детей декретированных групп (с белково-энергетической недостаточностью, с рецидивирующими инфекциями органов респираторного тракта, недоношенных) в рамках вакцинации. Отсутствие регулярного наблюдения детей педиатром и узкими специалистами в амбулаторных условиях, недостаток квали-

фицированных кадров и оснащения стационаром детскими реанимационными койками ведет к тому, что летальность от пневмококкового менингита и менингоэнцефалита, по данным российского Референс-центра, за 2015 остается высокой и составила 19%, причем показатель летальности от ПМ у детей до 5 лет определен на уровне 12%, а у детей 1 года он составил 25%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нейроинфекции у детей. Под ред. проф. Н. В. Скрипченко. СПб.: Тактик-Студио 2015. 856 с.
2. Скрипченко Н.В., Вильниц А.А., Иванова М.В. Федеральные рекомендации (протоколы) по диагностике и лечению бактериальных гнойных менингитов у детей. 2013. 11 с.
3. Сорокина М.Н., Иванова В.В., Скрипченко Н.В. Бактериальные менингиты у детей. Медицина 2003. 320 с.
4. Инфекционные болезни у детей: учебник для педиатрических И74 факультетов медицинских вузов. Под ред. проф. В.И. Тимченко. 2012. 623 с.
5. Таточенко В.К. Лекция: пневмококковая инфекция: современный взгляд на проблему и профилактику. *Вопросы современной педиатрии*, 2007, 6(1): 85–91.
6. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Маянский Н.А., Куличенко Т.В., Полунина Т.А. Роль *Streptococcus pneumoniae* в структуре бактериальных инфекций у детей, госпитализированных в стационары г. Москвы в 2011–2012 гг. *Педиатрическая фармакология*, 2013, 10(5): 6–12.
7. Королева И.С., Белошицкий Г.В., Мионов К.О. Серотиповая характеристика пневмококков, выделенных от больных пневмококковым менингитом. *Вопросы современной педиатрии*, 2012, 4(11): 122–127.
8. Таточенко В.К., Озерцовский Н.А., Федоров А.М. Иммунопрофилактика-2014., М., 2014. 199 с.
9. Информационный бюллетень Российского референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами, 2016. 34 с.
10. Скрипченко Н.В., Иванова М.В., Вильниц А.А., Скрипченко Е.Ю. Нейроинфекции у детей: тенденции и перспективы. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2016, 4: 9–22.
11. Гордеев В.И. Практикум по инфузионной терапии при неотложных состояниях у детей. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2014. 192 с.

ДЕТЯМ С АУТИЗМОМ МОГУТ ОШИБОЧНО ДИАГНОСТИРОВАТЬ СДВГ

Методы скрининга этих нозологий необходимо уточнить, чтобы избежать гипердиагностики.

Более 30% детей с аутизмом ставится также диагноз СДВГ (синдром дефицита внимания с гиперактивностью). Ученые из Центра изучения аутизма в детской больнице в Филадельфии (Center for Autism Research at Children's Hospital of Philadelphia) полагают, что эти цифры могут оказаться завышенными. И предлагают для уточнения диагноза использовать специальные опросники, которые состоят из 18 вопросов: по девять на выявление дефицита внимания и гиперактивности.

В настоящее время проанализированы результаты опроса 386 детей в возрасте от 7 до 17 лет, которые имели аутизм без умственной отсталости. Ученые хотели выяснить, насколько часто СДВГ встречается при аутизме. Факторальный анализ показал, что некоторые вопросы на СДВГ дали высокий результат среди детей с аутизмом, а не только среди детей, имеющих симптомы этого состояния.

«Основная проблема, видимо, в том, как именно мы задаем вопросы, – комментирует результаты руководитель исследования

Бенджамин Йерис (Benjamin E. Yerys). – Например, вопрос к учителям или родителям: реагирует ли ребенок, когда к нему непосредственно обращаются? Но любой ответ на этот вопрос не проясняет: ребенок просто проявляет невнимательность (симптом СДВГ) или он не понимает, как себя вести (социальная дезадаптация – это уже симптом аутизма). То же самое и с вопросом, касающимся игровой деятельности. Один ребенок отвлекается от игры из-за СДВГ, другой – вследствие трудностей социализации». Исследователи рекомендуют модифицировать шкалу оценок, чтобы минимизировать влияние проявлений аутизма на постановку диагноза СДВГ. Кроме того, врачам необходимо сочетать результаты рейтингов с беседами с родителями, чтобы правильнее оценить поведение ребенка. В идеале же врач должен иметь опыт как в постановке диагноза СДВГ, так и аутизма.

«Методы скрининга СДВГ должны быть уточнены, – говорит Бенджамин Йерис. – Чтобы избежать гипердиагностики. Это чрезвычайно важно, поскольку лекарства, которые работают при СДВГ, могут не работать при аутизме».

СИНДРОМ ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА:

ОТ ПОНИМАНИЯ ПРОБЛЕМЫ К ЛЕЧЕНИЮ

В обзоре представлены современные данные о синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР), не являющемся самостоятельным заболеванием. Разбираются провоцирующие факторы в возникновении СИБР и результаты изменения гастроинтестинальной физиологии. Описываются подходы к лечению в соответствии с механизмами возникновения пищеварительных расстройств. Большое внимание уделяется эффекту терапевтического действия пробиотических препаратов, приводится научное досье штамма *L. rhamnosus GG*.

Ключевые слова: синдром избыточного бактериального роста, тонкая кишка, микробиоценоз, пробиотики, штамм *L. rhamnosus GG*.

N.I. URSOVA, MD, Prof., Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirovskiy
BACTERIAL OVERGROWTH SYNDROME: FROM PROBLEM UNDERSTANDING TO TREATMENT

The review summarizes recent findings on the syndrome of small intestine bacterial overgrowth (SIBO) which is not a separate disease. The triggers of SIBO and the impact on gastrointestinal physiology are considered. Treatment approaches are described taking into account the mechanism of occurrence of digestive disorders. The article highlights the therapeutic effect of probiotic medicines and refers to the research profile of *L. rhamnosus strain GG*.

Keywords: bacterial overgrowth syndrome, small intestine, microbiocenosis, probiotics, *L. rhamnosus strain GG*.

Тонкая кишка – это территориально ограниченный участок, определенное анатомическое функциональное место желудочно-кишечного тракта с множеством одновременно существующих микроорганизмов – бактерий, вирусов, одноклеточных грибов и простейших. Бактериальный профиль тонкой кишки характеризуется относительным постоянством, поддерживается механизмами аутостабилизации и подчиняется общебиологическим законам взаимодействия живых организмов и окружающей среды [1–3].

По анатомо-физиологическим и экологическим характеристикам тонкая и толстая кишка резко отличаются друг от друга благодаря эффективно функционирующему барьеру – *valva ileocaecalis* (баугиниева заслонка), который открывается и закрывается наподобие привратника, пропускает содержимое кишечника только в одном (аборальном) направлении, обеспечивая выраженное защитное воздействие на физиологию тонкокишечных микроорганизмов. Такие состояния, как баугинит, наличие свища между тонкой и толстой кишкой, хирургическое удаление илеоцекального угла с илеоцекальным клапаном, могут привести к избыточной колонизации тонкой кишки. Убедительным подтверждением значения илеоцекального клапана в предотвращении заброса фекальной флоры в тонкую кишку стали данные, полученные с помощью клинического эксперимента. В него вошли 19 добровольцев, которым с помощью колоноскопии провели четырехпросветный зонд за губы баугиниевой заслонки в направлении подвздошной кишки и таким образом смоделировали недостаточность илеоцекального клапа-

на [4]. У всех испытуемых через месяц наблюдения с помощью водородного дыхательного теста с лактулозой выявили избыточную колонизацию тонкой кишки условно-патогенными микроорганизмами. Результаты данного исследования подтверждаются также работами российских хирургов, которые прооперировали более 500 пациентов с недостаточностью баугиниевой заслонки. В действительности обнаружена значительная взаимосвязь между синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке и хирургической патологией, последняя определяет процесс бактериальной транслокации [5].

Синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки (СИБР) не является самостоятельным заболеванием, а трактуется как патологическое состояние, при котором эндогенные фекальные (анаэробные) или орофарингеальные (аэробные) бактерии имплантируются в несвойственный для них биотоп [6]. За счет такой чужеродной транслокации в тонкой кишке резко меняются структура микробного пейзажа, внутривидовые, межштаммовые, межвидовые взаимоотношения бактерий, обмен информацией между микробными клетками и клетками хозяина, нарушается метаболическая активность бактерий, которая перестает быть доброкачественной [7, 8]. Основу СИБР составляет реализация патологического действия неестественных бактерий для тонкой кишки, которые становятся потенциально патогенными [9–12].

Развитие СИБР может инициировать целый ряд факторов, например нарушение функции илеоцекального клапана, моторики пищеварительного тракта (гастростаз, дуоденостаз, хронический запор) или кишечного всасы-

вания – мальабсорбция, мальдигестия, энтеропатии. Важную роль в формировании СИБР играют разные воспалительные и функциональные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит, дивертикулез, СРК и др.). Нередко причиной СИБР бывает побочное действие длительного бесконтрольного применения лекарственных средств, таких как антибиотики, цитостатики, ингибиторы протонной помпы и др. В патогенезе СИБР определенное значение могут иметь механические нарушения слизистого барьера за счет применения объемных клизм или гидроколонтерапии [4, 5, 13–16].

Провоцирующие факторы предопределяют то, что СИБР не имеет органической природы и базируется на нарушении функциональных путей регуляции деятельности микрофлоры. Соответственно этому при длительном изменении микробиоценоза тонкой кишки можно предполагать долговременные неблагоприятные патофизиологические последствия в работе органов пищеварительной системы, которые в дальнейшем будут связаны с высокой манифестацией хронических заболеваний. Вследствие микробного обсеменения двенадцатиперстной кишки, уменьшения популяционной численности и активности тонкокишечных комменсалов, происходит ослабление бактерицидности дуоденального содержимого с модуляцией различных метаболических реакций, в том числе энтерогепатической циркуляции желчных кислот. Возникает преждевременная бактериальная деконъюгация желчных кислот, их гидроксилирование нарушает природный механизм холестерина гомеостаза, стимулирует интестинальный ионный дисбаланс с развитием секреторной диареи [17, 18].

Кроме того, одно из неблагоприятных воздействий избыточного роста потенциально патогенной флоры в тонкой кишке обусловлено тем, что в биотопе происходит изменение ферментативной активности поджелудочной железы за счет микробного гидролиза и снижения концентрации ферментов, трактуемое специалистами как «феномен разведения». Существуют данные о том, что течение панкреатической недостаточности приобретает затяжное течение, способствующее возникновению мальабсорбции пищевых веществ [18–21]. Соответственно этому врачи-педиатры констатируют неблагоприятные последствия СИБР в работе желудочно-кишечного тракта, клинически проявляющиеся гастроинтестинальными дисфункциями: диареей, мальабсорбцией и метеоризмом [17, 21].

Описанные изменения гастроинтестинальной физиологии отрицательно сказываются на состоянии органов пищеварительной системы, которые, претерпевая определенную эволюцию, приводят к трансформации функциональных расстройств в клиническую стадию дуоденита, колита, рефлюкс-эзофагита, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Дуодениты, сопровождаясь дуоденальной дискинезией, функциональной дуоденальной недостаточностью, гипертензией и забросом дуоденального содержимого с измененными бактерицидными свойствами в общий желчный и панкреатический протоки, инициируют развитие хронического холецистита и панкреатита у детей [21].

С практических позиций важно также знать, что, кроме вышеописанных действий микрофлоры с дисбиотическими изменениями, выяснена ее существенная патологическая роль в функционировании слизистого фильтрационного барьера кишечника [8, 22, 23]. Следует напомнить, что в ответ на внедрение патогенных микробов в криптах и ворсинках происходит гиперплазия бокаловидных секреторных клеток с прибавлением их количества и площади распределения, которые могут инициировать чрезмерную продукцию слизистого секрета. Уменьшение кислых и увеличение нейтральных муцинов в секрете приводит к повышению его вязкости. Этому также способствует возникновение между молекулами муцинов дисульфидных мостиков и водородных связей. Усиливается эффект гидрофобности с адгезивными реакциями [23]. Другими словами: адаптивная защита эпителиального барьера переходит в патологическую фазу с изменением качественных характеристик состава и толщины слоя кишечной слизи. Такая ремоделированная слизь не в состоянии полноценно выполнять свои специфические функции (транспортную, фильтрационную, антибактериальную). При этом активно обсуждается и тот факт, что при уменьшении слизистой массы и деструкции ее функциональных компонентов (муцинов) бактериальная флора оказывает на нее зависимое влияние, т.е. еще в большей степени меняет морфологию и молекулярные свойства слизи [22, 24].

Такие состояния, как баугинит, наличие свища между тонкой и толстой кишкой, хирургическое удаление илеоцекального угла с илеоцекальным клапаном, могут привести к избыточной колонизации тонкой кишки

СИБР не обладает собственными клиническими признаками, а проявляется различными функциональными кишечными нарушениями: диареей, абдоминальной болью, метеоризмом и мальабсорбцией. При этом имеется достаточно исследований, подтверждающих, что на амбулаторном и стационарном этапах оказания медицинской помощи детям увеличивается количество пациентов с хронической абдоминальной болью. Наличие СИБР может оказывать существенное негативное влияние на показатели общего здоровья, качества жизни и повседневную активность ребенка [17, 21].

Выполненные 11 исследований, включенных в мета-анализ, показали, что положительный водородный тест чаще регистрируется у пациентов с синдромом раздраженного кишечника, чем у здоровых (ОШ = 4,46; 95% ДИ = 1,69–11,8) [13]. Установлено, что у 30–84% больных СРК с помощью дыхательного теста выявляется СИБР. Результаты другого исследования положительно коррелируют с эпидемиологическими данными по развитию СИБР у детей с функциональными расстройствами билиарного тракта [21]. Существует ряд доказательств, демонстрирующих, что у 56% пациентов с муковисцидозом, у 30–65% пациентов с хроническим панкреатитом,

у 9–55% больных с целиакией СИБР выявляется статистически значимо чаще по сравнению с контрольной группой [14–16].

Как следует из представленных данных, в повседневной клинической практике пациенты с хронической абдоминальной болью представляют собой весьма разнородную группу как по клинической симптоматике, так и патогенетическим синдромам. Этих больных объединяет СИБР, который не является самостоятельным заболеванием, а возникает в ответ на повреждение различных органов и систем организма [17, 18]. Поэтому алгоритм правильной и эффективной коррекции СИБР будет складываться из нескольких составляющих, но первый, наиболее важный этап – выявление функционального, острого или хронического заболевания, лежащего в основе нарушений кишечной микрофлоры [25]. Для этого необходимо тщательное изучение истории заболевания, диетологического, медикаментозного, хирургического анамнеза и полное физикальное исследование ребенка с применением диагностических лабораторных тестов и средств визуализации. После устранения провоцирующих факторов в комплексе мероприятий по коррекции дисбиотических нарушений микробиоценоза кишечника важно использовать нутриционную поддержку, предусматривающую назначение функционального питания. Это новая концепция, подразумевающая оптимизацию микробной экологии пищеварительного тракта с помощью систематического употребления продуктов естественного происхождения, содержащих живые бифидобактерии и лактобациллы, бифидогенные факторы, пищевые волокна, антиоксиданты, их комплексы и др., которые благоприятно воздействуют на функциональные возможности организма человека или помогают снизить риск развития заболевания [25]. Штамм *L. rhamnosus* был выделен из кишечника здорового человека в 1985 г.: с этого времени собрано значительное количество доказательных подтверждений его положительного влияния на здоровье, с 1990 г. его активно используют в производстве продуктов функционального питания. Научный комитет EFSA присвоил *L. rhamnosus* GG статус QPS (Qualified Presumption of Safety). Управление по контролю продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) признает *L. rhamnosus* одним из самых безопасных штаммов, используемых в питании детей раннего возраста. Клинические испытания показали, что благодаря исключительному профилю безопасности *L. rhamnosus* превышение дозы пробиотика не угрожает здоровью ребенка.

На протяжении многих лет обсуждается роль и кисломолочных продуктов в питании детей, их эффективность и безопасность подтверждена более чем достаточно [26–29]. Например, установлен факт изменения состава кишечной флоры после употребления йогурта, в различных отделах биоценотической ниши кишечника возрастает количество лактобацилл. Более того, кисломолочные продукты могут приводить к снижению содержания в кале специфических ферментов, таких как азоредуктаза или бета-глюкуронидаза. О нарушениях ферментной активности также свидетельствует появление соответ-

ствующих биохимических маркеров (водород, метан) в выдыхаемом воздухе или кале [30].

Несмотря на достаточно широкий спектр фармакологических и биологических препаратов для коррекции нарушенного микробиоценоза, использование их в терапевтической практике подчинено достаточно жесткой идеологии [25]. Сегодня в педиатрии успешная коррекция СИБР предполагает применение препаратов селективной деконтаминации, пре- и пробиотиков, назначение высококачественных энтеросорбентов [17]. В последнее время накоплен достаточный объем информации о влиянии энтерально принятых лактобацилл на микробиоценоз тонкой кишки [31–38]. Суммарный анализ результатов плацебо-контролируемых исследований свидетельствовал о быстрой нормализации стула, купировании метеоризма и снижении показателя водородного дыхательного теста, сохраняющихся в течение 21 дня после завершения лечения.

Многочисленные микробиологические и технологические исследования, которые проводились *in vivo* и *in vitro*, помогли идентифицировать штаммы *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, которые соответствовали новым критериям селекции пробиотиков и существующему понятию в микробиологии – «идеальный пробиотик» [34, 38].

Клинические испытания показали, что благодаря исключительному профилю безопасности *L. rhamnosus* превышение дозы пробиотика не угрожает здоровью ребенка

Из имеющихся в наличии материалов доклинических исследований разных штаммов особый интерес представляет *L. rhamnosus* [39]. Немаловажным преимуществом штамма является доказанное направленное действие и сильное его влияние на экосистему как тонкой, так и толстой кишки. *L. rhamnosus* – грамположительный гомотрофный микроорганизм, ферментирующий сахара с образованием молочной кислоты, в норме входит в состав микрофлоры ЖКТ, ротовой полости и влагалища, не содержит лактозы.

При исследовании устойчивости пробиотика к секретам ЖКТ штамм *L. rhamnosus* в течение определенного времени инкубировали с желудочным соком и желчью с последующим измерением количества жизнеспособных клеток. Подсчет выросших колоний сравнивали с числом колоний, полученных на такой же чашке без добавления к среде проверяемого фактора. Таким образом, доказано, что штамм *L. rhamnosus* обладает высокой устойчивостью к низким значениям pH и способностью выживать в присутствии желчи и панкреатического сока.

Для изучения адгезивной активности штамма к эпителиоцитам кишечника использовался один из трех вариантов методических подходов – культивирование для учета жизнеспособных микроорганизмов, прикрепившихся к клеткам-мишеням. У *L. rhamnosus in vitro* были исследованы адгезивные свойства к клеткам эпителия кишечника двух различных клеточных линий: Caco-2 и

HT-29. Установлено, что штамм относится к высокоадгезивным, обладающим отличным связыванием с эпителиальными клетками человека и, следовательно, имеет выраженную тенденцию к длительному персистированию в интестинальной экологической нише.

Экспериментально изучалась антагонистическая активность в отношении клинических штаммов патогенных микроорганизмов с использованием метода диффузии в агар. Оказалось, что *L. rhamnosus* очень хорошо элиминирует ряд бактериальных возбудителей кишечных инфекций – *Salmonella spp.*, *Listeria spp.*, *E. coli*, *Staphylococcus*, *Enterococcus faecalis*. *L. rhamnosus* исследовался также на возможность замедления пролиферации *in vitro* грибов рода *Candida*. Штаммы пробиотика вносились в пробирку с 10 мл жидкой среды MRS. В ту же пробирку добавлялись штаммы грибов рода *Candida*. После предварительной инкубации в термостате определяли рост как *L. rhamnosus*, так и *Candida spp.* Способность бактерий-пробиотиков элиминировать грибы рода *Candida* оценивалась как снижение скорости роста *Candida albicans* по сравнению с контролем. *L. rhamnosus* продемонстрировал полное подавление роста грибов рода *Candida*, что является специфической характеристикой *L. rhamnosus* и делает его перспективным для создания комплексного биопрепарата, использующегося в терапии больных кандидозом.

Сохранность барьерной функции оценивали, измеряя трансэпителиальное электрическое сопротивление (ТЭС). Монослой клеточных линий эпителия Caco-2 растили на фильтре. Сначала к клеткам Caco-2 на 12 ч добавляли исследуемый пробиотик, а затем на 1 ч – воспалительный стресс-фактор в присутствии *L. rhamnosus*. Затем измеряли ТЭС монослоя через 4 и 24 ч. Результаты сравнивали с ТЭС монослоя клеток, который подвергался только воздействию стресс-фактора, и с ТЭС монослоя, который не подвергался никаким воздействиям. Установлено, что *L. rhamnosus* проявляет раннее и длительное стимулирующее действие на репаративные процессы, что имеет большое значение с точки зрения защиты слизистой оболочки кишечника.

С помощью экспериментальных работ убедительно доказано, что лактобациллы способны вызывать продукцию цитокинов IL-12, IL-6 и IL-10. Это подтверждает тот факт, что лактобациллы оказывают заметное влияние на иммунную толерантность слизистой оболочки и на развитие системных иммунных реакций, т. к. могут избирательно определять, какому типу иммунного ответа – Th1, Th2, Th3 способствуют дендритные клетки (DCs). Процесс распознавания DCs и селективный ответ на комменсалы или патогены осуществляется через семейство высокопластичных Toll-подобных рецепторов (TLR). TLR2 различает компоненты оболочки грамположительных бактерий, таких как мурамилдипептид и липотейхоевая кислота. TLR4 представляет собой рецептор для липополисахаридов, входящих в состав оболочки грамотрицательных бактерий [40, 41].

На кишечных эпителиальных клетках лабораторных животных, получавших с кормом пробиотические бактерии, показано, что *L. rhamnosus*, *Bacteroides ovatus* и *E. coli*,

взаимодействуя с TLR2 и TLR4, индуцировали синтез разных цитокинов, причем противовоспалительное действие *L. rhamnosus* было более значимым, т. к. при совместном культивировании подавлялся синтез цитокинов, индуцируемых другими штаммами [42].

В настоящее время существуют надежные доказательства того, что *L. rhamnosus GG* демонстрирует стабильный эффект по сокращению риска развития острой диареи у детей, способствует усиленной выработке антител, а также синтезу вакциносpezifических антител после вакцинации, потенциально сокращает количество случаев респираторных инфекций среди детей, ослабляет симптомы атопического дерматита, снижает риск развития кариеса [31, 32, 43, 44]. Группой авторов было проведено исследование, которое показало, что применение штамма *L. rhamnosus GG* у младенцев и детей с ротавирусной диареей сопровождалось улучшением клинических исходов, повышением активности неспецифического гуморального иммунного ответа (увеличение количества клеток, секретирующих иммуноглобулины), а также увеличением продукции специфического антиротавирусного секреторного IgA [31]. Те же исследователи сообщили, что иммунгенность антиротавирусной пероральной вакцины может быть увеличена при одновременном назначении пробиотика *L. rhamnosus GG* [44]. Известно также, что пробиотическое действие штамма обусловлено наличием в его структуре ДНК иммуностимулирующих олигонуклеотидов, которая ингибировала *in vitro* IgE, что объясняет антиаллергическое действие *L. rhamnosus* [31].

На основании данных доказательной медицины, накопленных за последние годы, Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) совместно с Европейским обществом детских инфекционистов (ESPID) опубликовало руководство по тактике ведения детей с острым гастроэнтеритом на догоспитальном этапе, где указывается на целесообразность активной терапии пробиотиками совместно с оральной дегидратацией. При этом *L. rhamnosus GG* имеют высокую степень рекомендаций (уровень доказательности I, A) с оптимальной разовой и курсовой дозой ($>1 \times 10^{10}$ КОЕ/сут; в течение 5–7 дней) [45].

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке появился новый препарат из группы синбиотиков Нормобакт L – бесспорно, удачный по соотношению эффективности, хорошей переносимости и невысокой номинальной стоимости. Состоит из фиксированной комбинации пробиотического штамма, который по существующей согласованной номенклатуре микроорганизмов относится к *L. rhamnosus GG*, и олигофруктозы. Последняя считается олигомером, ферментируется в верхних отделах толстой кишки и представляет собой специальный фактор для функционирования сахаролитической кишечной флоры у детей [46, 47]. *L. rhamnosus GG* и олигофруктоза – взаимосодействующие биологические элементы. Пробиотическое действие *L. rhamnosus GG* обуславливает в его структуре ДНК иммуностимулирующих олигосахаридов. В отношении штамма *L. rhamnosus GG* имеется полное научное досье, обосновывающее дифференцированное управление мик-

робными клетками индигенной микрофлоры [48–53]. В крупных исследовательских центрах России проводятся клинические исследования с целью получения собственного опыта по использованию пробиотика Нормобакт L в курации пациентов с разнообразной нозологией. По обобщенным данным отечественных исследователей, отмечена достоверная эффективность препарата Нормобакт L в коррекции дисбиотических изменений кишечника у детей всех возрастных групп, у больных с аллергическими, инфекционно-воспалительными заболеваниями, вторичными иммунодефицитными состояниями.

Таким образом, понятие СИБР за последнее время приобрело полные права на существование и, конечно же, в дальнейшем сохранит свое место в повседневной клинической практике. При этом многими специалистами отмечаются неудовлетворительные результаты коррекции СИБР, которые объясняются тем, что врачи общей практики плохо осведомлены о данном синдроме, недооценивают его последствия, не в полной мере владеют диагностическими алгоритмами, нерационально, как правило симптоматически, без верификации основного заболевания, проводят лечение. В этом аспекте первостепенная задача

клинициста – детальное выявление факторов риска СИБР, ранняя тщательная диагностика функциональных расстройств и заболеваний, своевременно назначенная оптимальная патогенетическая терапия.

Что касается программы коррекции СИБР как вторичного патогенетического звена поражения тонкой кишки, то она будет характеризоваться многонаправленностью с использованием препаратов селективной деконтаминации, энтеросорбентов, пре- и пробиотиков. Настоящий анализ, включавший большой набор объединенных данных, показал несомненную целесообразность применения комплекса некоторых технологических приемов с пробиотиками. В отвечающих методическим требованиям доклинических, экспериментальных и клинических исследованиях получены неоспоримые выводы о том, что лактобациллы (штамм *L. rhamnosus* GG) способны оказывать лечебный эффект. Приведенные в статье результаты об адгезивной, колонизирующей, иммуностимулирующей активности *L. rhamnosus* GG могут помочь врачам определить выбор оптимального препарата для нужд конкретного ребенка, в том числе клинического случая, каким представляется СИБР.



ЛИТЕРАТУРА

- Dethlefsen L, Eckburg PB, Bik EM, Relman DA. Assembly of the human intestinal microbiota. *Trends Ecol Evol*, 2006, 21: 517–23.
- Zoetendal EG, Rajilic-Stojanovic M, de Vos WM. High-throughput diversity and functionality analysis of the gastrointestinal tract microbiota. *Gut*, 2008, 57: 1605–15.
- Faith JJ, et al. The long-term stability of the human gut microbiota. *Science*, 2013, 341, 1237439. doi:10.1126/science.1237439.
- Miller LS, Vegesna AK, Sampath AM, Prabhu S, Kotapati SK, Makipour K. Ileocecal valve dysfunction in small intestinal bacterial overgrowth: a pilot study. *WGI*, 2012, 18: 6801–6808.
- Мартынов В.Л., Хайринов А.Х. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке у пациентов с недостаточностью баугиниевой заслонки и после ее хирургической коррекции (первые результаты). *Бюллетень сибирской медицины*, 2015, 14(2): 12–19.
- Shelley H, Brennan M, Heuschkel R. Hydrogen breath testing in children: what is it and why is it performed? *Castroint Nurs*, 2009, 7: 18–27.
- Sham HP, Yu EY, Gulen MF, Bhinder G, Stahl M, Chan JM, Brewster L, Morampudi V, Gibson DL, Hughes MR, McNaghy KM, Li X, Vallance BA. SIGIRR, a negative regulator of TLR/IL-1R signalling promotes Microbiota dependent resistance to colonization by enteric bacterial pathogens. *PLoS Pathog*, 2013, 9(8): e1003539. doi: 10.1371/journal.ppat.1003539.
- Богданова Е.А., Несвижский Ю.В., Воробьев А.А. Анализ взаимосвязи микробного состава пристеночного муцина и клинико-лабораторных показателей организма человека. Тезисы XXXII сессии Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии. М., 2005: 432–433.
- Wu C, Li Z, Xiong D. Relationship between enteric microecological disbiosis and bacterial translocation in acute necrotizing pancreatitis. *World J Gastroenterol*, 1998, 4(3): 242–45.
- Othman M., Aquero R., Lin HC. Alterations in intestinal microbial flora and human disease. *Curr Opin Gastroenterol*, 2008, 24: 11–6.
- Penders J, Stobberingh EE, van den Brandt PA, Thijs C. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. *Allergy*, 2007, 62: 1223–36.
- Shreiner A, Huffnagle GB, Noverr MC. The Microflora Hypothesis of allergic disease. *Adv Exp Med Biol*, 2008, 635: 113–34.
- Ford AC, Spiegel BM, Talley NJ, Moaguedi P. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009, 7: 1279–1289.
- Fridge JL, Conrad C, Gerson L, Castillo RO, Cox K. Risk factors for small bowel bacterial overgrowth in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2007, 44: 212–218.
- Rubio-Tapia A, Bartom SH, Rosenblatt JE, Murray JA. Prevalence of small intestine bacterial over diagnosed by quantitative culture of intestinal aspirate in celiac disease. *J Clin Gastroenterol*, 2009, 43: 157–161.
- Dominguez-Munoz JE. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Gastroenterol Rev*, 2007, 9(2): 116–122.
- Урсова Н.И. Синдромы нарушенного микробиоценоза у детей: причины, диагностика, терапия. *Consilium Medicum. Педиатрия*. 2015, 2: 58–65.
- Белоусова Е.А. Синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки при хроническом панкреатите. *PMJ*, 2009, 17(15): 317–322.
- Пасечников В.Д., Литвиненко И.Л. Оптимизация терапии экзокринной недостаточности поджелудочной железы посредством комбинации панкреатина в энтеросорбительной оболочке и ингибитора протонной помпы. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2010, 2: 37–41.
- Маев И.В., Свиридова А.В., Кучерявый Ю.А., Гончаренко А.Ю., Самсонов А.А., Оганесян Т.С., Устинова Н.Н., Казюлин А.Н., Трошина А.Н., Москалева А.Б. Длительная заместительная ферментная терапия у больных хроническим панкреатитом с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы. *Фарматека*, 2011, 2: 64–71.
- Урсова Н.И. Функциональные нарушения билиарного тракта у детей как мультидисциплинарная проблема. *Альманах клинической медицины*, 2014, 33: 39–48.
- Deplancke B, Gaskins HR. Microbial modulation of innate defense: goblet cell and the intestinal mucus layer. *Am J Clin Nutr*, 2001, 73: 1131S–41S.
- Swidsinski A, Loening-Baucke V, Verstraeten H et al. Biostructure of fecal microbiota in healthy subjects and patients with chronic idiopathic diarrhea. *Gastroenterology*, 2008, 135: 568–79.
- Clark JA, Coopersmith CM. Intestinal cross-talk – a new paradigm for understanding the gut as the «motor» of critical illness. *Shock*, 2007, 28(4): 384–93.
- Урсова Н.И. Дисбактериозы кишечника в детском возрасте: инновации в диагностике, коррекции и профилактики. Руководство для врачей. М., 2013. 328 с.
- Нетребенко О.К. Об использовании кисломолочных продуктов в питании детей первого года жизни. Некоторые забытые аспекты. *Педиатрия*, 2002, 6: 80–82.
- Bruck WM, Kelleher SL, Gibson GR. rRNA probes used to quantify the effects of glycomacropeptides and a-lactalbumin supplementation on the predominant groups of intestinal bacteria of infant rhesus monkeys challenged with enteropathogenic *Escherichia Coli*. *J Pediatr Gastroenterol and Nutr.*, 2003, 37: 273–280.
- Абрамова Т.В., Георгиева О.В., Гуторова Т.В. Новый вид обогащенного биоогурта в питании детей раннего возраста. *Вопросы практической педиатрии*, 2011, 6(3): 1–2.
- Thibault H, Aubert-Jacquin C, Goulet O. Effects of longterm consumption of a fermented infant

- formula (With Bifidobacterium breve c50 and streptococcus thermophilus 065) on acute diarrhea in healthy infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2004, 39: 147-52.
30. Lomer MC, Parkes GC, Sanderson JD. Review article: lactose intolerance in clinical practice – myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 27: 93-103.
 31. Szajewska H, Mrukowicz J. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2001, 33: S17-25.
 32. Bezkorovainy A. Probiotics: determinants of survival and growth in the gut. *Am J Clin Nutr*, 2001, 73: 399S-405S.
 33. Бондаренко В.М. Обоснование и тактика назначения в медицинской практике различных форм пробиотических препаратов. *Фарматека*, 2012, 13: 89-99.
 34. Gorbach SL. Probiotics and gastrointestinal health. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95(1 Suppl): 2-4S.
 35. Hunter JO, Madden JA. A review of the role of the gut microflora in irritable bowel syndrome and the effect of probiotics. *Br J Nutr*, 2002, 88(suppl. 1): 67-72.
 36. Marteau PR, de Vrese M, Cellier CJ, Schrezenmeir J. Protection from gastrointestinal diseases with use of probiotics. *Am J Clin Nutr*, 2001, 73(2 Suppl): 430-36S.
 37. Rolfe RD. The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health. *J Nutr*, 2000, 130(2S Suppl): 396-402S.
 38. Mercenier A, Pavan S, Pot B. Probiotics as biotherapeutic agent: present knowledge and future prospects. *Curr Pharm Des*, 2003, 9: 175-91.
 39. Timmerman HM, Koning CJM, Mulder L, Rombouts FM, Beynen AC. Monostrain, multi-strain and multispecies probiotics. A comparison of functionality and efficacy. *Int J Food Microbiol*, 2004, 96: 219-33.
 40. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. *Nature Reviews Immunology*, 2001, 1(2): 143-45.
 41. Walter J. Ecological role of lactobacilli in the gastrointestinal tract: implication for fundamental and biomedical research. *Appl Environ Microbiol*, 2008, 74(16): 4985-96.
 42. Vinderola G, Matar C, Perdigon G. Role of intestinal epithelial cells in immune effects mediated by gram-positive probiotic bacteria: involvement of toll-like receptors. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2005, 12(9): 1075-84.
 43. Vesikari T, Uhari M, Renko M, Hemming M, Salminen M, Torcel-Pagnon L, Bricout H, Simondon F. Impact and effectiveness of RotaTeq® vaccine based on 3 years of surveillance following introduction of rotavirus immunization program in Finland. *Pediatr Infect Dis J*, 2013, 32(12): 1365-1373.
 44. Quigley MA, Kelly YJ, Sackner A. Breastfeeding and hospitalization for diarrheal and respiratory infection in the United Kingdom Millennium Cohort Study. *Pediatrics*, 2007, 119: 837-842.
 45. Guarino A, Albano F, Ashkenazi Sh, Gendrel D, Hoekstra JH, Shamir R, Szajewska H. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. *J of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2008, 46: 81-184.
 46. Roberfroid MB. Prebiotics: the concept revisited. *J Nutr*, 2007, 137(3): 830-37.
 47. Roberfroid M, Robertson D. Effect of inulin and oligofructose on health and well-being. *Brit J Nutr*, 2005, 9(1): 1-27.
 48. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Meta-analysis: Lactobacillus rhamnosus GG in functional gastrointestinal disorders associated with abdominal pain in childhood. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2013, 3: 1302-1310.
 49. Hojsak I, Snovak N, Abdovic S, Szajewska H, Misak Z, Kolacek S. Lactobacillus GG in the prevention of gastrointestinal and respiratory tract infections in children who attend day care centers: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Clin Nutr*, 2010, 29(3): 312-316.
 50. Kianifar H, Jafari SA, Kiani M et al. Probiotic for irritable bowel syndrome in pediatric patients: a randomized controlled clinical trial. *Electron Physician*, 2015, 7(5): 1255-1260.
 51. Derrien M, van Hylckama Vieg JET. Fate, activity, and impact of ingested bacteria within the human gut microbiota. *Trends Microbiol*, 2015, 23(6): 354-366.
 52. Sanders ME. Impact of probiotics on colonizing microbiota of the gut. *J Clin Gastroenterol*, 2011, 45(3): S115-S119.
 53. Martens U, Enck P, Ziesenis P. Probiotic treatment of irritable bowel syndrome in children. *Ger Med Sci*, 2010, 8: 1-15.



XVI Научно-практическая конференция ФАРМАКОТЕРАПИЯ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ с позиций доказательной медицины

28 марта 2017

Здание Правительства Москвы
Новый Арбат 36

МЕДЗНАНИЯ⁺

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



MedQ+



И.Н. ЗАХАРОВА¹, д.м.н., профессор, С.И. МАЛЯВСКАЯ², д.м.н., профессор, Т.М. ТВОРОГОВА¹, к.м.н., С.В. ВАСИЛЬЕВА, Ю.Д. ДМИТРИЕВА¹, к.м.н., И.И. ПШЕНИЧНИКОВА¹

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

² Северный государственный медицинский университет, Архангельск

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Метаболический синдром (МС), ожирение и избыточная масса тела широко распространены по всему миру [1–7]. По оценкам экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), МС приобрел характер «пандемии XXI века» и в настоящее время рассматривается в качестве одной из основных проблем общественного здравоохранения [8]. Примерно 30–40% населения среднего и старшего возраста страдает метаболическим синдромом и имеет повышенный риск преждевременной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета (СД) 2-го типа [9].

Ключевые слова: метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа, диетотерапия, медикаментозная терапия.

I.N. ZAKHAROVA¹, MD, Prof., S.I. MALYAVSKAYA², MD, Prof., T.M. TVOROGOVA¹, PhD in medicine, S.V. VASILIEVA, Y.D. DMITRIEVA¹, PhD in medicine, I.I. PSHENICHNIKOVA¹

¹ Russian Post-Graduate Medical Academy of the Ministry of Health of Russia

² Northern State Medical University of the Ministry of Health of Russia

METABOLIC SYNDROME IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. PRINCIPLES OF TREATMENT

Metabolic syndrome (Mets), obesity and overweight are widely distributed worldwide [1–7]. According to experts of the world health organization (who), MS acquired the character of a «pandemic of the XXI century» and is currently regarded as one of the major public health problems [8]. Approximately 30–40% of the population of middle and old age has metabolic syndrome and has an increased risk of premature death from cardiovascular diseases and diabetes mellitus (DM) 2-type [9].

Keywords: metabolic syndrome, diabetes 2 diabetes type, diet therapy, drug therapy.

Распространенность МС среди детского населения недостаточно изучена. Однако косвенно судить о ней можно по статистике ожирения среди данной возрастной категории, поскольку избыточная масса тела и ожирение патогенетически связаны с формированием МС [10]. За последние несколько десятилетий распространенность ожирения и СД 2-го типа среди детей неуклонно растет [11]. В России частота ожирения у городских детей и детей из сельской местности составляет 8,5 и 5,5% соответственно [12]. Эти данные свидетельствуют о реальной угрозе широкого распространения МС среди детского населения.

Прогрессирующий рост распространенности МС и ассоциированных с ним заболеваний требует разработки эффективных мер, направленных на его предотвращение.

Первоочередная роль в данном случае принадлежит модификации образа жизни, включая диетотерапию и оптимизацию уровня физической активности [13], и лишь во вторую очередь фармакологической коррекции проявлений МС и ассоциированных с ним состояний.

Диетотерапия. Ключевым звеном профилактики и лечения метаболического синдрома является диетотерапия, которая должна быть направлена на снижение массы тела. Эта мера будет способствовать повышению чувствительности тканей к инсулину, тем самым нивелируя проявления МС. Клинически значимый эффект может быть достигнут уже при снижении веса на 5–15% [14]. Поскольку диетотерапия должна быть направлена не

только на снижение, но и на поддержание достигнутого результата, она предусматривает изменение рациона питания всех членов семьи, имеющих лишний вес. Для достижения наилучшего эффекта у пациента должна быть сформирована мотивация к снижению веса. Необходим комплексный подход, который не только включал бы коррекцию рациона, но и был направлен на формирование рационального пищевого поведения, «здоровых» пищевых привычек, соблюдение режима и культуры питания.

В настоящее время в детской и подростковой среде наблюдается трансформация пищевых предпочтений в сторону «западного» типа питания с повышенным потреблением высококалорийных, богатых легкоусвояемыми углеводами и насыщенными жирами продуктов, блюд быстрого приготовления и ограниченным потреблением овощей, фруктов и молока [15]. Установлено, что такой тип питания достоверно ассоциируется с высоким риском развития ожирения и МС [16]. За прошедшие десятилетия в несколько раз возросло потребление детьми и подростками безалкогольных сладких газированных напитков и подслащенных, рафинированных соков [17, 18]. В ходе нескольких клинических исследований установлена взаимосвязь между потреблением безалкогольных напитков и наблюдаемой в настоящее время среди детей и подростков эпидемией ожирения и сахарного диабета II типа [19–22]. Это может быть обусловлено как повышенным потре-

блением рафинированных углеводов, содержащихся в напитках [23, 24], так и неблагоприятным воздействием пищевых добавок. Имеются сообщения о том, что низкокалорийные и искусственные подсластители, добавляемые в газированные напитки, способствуют повышению уровня триглицеридов сыворотки [25, 26].

Базовые требования диетотерапии у пациента с МС:

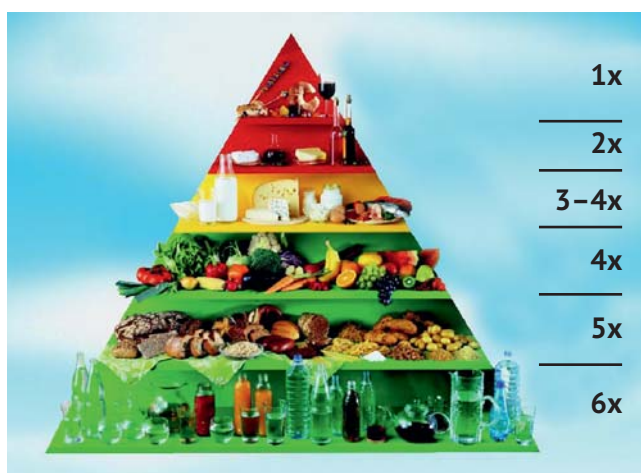
- снижение потребления насыщенных жиров,
- увеличение в рационе бобовых, овощей, фруктов, в особенности не подвергнутых термической обработке [27], а также углеводной пищи с низким гликемическим индексом (ГИ).

Гликемический индекс является мерой того, насколько быстро по отношению к потреблению чистой глюкозы растет уровень сахара в крови после употребления в пищу продукта. Углеводы с низким гликемическим индексом, медленно усваиваясь, обеспечивают плавность подъема и снижения концентрации глюкозы в крови, способствуя длительному сохранению чувства насыщения [28]. Ниже представлен перечень некоторых продуктов питания с указанием ГИ (табл. 1) [29].

Таблица 1. Гликемический индекс некоторых продуктов

Углеводы с высоким гликемическим индексом («плохие» углеводы)	ГИ	Углеводы с низким гликемическим индексом («хорошие» углеводы)	ГИ
Белый хлеб	95	Необработанные злаковые без сахара	50
Жареный картофель	95	Необработанные зерна риса	50
Мед	90	Горох	50
Картофельное пюре	90	Хлеб с отрубями	50
Кукурузные хлопья	85	Овсяные хлопья	40
Морковь	85	Гречневая каша	40
Сахар	75	Ржаной хлеб с отрубями	40
Очищенные злаковые (мюсли)	70	Фруктовый сок (свежий без сахара)	40
Шоколад	70	Макароны из муки твердых сортов пшеницы грубого помола	40
Вареный картофель	70	Горох, фасоль, чечевица	30
Рис (белый)	70	Кефир, йогурт и другие молочные продукты	30–35
Кукуруза (маис)	70	Свежие фрукты	30
Хлеб ржаной	65	Консервированные фрукты без сахара	25
Свекла	65	Горький шоколад	22
Бананы	60	Фруктоза	20
Джем	55	Соя	15
Тесто из муки без отрубей	55	Овощи, помидоры, грибы, лимон	15

Рисунок. Категории калорийности продуктов питания



Поскольку целью диетотерапии у пациентов с МС является не только эффективное снижение, но и долгосрочное поддержание оптимальной массы тела, решающее значение в данном вопросе будут иметь переносимость диеты и комплаенс к ней.

Высокоэффективным способом коррекции веса является использование диеты с ограничением суточной калорийности [30]. В результате гипокалорийной диеты наблюдается эффективное снижение веса, однако результат такого похудения не всегда сохраняется на длительное время, так как диета плохо переносится детьми и не приводит к формированию навыков рационального питания.

Хорошая переносимость и устойчивый долгосрочный эффект наблюдается в результате применения программы по семейному управлению весом «Светофор» (рис.), разработанной L.H. Epstein и соавт. (2008) [31], где продукты питания разделены на 3 категории, каждой из которых присвоена цветовая маркировка в соответствии с калорийностью на среднюю порцию:

■ **зеленый:** пищевые продукты с высокой питательной плотностью и низкой энергетической ценностью (с содержанием жира = 0–1 г или сахара <10% калорий в одной порции), которые можно есть часто (например, большинство овощей);

■ **желтый:** пищевые продукты, которые обеспечивают основную часть рациона питания (с содержанием жира = 2–5 г или сахара 10–25% калорий в одной порции) и употребляются ежедневно в умеренных количествах;

■ **красный:** пищевые продукты с высоким содержанием жиров и углеводов (с содержанием жира > 5 г или сахара > 25% калорий в одной порции), разрешенные к употреблению <2 раз в сутки (например, кондитерские изделия).

Основу рациона должны составлять продукты из желтой категории, но употребление их должно быть ограничено количеством порций по возрасту.

Основываясь на принципах данной программы, многие страны мира разработали собственные рекомендации по питанию. Ниже приведены ключевые моменты руководства по здоровому питанию для детей и подростков

Таблица 2. Примеры продуктов, относящихся к различным категориям

Категории продуктов		
«Зеленая»	«Желтая»	«Красная»
Фасоль Капуста Салат-латук Лук Горох Шпинат Цветная капуста Морковь Стручковый перец Сельдерей Огурцы Баклажаны Имбирь Помидоры Тыква Кабачки, цукини Репа Свежие грибы Спаржа	Хлеб и зерновые Фрукты и овощи Мясные продукты Молоко и молочные продукты	Пироги, сосиски в тесте, продукты в кляре Печенье Продукты быстрого питания Жареный картофель Картофельные и кукурузные чипсы Шоколад Торты Пончики и сладкие булочки Подслащенные фруктовые соки Сахар Крем Майонез

Австралии, даны примеры продуктов, относящихся к различным категориям (табл. 2) [32].

Хорошо переносится детьми и подростками и поэтому демонстрирует стабильный долгосрочный результат диета с ограничением жиров [33]. Из рациона должны быть исключены насыщенные животные жиры, дешевые растительные масла (например, пальмовое), по составу приближенные к жирам животного происхождения, а также гидрогенизированные растительные масла. Гидрогенизированные жиры опасны тем, что содержат трансжирные кислоты, которые способствуют развитию дислипидемии [34]. Согласно рекомендациям ВОЗ, потребление трансжиров должно быть уменьшено в рационе до следовых количеств [35]. Поэтому любые продукты, на этикетке которых есть указание на присутствие гидрогенизированных или частично гидрогенизированных растительных жиров, должны быть исключены из рациона. Установлено, что чувствительность тканей к инсулину возрастает при наличии в рационе мононенасыщенных жиров. Однако благотворный эффект потребления мононенасыщенных жиров исчезает, если доля их в энергетической стоимости суточного рациона превышает 30% [36].

Метаанализ 50 оригинальных исследований с участием 534 906 наблюдаемых показал высокую эффективность и хорошую переносимость так называемой средиземноморской диеты, которая характеризуется повышенным потреблением мононенасыщенных жиров, в основном содержащихся в оливках и оливковом масле, и подразумевает ежедневное потребление фруктов, овощей, цельнозерновых и молочных продуктов, еженедельное потребление рыбы, птицы, орехов и бобовых культур, нечастое (примерно два раза в месяц) употребление

красного мяса. Было показано, что соблюдение средиземноморской диеты эффективно снижает риск развития МС, уменьшает степень выраженности его компонентов, обладает кардиопротекторным действием [37]. Дополнительной важной особенностью диетотерапии пациентов с МС является ограничение поваренной соли [14].

В настоящее время рацион детей обеднен пищевыми волокнами и содержит всего около 12 г клетчатки в сутки. Это связано с увеличением потребления легкоусвояемых углеводов в форме очищенного зерна, крахмалистых овощей и подслащенных сахаром напитков [38]. Пищевые волокна участвуют в регулировании массы тела. Известно, что высокое содержание клетчатки в пище способствует большей сытости [30]. Взрослым необходимо употреблять по крайней мере от 20 до

25 г клетчатки в день. Для детей рекомендуемое количество граммов клетчатки в день рассчитывается по формуле: «возраст + 5». Это означает, например, что пятилетний ребенок должен потреблять не менее 10 г клетчатки в день, а потребление клетчатки для пятнадцатилетнего подростка не должно превышать нормы взрослого.

Неправильное питание в совокупности с неблагоприятной экологической обстановкой и бесконтрольным приемом антибиотиков оказывают отрицательное действие на взаимоотношения организма и микрофлоры кишечника. Микрофлора кишечника играет существенную роль в метаболизме, активно влияет на энергетический баланс и липидный обмен. Угнетение микрофлоры кишечника под влиянием различных неблагоприятных факторов является дополнительной причиной, способствующей развитию МС [39, 40].

Метаанализ 50 оригинальных исследований с участием 534 906 наблюдаемых показал высокую эффективность и хорошую переносимость так называемой средиземноморской диеты, которая характеризуется повышенным потреблением мононенасыщенных жиров

С целью коррекции и поддержания оптимального баланса микрофлоры необходимо вводить в рацион питания ребенка пребиотик инулин, представляющий собой полисахарид природного происхождения, который, проходя через желудочно-кишечный тракт, доходит до толстой кишки, в анаэробных условиях ферментируется бифидобактериями на более мелкие частицы, образуя субстрат для роста собственной микрофлоры кишечника. Инулин содержится в различных овощах и злаках, но особенно много его в топинамбуре и цикории [41]. Ежедневный рацион подростка с МС должен содержать продукты питания, богатые незаменимыми аминокислотами, витаминами, микро- и макроэлементами, особенно цинком и хромом. Цинк входит в состав инсулина. Хром является обязательным компонентом в цикле его активации. Согласованная работа цинка и хрома регулирует толерантность к глюкозе [29].

Важно не исключать из рациона мясо, рыбу, яичный желток, грибы и бобовые, где содержится цинк, а также хлеб из муки грубого помола, где содержится хром, и периодически принимать витаминно-минеральные комплексы, содержащие цинк и хром [41].

С целью нормализации липидного и углеводного обменов в рацион питания детей необходимо включать продукты, содержащие полиненасыщенные жирные кислоты (эйкозапентаеновую и докозапентаеновую кислоты) семейства омега-3, оказывающие антитромбогенное, противовоспалительное, антиагрегантное и гипотензивное действие [42, 43]. Они способны корректировать дислипидемию, снижая синтез липопротеидов очень низкой оптической плотности (ЛПОНП) [44].

Ниже представлено содержание омега-3 в различных видах рыбы (табл. 3) [45].

Физическая активность является единственным компонентом терапии МС, позволяющим восстановить баланс энергии в организме путем ее расходования [46, 47]. Уровень двигательной активности ассоциируется с увеличением продолжительности жизни и снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний у детей и взрослых [48]. Регуляция физической активности является действенным способом в борьбе против инсулинорезистентности (ИР) [42].

По результатам метаанализа исследований в старших возрастных группах установлено, что динамические физические нагрузки приводят к снижению артериального давления у больных с гипертензией [49, 50].

Таблица 3. Содержание эйкозапентаеновой (ЭПК) и докозапентаеновой кислот (ДПК) в рыбе и морских продуктах

Вид рыбы	Содержание ЭПК и ДПК (г) в 100 г рыбы (пищевая порция)	Количество рыбы (г), требуемое для обеспечения потребления 1 г ЭПК и ДПК
Тунец (свежий)	0,28–1,51	66–357
Атлантический лосось	1,28–2,15	42,5–70,9
Скумбрия	0,4–1,85	54–250
Атлантическая сельдь	2,01	50
Радужная форель	1,15	87
Сардины	1,15–2	50–87
Палтус	0,47–1,18	85–213
Тунец (консервированный)	0,31	323
Треска	0,2–0,3	357
Пикша	0,24	417
Сом	0,18	556
Карп	1,0–1,1	91–100
Окунь	0,2–0,6	167–500
Камбала или морской язык	0,49	204
Семга	1,0–1,4	71–100
Устрицы	0,4–0,6	227
Креветки	0,2–0,5	313
Гребешки	0,2	500
Крабы	0,2–0,4	250–500

ЖИРНО НЕ БУДЕТ!

Полностью переводить ребенка на маложирные продукты нельзя ни в коем случае. Жиры служат источником энергии, требуются для работы головного мозга и образования важнейших гормонов, а потому жизненно необходимы растущему организму.

Диетотерапия подразумевает не исключение жиров из рациона полностью, а пересмотр их соотношения, то есть отказ от «плохих» в пользу «хороших».

Такой принцип питания, привитый с самого раннего детства, предупредит появление избыточного веса и развитие связанных с ним патологий в будущем.

Ограничение насыщенных и гидрогенизированных жиров (фаст-фуд, полуфабрикаты, выпечка) в обязательном порядке должно сопровождаться увеличением в рационе ненасыщенных жиров (рыба, растительные масла). Большое количество ненасыщенных жиров в форме ДГК и ЭПК содержит рыбий жир. Употреблять его с первых лет жизни – одна из самых полезных пищевых привычек. Для детей предпочтительна жидкая форма без ароматизаторов и вкусовых добавок, например ВОЛШЕБНАЯ РЫБКА.



ВОЛШЕБНАЯ РЫБКА

- 100% рыбий жир (происхождение – Исландия)
- Снабжен дозатором
- Одобрен для детей с 1,5 лет



Co/P № RU.77.99.11.003.E.006309.05.14 от 21.05.20014. www.eccoplus.com



вызывают значительное снижение уровней атерогенных липопротеинов при наличии гиперлипидемии [51] и гликированного гемоглобина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, а также уменьшают окружность талии у лиц с ожирением [52]. Показано, что низкая физическая активность является более значимым предиктором заболеваемости и смертности в результате сердечно-сосудистых заболеваний, нежели большинство других факторов риска [53].

Малоподвижный образ жизни в настоящее время, к сожалению, становится частью социальной нормы. Исследования в популяции детей и подростков показали, что малоподвижный образ жизни способствует развитию избыточной массы, ожирения и ИР, а увеличение физической активности положительно коррелирует со снижением индекса массы тела (ИМТ) [54–56].

Стратегия, направленная на оптимизацию двигательной активности у детей, должна включать увеличение структурированной и неструктурированной физической нагрузки и сокращение времени, затрачиваемого на малоподвижные занятия. Необходимо обеспечить доступность занятий спортом, спортивными играми как в школе, так и во внешкольной жизни ребенка. Активный образ жизни, подразумевающий достаточный объем физических нагрузок, должен быть целью для всех детей.

Важен индивидуальный подход к коррекции объема физической нагрузки. Выбор упражнений и видов спорта для ребенка должен проходить под медицинским контролем с учетом уровней физического и полового созревания, предыдущего опыта физических нагрузок, сопутствующих заболеваний, и согласовываться с предпочтениями ребенка, так как положительная эмоциональная окраска будет способствовать более эффективному результату [9]. Увеличение уровня физической активности желательно для всех членов семьи, поскольку для достижения и сохранения эффекта снижения массы тела и уменьшения риска развития заболеваний требуется долгосрочное изменение стиля жизни.

На основании доказательных данных специалистами ВОЗ разработаны глобальные рекомендации по физической активности для детей и подростков:

- Минимальный суммарный объем физической активности детей и подростки в возрасте от 5 до 17 лет должен быть не менее 60 мин в день.
- Дополнительные преимущества для здоровья обеспечивает двигательная нагрузка, общий объем которой превышает 60 мин в день.
- Большая часть ежедневных физических нагрузок должна относиться к аэробному типу. Энергозатратные, высокоинтенсивные физические упражнения, в т. ч. направленные на укрепление костно-мышечной системы, должны выполняться по меньшей мере три раза в неделю [57].

Аэробные нагрузки играют основную роль в профилактике метаболических нарушений. В ходе такой нагрузки энергия в мышцах образуется за счет окисления гликогена и жирных кислот (то есть с помощью аэробного энергообразования). Основную работу при аэробной тренировке выполняют медленные мышечные волокна.

Большие скорости и усилия для аэробных нагрузок не характерны. Аэробные упражнения – это упражнения легкой или умеренной интенсивности. Для аэробной нагрузки типична работа большой группы мышц, достаточно длительное время тренировки, а также ритмичное повторение определенных движений. К ним относятся:

- бег трусцой и спортивная ходьба;
- преодоление длинных дистанций (бег, плавание, лыжи, велосипед, коньки);
- катание на роликах, лыжах, коньках, скейтборде;
- занятия на кардиотренажерах (велотренажер, беговая дорожка, степпер, эллипс, гребной тренажер) при пульсе 60–75% от максимального;
- бег на месте;
- аэробика;
- танцы;
- подъем по ступенькам.

Регулярные аэробные нагрузки помогают эффективно контролировать вес, улучшают настроение, психическое состояние и сон и значительно снижают риск развития сердечно-сосудистой патологии. Согласно рекомендациям Американской ассоциации кардиологов, безопасная интенсивность ФН для неспортсменов должна находиться в пределах от 60 до 75% от максимальной частоты сердечных сокращений. Максимальную частоту сердечных сокращений (max ЧСС) можно определить по формуле [27]:

$$\text{Max ЧСС} = 220 - \text{возраст человека.}$$

При регулярных тренировках соблюдается принцип постепенного увеличения и снижения нагрузки. В начале тренировок необходимо вводить «разогрев», а в конце – «охлаждение». Период «разогрева» может продолжаться от пяти до десяти минут. Начинать нагрузки лучше в медленном темпе, а после интенсивных занятий для восстановления необходимо продолжить выполнение того же вида физической активности, но значительно снизив ее интенсивность.

Для контроля результатов физических тренировок рекомендуется вести дневник самонаблюдения, в который необходимо записывать следующие данные: объем ФН, частоту сердечных сокращений, массу тела, изменения диеты, различные симптомы, возникающие при тренировке, и фон настроения. Необходимо помнить, что прекращение регулярных тренировок постепенно нивелирует достигнутое улучшение физического состояния [27].

Медикаментозное лечение. Приоритетным направлением терапии метаболического синдрома у детей и подростков является коррекция образа жизни, которая включает диетотерапию и оптимизацию физической активности. Вопрос о применении фармакологической терапии МС в детском и подростковом возрасте является спорным [58]. Медикаментозное лечение МС проводится лишь в тех случаях, когда комплекс мероприятий, направленных на изменение образа жизни, не приводит к эффективным результатам [9]. Фармакотерапевтические препараты применяются строго по показаниям, при отсутствии противопоказаний и с учетом возраста ребенка. Выбор препара-

тов осуществляется в соответствии со знаниями патогенеза заболевания. Доказанным эффектом в борьбе с ИР обладает препарат из группы бигуанидов – метформин. Основными фармакологическими эффектами препарата являются повышение чувствительности тканей к инсулину, подавление глюконеогенеза, снижение компенсаторной гиперинсулинемии и уровня триглицеридов в крови, уменьшение исходно повышенной активности симпатической нервной системы с нормализацией артериального давления. Метформин предотвращает увеличение веса за счет непосредственного анорексигенного эффекта и, возможно, за счет стимуляции выработки глюкагон-подобного пептида 1 (GLP-1) [59]. В настоящее время накоплен опыт применения метформина для лечения подростков с гиперинсулинемией, ожирением и отягощенной наследственностью по СД 2-го типа. На фоне приема препарата в дозе 1000 мг в сутки в течение 6 месяцев отмечено снижение массы тела, лептинемии, базального уровня инсулина [60]. Метформин признан безопасным и эффективным препаратом в лечении сахарного диабета второго типа у детей начиная с десятилетнего возраста.

При проведении антигипертензивной терапии отдается предпочтение препаратам, метаболически нейтральным в отношении липидного, углеводного и пуринового обменов. К ним относятся дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, представителями которых являются амлодипин, нифедипин.

Применяются и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), снижающие высвобождение катехоламинов и улучшающие периферический кровоток с повышением доставки глюкозы в мышечную ткань. Однако антигипертензивный эффект большинства препаратов из группы иАПФ наступает после их метаболизма в печени. Наличие неалкогольной жировой болезни печени при МС затрудняет метаболизм препаратов, что приводит к их недостаточному терапевтическому эффекту. Из препаратов этой группы отдается предпочтение каптоприлу и лизиноприлу, антигипертензивный эффект которых наступает с момента поступления в кровоток без предварительного метаболизма в печеночной ткани.

Метформин признан безопасным и эффективным препаратом в лечении сахарного диабета второго типа у детей начиная с десятилетнего возраста

При МС не показано назначение препаратов из группы бета-адреноблокаторов, современными представителями которых являются бисопролол, небиволол, метопролол и др. Это объясняется тем, что наиболее частыми побочными эффектами бета-адреноблокаторов является гипергликемия с усилением ИР и гиперлипидемия со снижением уровня липопротеидов высокой плотности.

Из группы тиазидовых диуретиков при МС нежелательно использование гипотиазида, широко применяемого в виде моно- и комбинированной антигипертензивной терапии. Это обусловлено тем, что к побочным действиям

препарата относятся гиперурикемия, гипергликемия и гиперлипидемия. Из препаратов этой группы предпочтение отдается тиазидоподобному диуретику – индапамиду, который, как показали многоцентровые исследования, является метаболически нейтральным препаратом.

Следует отметить, что лечебная доза гипотензивного препарата индивидуальна для каждого пациента. Титрование дозы должно проводиться под врачебным контролем, целесообразнее – в условиях стационара. Продолжительность гипотензивной терапии составляет не менее трех месяцев. В этот период при стойкой нормализации АД возможна коррекция исходной лечебной дозы, но не полная отмена препарата.

Кроме медикаментозной терапии, необходимо рекомендовать ограничение ежедневного употребления поваренной соли до 5–6 г в сутки. Известно, что ионы натрия приводят к задержке жидкости в организме и способствуют гипертензии. Показана соль с пониженным содержанием натрия, где 30% его заменены на калий и магний.

В комплексном лечении неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), характерной для МС, следуют трем основным направлениям:

1. Снижение массы тела и коррекция образа жизни.
2. Снижение инсулинорезистентности.
3. Антиоксидантная терапия.

Исследования, проведенные у взрослых с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) на фоне МС, показали, что потеря массы приводит к значительному снижению уровня трансаминаз и улучшению гистологической картины печени [61]. Рекомендации по коррекции массы используются как основное терапевтическое мероприятие в лечении НАЖБП у детей. На основании проведенных исследований у взрослых потеря 5% массы способствует значительному улучшению гистологической картины печени. В исследовании с участием детей в возрасте 5–19 лет показано, что средняя потеря массы около 5 кг приводит к улучшению сывороточных уровней трансаминаз у большинства детей с НАЖБП [62].

Единственным препаратом для коррекции периферической и печеночной ИР, применяемым у детей с НАЖБП, является метформин. В исследованиях с участием взрослых пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) показано, что терапевтический эффект метформина связан с положительным влиянием на снижение массы тела [63].

Роль окислительного стресса в патогенезе НАЖБП диктует необходимость применения антиоксидантов. Экспериментальное исследование с участием пациентов с неалкогольным стеатогепатитом подтвердило эффективность лечения витамином Е в течение 2–4 месяцев, в результате которого отмечена нормализация уровня АЛТ [64].

Чаще в терапии НАЖБП применяется альфа-липоевая кислота, обладающая выраженным антиоксидантным действием, нейтрализующая свободные радикалы, нормализующая функцию глутатионовой системы, улучшающая энергообеспечение гепатоцитов путем активного участия в процессах окисления жирных кислот в мито-

хондриях. Препарат регулирует липидный и углеводный обмен, снижая синтез холестерина и высвобождение жирных кислот из жировой ткани [65]. Альфа-липоевую кислоту рекомендуется принимать внутрь после еды детям начиная с шести лет по 12–24 мг 2–3 раза в сутки курсами по 20–30 дней.

В комплексной терапии НАЖБП применяют урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) [66], обладающую гепатопротекторным действием, способствующую снижению окислительного стресса в гепатоцитах. Подтверждено положительное влияние на стеатоз печени комбинации УДХК с витамином Е. На фоне терапии происходит уменьшение уровня сывороточных аминотрансфераз, за счет регресса стеатоза улучшается гистологическая картина [67].

С учетом имеющихся результатов клинических исследований в настоящее время можно утверждать, что поражение печени и желчевыделительной системы у детей с ожирением и метаболическим синдромом, наряду с НАЖБП, может включать дисфункцию билиарного тракта по гипомоторному типу, холестероз желчного пузыря и желчнокаменную болезнь [68]. Имеющиеся данные определяют целесообразность включения в терапию пациентов с ожирением препаратов, способных оказать комплексное воздействие на состояние билиарного тракта.

Первой линией терапии у тучных девочек-подростков, страдающих синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), является изменение образа жизни и снижение массы тела. Данный метод терапии может уменьшить уровень инсулина и увеличить чувствительность к нему тканей организма, что приведет к снижению уровней лютеинизирующего гормона (ЛГ) и андрогенов в крови [69].

Медикаментозная терапия СПКЯ, как правило, назначается детскими гинекологами [69]. Следует знать, что перед назначением оральных контрацептивов лечащий врач должен проанализировать семейный анамнез для выявления семейной коагулопатии, особенно повышенной свертываемости крови или других факторов риска тромбообразования и инсульта (например, гиперлипидемии). Следует помнить, что после начала терапии оральными контрацептивами нормализация уровня андрогено-

нов происходит постепенно в течение нескольких недель. Уменьшение гирсутизма наблюдается не ранее чем через 6–9 месяцев.

Другим препаратом, наиболее часто используемым для лечения СПКЯ, является метформин. Применение метформина у девочек-подростков с СПКЯ проблематично в связи с отсутствием данных долгосрочных исследований: в ряде работ показана его эффективность, но они продолжались не более 3–6 месяцев и включали ограниченное число участниц [70–73].

При применении метформина возможны побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, диарея, боли в животе). Последние могут быть минимизированы путем медленного титрования дозы препарата до необходимой в течение месяца.

Таким образом, оральные контрацептивы уменьшают гиперандрогению, но не влияют на ИР и повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний, а опыт применения метформина у тучных девочек-подростков с СПКЯ недостаточен. Поэтому именно изменение образа жизни следует рассматривать в качестве первой линии терапии СПКЯ [69].

Ожирение является одним из наиболее частых проявлений нарушений питания у современных детей и подростков. Избыточное депонирование липидов в висцеральной ткани приводит к инсулинорезистентности, а сопутствующая ей гиперинсулинемия становится основной причиной метаболического синдрома с развитием в дальнейшем таких серьезных болезней, как сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, атеросклероз. Обменные нарушения, приобретенные в детстве, с возрастом значительно повышают риск ранней реализации сердечно-сосудистой патологии. Своевременное выявление детей, угрожаемых по развитию метаболического синдрома, диагностика у них инсулинорезистентности и грамотная терапевтическая тактика выявленных нарушений позволяют предотвратить или отсрочить манифестацию сердечно-сосудистых заболеваний, улучшить их течение и прогноз, что приведет к снижению уровней заболеваемости и смертности и повышению потенциала здоровья нации. 

ЛИТЕРАТУРА

- Boehm BO et al. Prevalence of the metabolic syndrome in southwest Germany. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 2005, 65(240): 122–128.
- Flegal KM et al. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960–1994. *International journal of obesity*, 1998, 22(1): 39–47.
- Flegal KM. The obesity epidemic in children and adults: current evidence and research issues. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 1999, 31(11 Suppl.): 509–14.
- Gu D et al. Prevalence of the metabolic syndrome and overweight among adults in China. *The Lancet*, 2005, 365(9468): 1398–1405.
- Kanjilal S et al. Prevalence and component analysis of metabolic syndrome: an Indian atherosclerosis research study perspective. *Vascular health and risk management*, 2008, 4(1): 189.
- Morales DD et al. Metabolic syndrome in the Philippine general population: prevalence and risk for atherosclerotic cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Diabetes and Vascular Disease Research*, 2008, 5(1): 36–43.
- Zimmet PZ. Kelly West Lecture 1991 challenges in diabetes epidemiology – from West to the rest. *Diabetes care*, 1992, 15(2): 232–252.
- King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes care*, 1998, 21(9): 1414–1431.
- Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М.: Медиа Медика. 2008, 324 с.
- Weiss R et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *New England journal of medicine*, 2004, 350(23): 2362–2374.
- Troiano RP, Flegal KM. Overweight prevalence among youth in the United States: why so many different numbers? *International Journal of Obesity*, 1999, 23: 22–27.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты: Руководство для врачей. Медицинское информационное агентство, 2004.
- Pitsavos C et al. Diet, exercise and the metabolic syndrome. *Rev Diabet Stud*, 2006, 3(3): 118–126.
- Weinstock RS, Dai H, Wadden TA. Diet and exercise in the treatment of obesity: effects of 3 interventions on insulin resistance. *Archives of Internal Medicine*, 1998, 158(22): 2477–2483.
- Yoo S et al. Comparison of dietary intakes associated with metabolic syndrome risk factors in young adults: the Bogalusa Heart Study. *The American journal of clinical nutrition*, 2004, 80(4): 841–848.

16. Lutsey PL, Steffen LM, Stevens J. Dietary Intake and the development of the metabolic syndrome the atherosclerosis risk in communities study. *Circulation*, 2008, 117(6): 754-761.
17. Nielsen SJ, Popkin BM. Changes in beverage intake between 1977 and 2001. *American journal of preventive medicine*, 2004, 27(3): 205-210.
18. Vereecken CA, Inchley J, Subramanian SV, Hublet A, Maes L. The relative influence of individual and contextual socio-economic status on consumption of fruit and soft drinks among adolescents in Europe. *Eur J Public Health*, 2005, 15: 224-232.
19. James J et al. Preventing childhood obesity by reducing consumption of carbonated drinks: cluster randomised controlled trial. *BMJ*, 2004, 328(7450): 1237.
20. Ludwig DS, Peterson KE, Gortmaker SL. Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis. *The Lancet*, 2001, 357(9255): 505-508.
21. Schulze MB et al. Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. *JAMA*, 2004, 292(8): 927-934.
22. Troiano RP et al. Energy and fat intakes of children and adolescents in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Surveys. *The American Journal of clinical nutrition*, 2000, 72(5): 1343-1353.
23. Jürgens H et al. Consuming fructose-sweetened beverages increases body adiposity in mice. *Obesity research*, 2005, 13(7): 1146-1156.
24. Drewnowski A, Bellisle F. Liquid calories, sugar, and body weight. *The American journal of clinical nutrition*, 2007, 85(3): 651-661.
25. Parks EJ, Hellerstein MK. Carbohydrate-induced hypertriglyceridemia: historical perspective and review of biological mechanisms. *Am J Clin Nutr*, 2000, 71: 412-435.
26. Smith JB, Niven BE, Mann JI. The effect of reduced extrinsic sucrose intake on plasma triglyceride levels. *Eur J Clin Nutr*, 1996, 50: 498-504.
27. Малявская С.И., Дворяшина И.В., Терновская В.А. Метаболический инсулинрезистентный синдром: диагностика, клиническое значение, педиатрические аспекты. Архангельск: СГМУ, 2004.
28. Касаткина Э.П., Оуду Е.А. Гликемические индексы продуктов и блюд в планировании питания больного инсулинозависимым сахарным диабетом. *Пробл. эндокр.*, 1993, 39(6): 39.
29. Черникова Н.А. Практические аспекты рационального питания при сахарном диабете. *РМЖ*, 2009, 17(10): 702-706.
30. Spear BA, Barlow SE, Ervin C et al. Recommendations for Treatment of Child and Adolescent Overweight and Obesity. *Pediatrics*, 2007, 120: 254-288.
31. Epstein LH, Rocco A Paluch, Roemmich JN. Increasing Healthy Eating vs. Reducing High Energy-dense Foods to Treat Pediatric Obesity. *Obesity*, 2008, 16(2): 318-326.
32. Ref. Australian Guide to Healthy Eating and Dietary Guidelines for children and adolescents in Australia (<http://koala.imb.uq.edu.au/files/YourTrafficLightGuideToEatingWeightMan.pdf>).
33. Гинзбург М.М., Козулица Г.С., Крюков Н.Н. Ожирение и метаболический синдром. Влияние на состояние здоровья, профилактика и лечение. Самара. 2000. 160 с. 1999.
34. Food and nutrition board, institute of medicine of the national academies Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients). National Academies Press. 2005. 504.
35. Uauy R et al. WHO Scientific Update on trans fatty acids: summary and conclusions European. *Journal of Clinical Nutrition*, 2009, 63: 68-75.
36. Riccardi G, Rivellese AA. Dietary treatment of the metabolic syndrome – the optimal diet. *British Journal of Nutrition*, 2000, 83(S1): 143-148.
37. Kastorini CM et al. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *Journal of the American College of Cardiology*, 2011, 57(11): 1299-1313.
38. Williams CL, Bollella M, Wynder EL. A new recommendation for dietary fiber in childhood. *Pediatrics*, 1995, 96: 985-988.
39. Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007, 104: 979-984.
40. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008, 93(4): 1105-1120.
41. Захарова И.Н., Звенигородская Л.А., Яблочкова С.В. Метаболический синдром: взгляд педиатра. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2010, 7: 84-91.
42. Ройтберг Г.Е. Метаболический синдром. Под ред. Г.Е. Ройтберг. М.: Медпресс. 2007, 224 с.
43. Шляхто Е.В., Красильникова Е.И., Сергеева Е.Г. Полиненасыщенные омега-3 жирные кислоты и их роль в первичной и вторичной профилактике атеросклероза. *РМЖ*, 2006, 14(4): 234-240.
44. Аронов Д.М. Сердечнососудистая система и Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты. *РМЖ*, 2006, 14(4): 192-196.
45. Перова Н.В. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: источники повышения потребления человеком омега-3 полиненасыщенных жирных кислот. *Справочник поликлинического врача*, 2007, 4(6): 17-20.
46. Andersen RE, Crespo CJ, Bartlett SJ et al. Relationship of physical activity and television watching with body weight and level of fatness among children: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*, 1998, 280: 1231-1232.
47. Tudor-Locke C, Ainsworth BE, Popkin BM. Active commuting to school: an overlooked source of children's physical activity? *Sports. Med.*, 2001, 31: 309-313.
48. American Heart Association et al. The AHA's recommendations for physical activity in children. 2014.
49. Whelton SP et al. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Annals of internal medicine*, 2002, 136(7): 493-503.
50. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension*, 2005, 46(4): 667-675.
51. Kelley GA, Kelley KS. Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in men: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The journal of men's health & gender*, 2006, 3(1): 61-70.
52. Thomas DE et al. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, 3(3).
53. Myers J et al. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *New England Journal of Medicine*, 2002, 346(11): 793-801.
54. Abbott RA, Davies PS. Habitual physical activity and physical activity intensity: their relation to body composition in 5.0-10.5-y-old children. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2004, 58: 285-291.
55. Berkey CS, Rockett HR, Gillman MW, Colditz GA. One-year changes in activity and inactivity among 10- to 15-year-old boys and girls: relationship to change in body mass index. *Pediatrics*, 2003, 111: 836-843.
56. Trost SG, Sirard JR, Dowda M et al. Physical activity in overweight and nonoverweight preschool children. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2003, 27: 834-839.
57. World Health Organization et al. Global recommendations on physical activity for health. 2010.
58. Daniels SR et al. Overweight in children and adolescents pathophysiology, consequences, prevention, and treatment. *Circulation*. 2005, 111(15): 1999-2012.
59. Kreymann B, Ghattai MA, Burnet P, Williams G, Kanse S, Diani AR, Bloo SR: Characterization of glucagon-like peptide-1-(7-36)amide in the hypothalamus. *Brain Res*, 1989, 502: 325-331.
60. Freemark M, Bursey K. The effects of Metformin on BMI and tolerance in obese adolescents with fasting hyperglycemia and a family history of type 2 diabetes. *Pediatrics*, 2001, 107: 55.
61. Petersen KF, Dufour S, Befroy D et al. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*, 2005, 54: 603-608.
62. Nobili V, Manco M, Raponi M, Marcellini M. Case management in children affected by non-alcoholic fatty liver disease. *J. Paediatr. Child. Health.*, 2007, 43: 414.
63. Loomba R, Lutchman G, Kleiner DE et al. Clinical trial: Pilot study of metformin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2008, 29: 172-182.
64. Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J. Pediatr.*, 2000, 136: 734-738.
65. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Роль тиоктовой (α-липоевой) кислоты в терапии неалкогольной жировой болезни печени. *Consilium medicum. Гастроэнтерология, приложение*, 2011, 2: 82-84.
66. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М.: Анахарсис, 2009, 184 с.
67. Dufour JF, Oneta CM, Gonvers JJ et al. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2006, 4: 1537-1543.
68. Алешина Е.И. и др. Билирные дисфункции при ожирении у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2014, 8(108).
69. Geller DH, Pacaud D, Gordon CM, Misra M. State of the Art Review: Emerging Therapies: The Use of Insulin Sensitizers in the Treatment of Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Int. J. Pediatr. Endocrinol.*, 2011, 1: 9.
70. Arslanian SA, Lewy V, Nadanian K et al. Metformin therapy in obese adolescents with polycystic ovary syndrome and impaired glucose tolerance: amelioration of exaggerated adrenal response to adrenocorticotropin with reduction of insulinemia/insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002, 87(4): 1555-1559.
71. Bridger T, MacDonald S, Baltzer F et al. Randomized placebo-controlled trial of metformin for adolescents with polycystic ovary syndrome. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 2006, 160(3): 241-246.
72. De Leo V, Musacchio MC, Morgante G et al. Metformin treatment is effective in obese teenage girls with PCOS. *Hum. Reprod.*, 2006, 21(9): 2252-2256.
73. Glueck CJ, Wang P, Fontaine R et al. Metformin to restore normal menses in oligo-amenorrheic teenage girls with polycystic ovary syndrome (PCOS). *J. Adolesc. Health.*, 2001, 29(3): 160-169.

ЛИХОРАДКА У ДЕТЕЙ:

ОТ СИМПТОМА К ДИАГНОЗУ

В статье авторы рассматривают проблему диагностики причин, механизмы развития и алгоритм лечения лихорадочных состояний у детей. Обсуждаются показания к назначению жаропонижающих препаратов. Приводятся данные российских исследователей, доказывающие целесообразность и эффективность лечения симптомов лихорадки препаратом Ибуклин и Ибуклин Юниор.

Ключевые слова: дети, лихорадка, основные варианты течения лихорадки, жаропонижающие препараты, Ибуклин, Ибуклин Юниор.

ZAKHAROVA I.N., MD, Prof., ZAPLATNIKOV A.L., MD, Prof., TVROGOVA T.M., PhD in medicine, KHOLODOVA I.N., MD, Prof.
 Russian Medical Academy of Postgraduate Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow
FEVER IN CHILDREN: FROM SYMPTOM TO DIAGNOSIS

In the article the authors consider the problem of diagnostics of the causes, development mechanisms and algorithm for treatment of fevers in children. Indications for use of fever reducing medicines are discussed. Data of Russian researchers to prove the feasibility and effectiveness of treatment of fever symptoms by drug Ibutlin and Ibutlin Junior are provided.

Key words: children, fever, main variants of the fever course, antipyretic drugs, Ibutlin, Ibutlin Junior.

Поиск причины лихорадки очень важен в работе педиатра, поскольку требует высокого профессионализма и индивидуального подхода в каждом случае.

Известно, что в процессе эволюции выработалась и генетически закрепилась типовая терморегуляторная защитно-приспособительная реакция в ответ на воздействие различных патогенных раздражителей. Эта реакция проявляется перестройкой температурного гомеостаза, направленной на повышение температуры тела для повышения естественной реактивности организма. Повышение температуры тела в ответ на воздействие различных патогенных раздражителей (пирогенов) принято обозначать термином *лихорадка*. Усиление естественной реактивности организма, наблюдаемое при лихорадке, включает повышение активности фагоцитоза, увеличение синтеза интерферона, ускорение трансформации лимфоцитов, стимуляцию антителогенеза, ингибирование вирусов и бактерий.

Лихорадка принципиально отличается от нормальной реакции на чрезмерную выработку или потерю тепла организмом. Это связано с тем, что при повышении температуры тела (мышечная работа, перегревание и др.) сохраняется установка центра терморегуляции на нормализацию температуры, в то время как при лихорадке терморегуляция целенаправленно «перестраивает» процессы теплопродукции и теплоотдачи на изменение температурного гомеостаза в сторону повышения температуры тела. Механизм развития лихорадки иллюстрирует рисунок 1.

На сегодняшний день невозможно говорить, что имеет место синтез одного вещества, вызывающего лихорадку, правильнее предполагать наличие каскада иммунопосредованных реакций, в результате которых образуются

субстанции, стимулирующие гипоталамус. Активированные макрофаги секретируют более 100 биологически активных веществ, среди которых основным медиатором лихорадки является провоспалительный цитокин – интерлейкин-1 [1]. Проникая через гематоэнцефалический барьер в условиях нарушенного иммунного гомеостаза, интерлейкин-1 воздействует на рецепторы центра терморегуляции, что в итоге приводит к перестройке терморегуляции и развитию лихорадки [1–3].

Выделяют инфекционную и неинфекционную лихорадку. Любые инфекции, а также вакцины могут быть причиной лихорадки за счет поступления либо образования в организме пирогенов. Экзогенными пирогенами являются: эндотоксин грамотрицательных бактерий, эндоток-

Рисунок 1. Механизм развития лихорадки и процессов острой фазы воспаления



сины дифтерийной палочки и стрептококков, белковые вещества дизентерийной и паратифозной палочек. В то же время вирусы, риккетсии, спирохеты не обладают собственными эндотоксинами, а вызывают лихорадку, стимулируя синтез эндогенных пирогенов клетками самого макроорганизма.

Любые инфекции, а также вакцины могут быть причиной лихорадки за счет поступления либо образования в организме пирогенов

Лихорадка неинфекционной природы с этиологических позиций более многообразна и может быть обусловлена одним из следующих причинных факторов:

- **иммунным** (диффузные болезни соединительной ткани, васкулиты, аллергические болезни);
- **центральный** (повреждение различных отделов ЦНС – кровоизлияние, опухоль, травма, отек мозга, дефекты развития);
- **психогенным** (функциональные нарушения высшей нервной деятельности: невроз, психические расстройства, эмоциональное напряжение);
- **рефлекторным** (болевого синдром при мочекаменной, желчнокаменной болезни, раздражении брюшины и др.);
- **эндокринным** (гипертиреоз, феохромоцитома);
- **резорбционным** (травмы, ожог, некроз, асептическое воспаление, гемолиз способствуют образованию эндогенных пирогенов белковой природы – нуклеиновых кислот);
- **медикаментозным** (энтеральное или парентеральное введение ксантиновых препаратов, гиперосмолярных растворов);
- **наследственным** (семейная средиземноморская лихорадка – периодическая болезнь);
- **лимфопролиферативным процессом** (лимфогранулематоз, неходжкинские лимфомы);
- **гранулематозным заболеванием** (саркоидоз и др.);
- **метаболическими заболеваниями** (гиперлипидемия I типа, болезнь Фабри и др.).

Каждый из указанных причинных факторов лихорадки, несмотря на общие механизмы нарушения терморегуляции, имеет специфические особенности патогенеза и клинической картины [4]. Температурная реакция неинфекционного происхождения связана с центральным и периферическим действием эндогенных пирогенов, гормонов и медиаторов, при этом основным звеном патогенеза лихорадки является снижение теплоотдачи без усиления теплопродукции.

В зависимости от степени повышения температуры лихорадка может быть: субфебрильная (37,2–38,0 °C); низкая фебрильная (38,1–39,0 °C); высокая фебрильная (39,1–40,1 °C); чрезмерная (гипертермическая) – выше 41,1 °C.

Выделяют «розовый» и «бледный» варианты лихорадки. Если при повышении температуры тела теплоотдача соответствует теплопродукции, то это свидетельствует об адекватном течении лихорадки. Клинически это проявляется «розовой» лихорадкой. При этом наблюдается нор-

мальное поведение и удовлетворительное самочувствие ребенка, кожные покровы розовые или умеренно гиперемизированные, влажные и теплые на ощупь. Это прогностически благоприятный вариант лихорадки. Отсутствие потливости у ребенка с лихорадкой и розовыми кожными покровами должно насторожить в плане подозрения на выраженное обезвоживание (рвота, диарея, тахипноэ). При «бледном» варианте теплоотдача не соответствует теплопродукции из-за существенного нарушения периферического кровообращения. При этом клинически отмечаются нарушение состояния и самочувствия ребенка, озноб, бледность, мраморность, сухость кожных покровов, акроцианоз, холодные стопы и ладони, тахикардия. Эти клинические проявления свидетельствуют о прогностически неблагоприятном течении лихорадки и требуют проведения неотложных мероприятий, особенно у детей раннего возраста [5, 6].

Одним из клинических вариантов неблагоприятного течения лихорадки является гипертермический синдром. Это патологический вариант лихорадки, при котором отмечается неадекватная перестройка терморегуляции с резким увеличением теплопродукции и резким снижением теплоотдачи. Клинически – это быстрое повышение температуры тела, нарушение микроциркуляции, метаболические расстройства и прогрессивно нарастающая дисфункция жизненно важных органов и систем, а также отсутствие эффекта от жаропонижающих препаратов. Следует помнить, что в основе выделения гипертермического синдрома в отдельный вариант температурной реакции лежит не степень повышения температуры тела до конкретных цифр, а тяжесть состояния, что в конечном итоге и определяет прогноз заболевания.

Температурная реакция неинфекционного происхождения связана с центральным и периферическим действием эндогенных пирогенов, гормонов и медиаторов, при этом основным звеном патогенеза лихорадки является снижение теплоотдачи без усиления теплопродукции

Лихорадка может явиться причиной развития тяжелых патологических состояний. Возможные осложнения при лихорадочных состояниях приведены в *таблице 1*.

При проведении дифференциальной диагностики следует обращать внимание на клиническую картину лихорадки, что позволит сузить круг возможных причин повышения температуры. Это касается наличия озноба, потливости, интоксикационного синдрома, лимфаденопатии. Так, ознобы и выраженная потливость характерны в первую очередь для бактериальной инфекции, но могут наблюдаться и при лимфопролиферативном процессе (лимфогранулематоз). Интоксикация при инфекционной патологии выражается резкой слабостью, отсутствием или значительным снижением аппетита, тошнотой, рвотой, сухостью слизистых, олигурией. Лихорадка вирусной природы нередко сопровождается

лимфаденопатией, при этом лимфатические узлы мягкие, ограничены от окружающих тканей, симметричны, слегка болезненны.

Важными элементами дифференциальной диагностики являются:

- патогномоничные клинические симптомы и симптомокомплексы, позволяющие диагностировать заболевание;
- результаты параклинических исследований.

К обязательным методам первичного обследования больного с лихорадкой относят термометрию в 2–5 точках (в подмышечных, паховых областях, в прямой кишке); биохимический анализ крови (СРБ, фибриноген, белковые фракции, холестерин, активность печеночных ферментов и др.); общий анализ мочи. Дополнительные исследования у ребенка с лихорадкой проводятся в зависимости от жалоб и выявленных симптомов в процессе динамического наблюдения.

Клиническая картина заболевания в сочетании с указанными лабораторными показателями позволяет дифференцировать «воспалительную» и «невоспалительную» лихорадку. К признакам «воспалительной» лихорадки относятся:

- связь дебюта заболевания с инфекцией (катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей, наличие симптомов инфекционного заболевания, отягощенный эпиданамнез);
- воспалительные изменения со стороны крови (лейкоцитоз, ускорение СОЭ, повышение уровня фибриногена, С-реактивного белка, ПКТ, диспротеинемия);
- наличие симптомов интоксикации;
- нарушение самочувствия;
- тахикардия и тахипноэ;
- купирование лихорадки при применении жаропонижающих средств;
- положительный эффект при назначении антибактериальных средств.

Лихорадка при иммунопатологических процессах упорная и имеет ряд особенностей, наиболее выраженных при аллергосептическом варианте ювенильного ревматоидного артрита:

- по характеру – интермиттирующая, по степени выраженности – фебрильная с одним-двумя суточными пиками;

- повышение температуры может сопровождаться кожными высыпаниями;
- появление лихорадки может наблюдаться задолго до развития суставного синдрома, лимфаденопатии и других проявлений заболевания;
- при назначении антибактериальной терапии лихорадка не снижается;
- жаропонижающие средства дают слабый и кратковременный эффект;
- назначение глюкокортикостероидных препаратов приводит к нормализации температуры в течение 24–36 ч;
- в клиническом анализе крови: лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом, ускорение СОЭ до 40–60 мм/ч; СРБ – резко увеличен.

Одним из клинических вариантов неблагоприятного течения лихорадки является гипертермический синдром. Это патологический вариант лихорадки, при котором отмечается неадекватная перестройка терморегуляции с резким увеличением теплопродукции и резким снижением теплоотдачи

Для «невоспалительной» температурной реакции характерны: хорошая переносимость лихорадки; наличие связи с психоэмоциональными влияниями; отсутствие озноба, возможно чувство «жара»; нормализация температуры ночью; отсутствие адекватного учащения пульса при повышении температуры; спонтанное снижение температуры; отсутствие эффекта от жаропонижающих препаратов; выявление асимметрии при температурном картировании (измерение температуры минимум в двух симметричных точках).

Следует подчеркнуть, что лихорадка расценивается как следствие нейровегетативной дисрегуляции только в том случае, когда ребенок обследован и исключены другие возможные причины гипертермии [8]. При этом проводится комплексное лечение вегетативной дистонии, а жаропонижающие лекарственные средства не назначаются.

При лихорадке, обусловленной эндокринной патологией, сопровождающейся повышенным образованием

гормонов (тироксина, катехоламинов), лекарственной аллергии также не требуется применения антипиретиков. Температура при этом обычно нормализуется на фоне лечения основного заболевания либо при отмене аллергизирующего препарата.

Лихорадка у новорожденных и детей первых трех месяцев требует пристального медицинского наблюдения. Так, если лихорадка возникает у новорожденного ребенка в течение первой недели жизни, необходимо исключить возможность обезвоживания в результате чрезмерной потери массы тела, что чаще встречается у

Таблица 1. Осложнения при лихорадочных состояниях [7]

Проявления	Необходимые исследования
Судороги во время лихорадки	Исследования без предубеждения, что судороги связаны с высокой температурой. Неврологический статус, люмбальная пункция, ЭЭГ, эхоэнцефалография, исследование глазного дна
Рвота и дегидратация	Содержание электролитов, гематокрит, КЩС
Недостаточность кровообращения	Артериальное давление, гематокрит, электролиты, ЭКГ
Коагулопатия потребления	Количество тромбоцитов, тромбиновое время, факторы свертывания крови
Острая почечная недостаточность	КЩС, электролиты, мочевины, креатинин
Сепсис	2–3-кратный посев крови

детей, родившихся с крупной массой. В этих случаях показано проведение регидратации. У новорожденных и детей первых месяцев жизни возможно повышение температуры в связи с перегреванием и чрезмерным возбуждением. Подобные ситуации чаще возникают у недоношенных и детей, родившихся с признаками морфофункциональной незрелости. При этом воздушная ванна способствует быстрой нормализации температуры тела. При сохраняющейся лихорадке у детей до 3 мес. жизни показана госпитализация для исключения патологии и возможности развития осложнений лихорадочного состояния.

Дифференциальная диагностика лихорадки приводит, как правило, к выяснению ее причины и установлению диагноза. В отдельных случаях причина лихорадки остается неясной, и тогда гипертермия интерпретируется как лихорадка неясного генеза (ЛНГ). О ЛНГ говорят при продолжительности лихорадки более 2–3 недель, повышении температуры выше 38,0–38,3 °C и если диагноз не установлен в течение недели интенсивного обследования [1, 7, 9]. Однако даже в случае неясной лихорадки в последующем диагностируются не необычные патологические процессы, а хорошо известные врачам заболевания, протекающие нетипично и проявляющиеся в дебюте преимущественно лихорадочным синдромом [18]. По литературным данным, в 90% случаев причинами ЛНГ являются серьезные инфекции, диффузные болезни соединительной ткани, онкологические заболевания [7].

Следует помнить, что в основе выделения гипертермического синдрома в отдельный вариант температурной реакции лежит не степень повышения температуры тела до конкретных цифр, а тяжесть состояния, что в конечном итоге и определяет прогноз заболевания

При выяснении причины ЛНГ педиатру следует:

1. Исключить наличие и обострение очагов хронической инфекции в носоглотке (риносинуситы, тонзиллит, аденоидит).
2. Уточнить данные туберкулезного анамнеза, т. к. следует помнить, что одной из наиболее частых причин ЛНГ является туберкулез. Длительное течение лихорадки может указывать на появление внелегочных очагов заболевания. При этом наиболее частой внелегочной локализацией инфекции являются почки и костная ткань.
3. Необходимо помнить о возможности развития эндокардита у детей с врожденными пороками сердца.
4. Следует исключить дебют одного из вариантов системных васкулитов (болезнь Kawasaki, узелковый полиартериит), т. к. последние составляют около 10% всех случаев ЛНГ [7].
5. Важно знать, что лихорадка может быть одним из проявлений аллергической реакции на различные лекарственные препараты, в т. ч. и антибактериальные.
6. Среди злокачественных новообразований лимфомы наиболее часто сопровождаются лихорадкой.

Наряду с клиническими и традиционными параклиническими данными, требуются дополнительные исследования для выявления возможной причины ЛНГ.

В *таблице 2* приведены информативные методы исследования, которые в совокупности с клинической

Таблица 2. Информативные исследования для выявления отдельных причин ЛНГ

Исследования	Позволяют выявить
Бактериологическое исследование крови, мочи, мазка из ротоглотки для выявления возбудителя, антител к возбудителю, коагулограмма, эхокардиография, УЗИ почек и брюшной полости	Генерализованные инфекции: • Сепсис • Эндокардит • Пиелонефрит
Выделение вирусной культуры из мочи, плазмы крови, носоглоточной слизи, ПЦР, титров вирусных антител и антител к токсоплазме	Цитомегаловирус Вирус Эпштейна – Барр Токсоплазмоз
Серологические исследования крови для определения фебрильных агглютининов и их титров	Болезнь Лайма Тифы Сальмонеллез Бруцеллез
Рентгенологическое, в т. ч. томографическое, исследование, туберкулиновые пробы, обнаружение микобактерий в мокроте, смывах, моче, УЗИ, биопсия лимфатического узла, иммунологические исследования специфических антител и антигенов	Туберкулез легких, органические поражения, туберкулезный лимфаденит
Рентгенологическое исследование, биопсия лимфатического узла, печени, отрицательные туберкулиновые пробы, осмотр окулиста	Саркоидоз
Микроскопия толстого мазка крови	Малярия
Исследование клеток LE, антител к ДНК, антинуклеарного и ревматоидного факторов, измерение АД, оценка мочевого синдрома, УЗИ, рентгенография, эхокардиография, доплерография, ЭКГ, клинический анализ крови, коагулограмма	Диффузные заболевания соединительной ткани и системные васкулиты (СКВ, болезнь Kawasaki, ЮРА, узелковый полиартериит, аортоартериит и др.)
Морфологический, цитохимический анализы мазков крови и костного мозга, гистологическое и цитологическое исследование лимфоузла, R-графия легких, УЗИ внутренних органов	Гемобластозы (острый лейкоз, лимфогранулематоз, лимфомы)
УЗИ, лапароскопия, компьютерная томография, рентгеноурологическое обследование	Абсцесс брюшной полости Опухоли почки, головного мозга, малого таза
Рентгенография, сцинтиграфия костей, посев отделяемого, денситометрия	Остеомиелит Метастазы злокачественных образований
Ректосигмоскопия, колоноскопия, биопсия	Неспецифический язвенный колит, болезнь Крона
Тест на антитела к ВИЧ	Спид/спид-ассоциированный комплекс
Оценка лекарственного, аллергологического анамнезов	Лекарственная лихорадка
Семейный анамнез, клинический анализ крови, коагулограмма, цитогенетическое исследование крови, биопсия десны, прямой кишки, почки (амилоидоз)	Периодическая болезнь (семейная средиземноморская лихорадка)

симптоматикой позволяют врачу грамотно и целенаправленно провести диагностический поиск и выявить причину лихорадки, ранее расцененной как ЛНГ. При составлении таблицы использованы многолетние клинические наблюдения и опыт сотрудников кафедры педиатрии РМАНПО, литературные данные, а также Номенклатура работ и услуг в здравоохранении РФ [1, 7, 9, 10].

В педиатрической практике повышение температуры – одна из основных причин бесконтрольного применения различных лекарственных средств [4, 11]. При этом нередко назначаются медикаменты, в т. ч. и жаропонижающие, без веских на то оснований. Очевидно, что при лихорадке целесообразно строго придерживаться определенного алгоритма действий.

Прежде всего, необходимо определить, нуждается ли ребенок с лихорадкой в оказании неотложной помощи, выяснить, является ли для данного ребенка лихорадка фактором риска развития серьезных осложнений. В группу риска по развитию осложнений при лихорадке входят дети:

- до 2 месяцев при температуре выше 38 °С;
- до 2 лет при температуре выше 39 °С;
- в любом возрасте при температуре выше 40 °С;
- с фебрильными судорогами в анамнезе;
- с заболеваниями ЦНС;
- с хронической патологией органов кровообращения;
- с обструктивным синдромом;
- с наследственными метаболическими заболеваниями.

В зависимости от анализа клинико-анамнестических данных в каждом конкретном случае выбирается индивидуальная стратегия наблюдения и рациональная тактика терапевтических действий. Алгоритм лечебных мероприятий в зависимости от наличия преморбидного фона и степени выраженности гипертермии приведен на рисунках 2, 3.

В ситуациях, когда клинические и анамнестические данные свидетельствуют о необходимости проведения жаропонижающей терапии (дети из группы риска, «блед-

Рисунок 2. Алгоритм назначения антипиретиков при лихорадке у детей с неотягощенным преморбидным фоном

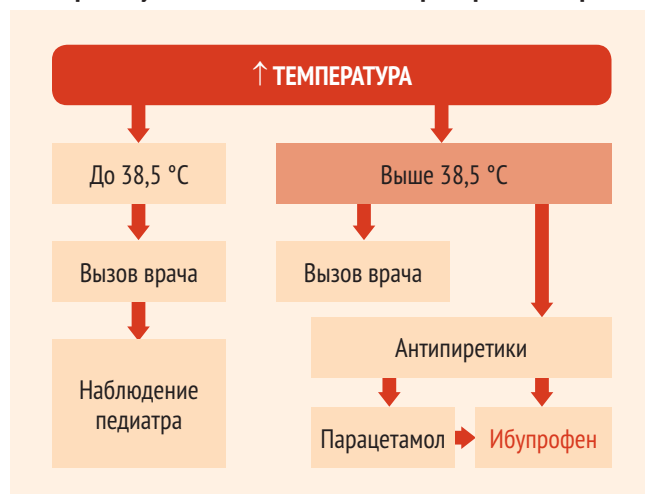
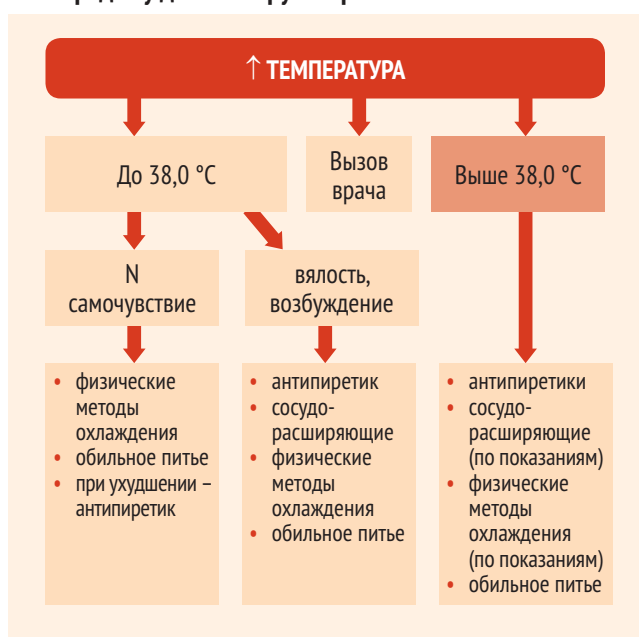


Рисунок 3. Алгоритм назначения антипиретиков при лихорадке у детей из группы риска



ная» лихорадка, гипертермический синдром), следует руководствоваться официальными рекомендациями ВОЗ, Федеральным руководством, рекомендациями Союза педиатров России по стратегии применения антипиретиков у детей [5, 7, 9, 12, 13]. Среди всех жаропонижающих лекарственных средств только парацетамол и ибупрофен рекомендованы для использования в педиатрической практике, поскольку полностью отвечают критериям высокой терапевтической эффективности и безопасности. Противопоказания к применению препаратов приведены на рисунке 4.

Единственной фиксированной низкодозовой комбинацией двух жаропонижающих средств, зарегистрированной в России для применения в педиатрической практике, является лекарственный препарат Ибуклин Юниор (Dr. Reddy's Laboratories Ltd, Индия)

Согласно рекомендациям ВОЗ, ацетилсалициловая кислота не должна использоваться как анальгетик-антипиретик у детей в возрасте до 12 лет из-за опасности серьезного осложнения – развития синдрома Рея [13, 16–18]. Применение анальгина (метамизола) как жаропонижающего и обезболивающего средства допустимо лишь при индивидуальной непереносимости препаратов выбора (парацетамола, ибупрофена) и необходимости парентерального применения антипиретика.

Механизм действия ибупрофена и парацетамола изучен и широко освещен в литературе [4, 14, 15]. В основе жаропонижающего эффекта препаратов лежит угнетение синтеза простагландинов за счет снижения активности циклооксигеназы (ЦОГ). Известно, что ЦОГ, ее изоферменты

принимают непосредственное участие в синтезе простагландинов. Блокируя активность ЦОГ, уменьшая синтез провоспалительных простагландинов, лекарственные препараты оказывают антипиретическое, анальгезирующее и противовоспалительное действие. Ибупрофен обладает двойным антипиретическим эффектом – центральным и периферическим. Центральное действие заключается в блокировании ЦОГ в ЦНС и, соответственно, угнетении центров боли и терморегуляции. Механизм периферического жаропонижающего действия ибупрофена обусловлен ингибированием образования простагландинов в различных тканях, что приводит к уменьшению фагоцитарной продукции цитокинов, в т. ч. и эндогенного пирогена ИЛ-1, и к снижению активности воспаления с нормализацией температуры тела.

Жаропонижающий и обезболивающий эффекты парацетамола связаны с ингибированием активности ЦОГ в ЦНС без влияния на фермент, локализованный в других тканях. Этим объясняется слабое противовоспалительное действие препарата. В то же время отсутствие блокирующего влияния на ЦОГ и синтез простагландинов в тканях обуславливает отсутствие отрицательного влияния препарата на слизистые желудочно-кишечного тракта и водно-солевой обмен [19].

При проведении жаропонижающей терапии парацетамол и ибупрофен могут применяться в виде монотерапии с 3 месяцев жизни, а их комбинация – с 3 лет. Исследования показали, что эффективность ибупрофена и парацетамола при совместном применении выше, чем каждого из них в отдельности, то есть препараты в комбинации взаимоусиливают свое действие. Потенцирующий эффект препаратов был подтвержден в клинических исследованиях. Отмечено, что снижение температуры на фоне комбинированного применения парацетамола и ибупрофена достигается при меньших дозах, чем от этих препаратов, применяемых по отдельности [19–22].

Однако следует отметить, что одновременное назначение двух жаропонижающих средств значительно снижает комплаентность пациентов и их родителей к лечению. Нередко бывает затруднительной и точность дозирования рекомендуемых препаратов. Более того, возможность нерациональных комбинаций увеличивает

Рисунок 4. Основные противопоказания назначения парацетамола и ибупрофена



ИБУКЛИН ЮНИОР®

3+

ПРОТИВ ЖАРА
И БОЛИ

БЫСТРО И
ПРОДОЛЖИТЕЛЬНО

Ибупрофен
100 мг

Парацетамол
125 мг

**Обезболивающее и
противовоспалительное
действие**

**Диспергируемые
таблетки
для детей**

**Быстрый
и длительный
жаропонижающий
эффект****

**Комбинация
парацетамола
и ибупрофена
эффективнее,
чем компоненты
по отдельности***

* Инструкция по медицинскому применению.
 ** Alastair D Hay, Niamh M Redmond, Margaret Fletcher, Tim J Peters;
 Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH):
 randomized controlled trial; BMJ 2008; 337:a1302

ООО «Др. Редди'с Лабораторис»,
 115035, Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1
 Тел.: 8 (495) 795 29 01; факс: 8 (495) 795 39 08,
 www.drreddys.ru; e-mail: inforus@drreddys.ru
 Реклама. Информация для врачей и медицинских работников.

риск побочных реакций. В этом отношении фиксированная комбинация антипиретиков предпочтительнее. Единственной фиксированной низкодозовой комбинацией двух жаропонижающих средств, зарегистрированной в России для применения в педиатрической практике, является лекарственный препарат Ибуклин Юниор (Dr. Reddy's Laboratories Ltd, Индия). В состав Ибуклина Юниор входит ибупрофен и парацетамол. Препарат имеет существенные преимущества по сравнению с каждым из его составляющих, потому что в указанной комбинации сочетаются безопасность с быстрым началом действия препарата и с длительностью жаропонижающего эффекта [19].

Согласно рекомендациям ВОЗ, ацетилсалициловая кислота не должна использоваться как анальгетик-антипиретик у детей в возрасте до 12 лет из-за опасности серьезного осложнения – развития синдрома Рея

Ароматизированная диспергидрированная таблетка детской лекарственной формы (Ибуклин Юниор) содержит 125 мг парацетамола и 100 мг ибупрофена. Таблетка растворяется в 5 мл воды для получения суспензии. Разовая доза – 1 таблетка. Суточная доза зависит от

возраста и веса ребенка: 3–6 лет (15–20 кг) – 3 таблетки в сутки; 6–12 лет (20–40 кг) – 5–6 таблеток в сутки с интервалом 4 ч; детям старше 12 лет – 1 «взрослая» таблетка Ибуклин до двух раз в день. *Следует помнить, что в качестве жаропонижающего средства Ибуклин не следует принимать пациентам любого возраста более 3 дней.*

Результаты многоцентрового рандомизированного исследования эффективности назначения Ибуклина при лечении лихорадки у 260 пациентов показали, что у пациентов с лихорадкой после первого приема данного препарата отмечено выраженное антипиретическое действие, которое нарастало после второго и третьего приема препарата в течение первых суток наблюдения, а со второго дня лечения достоверно превышало аналогичные эффекты у монопрепаратов. По мнению авторов, Ибуклин может рассматриваться как препарат первого выбора при лечении лихорадки [23].

Таким образом, возможные причины лихорадки чрезвычайно многообразны, поэтому только тщательный сбор анамнеза, анализ клинических данных в сочетании с углубленным целенаправленным обследованием позволяют лечащему врачу выявить конкретную причину лихорадки и назначить соответствующую терапию, которая позволит до минимума свести риск развития побочных и нежелательных эффектов.



ЛИТЕРАТУРА

- Воробьев П.А. Лихорадка без диагноза. М.: Ньюдиамед, 2008. 80 с.
- Saper CB, Breder CD. Endogenous pyrogens in the CNS: role in the febrile response. *Prog. Brain Res*, 1992, 93: 419–428.
- Foreman JC. Pyrogenesis. *Nextbook of Immunopharmacology*. Blackwell Scientific Publications, 1989.
- Коровина Н.А., Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Творогова Т.М. Лихорадка у детей: дифференциальная диагностика и терапевтическая тактика. Пособие для врачей. М., 2006. 54 с.
- Котлуков В.К., Блохин Б.М., Антипова Н.В. Применение комбинированных форм жаропонижающих средств для купирования лихорадки у детей. *Медицинский совет*, 2016, 7: 108–113.
- Основы перинатологии. Под ред. Н.П. Шабалова, Ю.В. Цвелева. М.: МЕДпресс-информ, 2002: 393–532.
- Педиатрия. Клинические рекомендации. Под ред. А.А. Баранова. М., 2005: 96–107.
- Коровина Н.А., Захарова И.Н., Гаврюшова Л.П., Творогова Т.М., Мумладзе Э.Б. Веретивная дистония у детей и подростков. Руководство для врачей. М., 2009. 52 с.
- Коровина Н.А., Захарова И.Н., Овсянникова Е.М. Лихорадка – многообразие причин и сложность лечения. *Медицинский совет*, 2013, 2: 82–90.
- Лыскина Г.А., Ширинская О.Г. Слизистокожный лимфодулярный синдром (синдром Кавасаки). Диагностика и лечение. М.: Видар, 2008. 139 с.
- Моррей Дж.П. Синдром Рейе. Интенсивная терапия в педиатрии. М.: Медицина, 1995. Т. 1: 376–388.
- Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система): Вып. 1. Эзотар медицина, 2005. 975 с.
- The management of fever in young children with acute respiratory infection in developing countries /WHO/ ARI/ 93.90, WHO Geneva, 1993.
- Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепехин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М.: Универсум Паблишинг, 1997: 218–233.
- Hu Dai NV, Lamar K et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/ antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci*, 2002, 99(21): 13926–13931.
- Starko KM, Ray CG, Dominguly LB et al. Reye's Syndrome and salicylate use. *Pediatrics*, 1980, 66: 859.
- Center for Disease Control: National Reye syndrome Surveillance – United States. *New England J. Med*, 1999, 340: 41.
- Дворецкий Л.И. Лихорадка: лечить или не лечить. *РМЖ*, 2003, 14: 820–826.
- Дворецкий Л.И. Лихорадящий больной. Место и польза антипиретиков. *РМЖ*, 2011, 19(18): 1–7.
- Hay AD et al. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of the fever in children (PITCH): randomised and controlled trial. *BMJ*, 2008, 337: 1302.
- Романюк Ф.П. Современные стратегии лечения лихорадки инфекционного генеза. *Медицинский вестник*, 2012, 25(602).
- Lesko SM, Mitchell AA. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. A practitioner-based randomized clinical trial. *JAMA*, 1995, 273(12): 929–933.
- Баранова Л.Н., Купряшина Н.В., Мазуренко Д.В. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации ибупрофен/парацетамол при лихорадке и болевом синдроме. *Фарматека*, 2012, 5: 69–77.



**Ежегодный Международный Конгресс
«Гепатология Сегодня»**

17-19 марта 2017 г.

www.RSLS.ru

В.А. ПЕТЕРКОВА¹, д.м.н., профессор, Т.Е. ТАРАНУШЕНКО², д.м.н., профессор, Н.Г. КИСЕЛЁВА², к.м.н.¹ Эндокринологический научный центр Минздрава России, Институт детской эндокринологии, Москва² Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ:

ГИПЕРГЛИКЕМИИ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА

Статья посвящена проблеме диабета в детском возрасте, приведены подробные данные заболеваемости во всем мире и в России, описаны этапы течения и первые признаки заболевания, возможности лабораторной диагностики и рекомендации по профилактике сахарного диабета в раннем возрасте.

Ключевые слова: углеводный обмен, гипергликемия, диабет 1-го типа, диагностика, профилактика.

V.A. PETERKOVA¹, MD, Prof., T.E. TARANUSHENKO, MD, Prof., N.G. KISELYOVA, PhD in Medicine¹ Endocrinology Research Center, MoH RF, Moscow, Institute of Pediatric Endocrinology² Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, MoH RF

Carbohydrate metabolism disorders in children: hyperglycemia and diabetes in pediatric practice

The article tells about the problem of diabetes in childhood and provides detailed data on morbidity across the globe and in Russia. The stages and first signs of the disease are described; the prospects for laboratory diagnostics and guidelines for the prevention of diabetes early in life are highlighted.

Keywords: carbohydrate metabolism, hyperglycemia, diabetes type 1, diagnosis, prevention.

Гипергликемия, или высокий уровень сахара (глюкозы) крови, – проблема, с которой сталкивается каждый практикующий врач.

Повышение глюкозы крови может быть обусловлено большим многообразием причин, из числа которых наибольшую долю составляют патологические состояния, связанные со сниженной продукцией инсулина или нарушением взаимодействия этого гормона с клетками-мишенями.

Этиологическая классификация нарушений углеводного обмена принята ВОЗ в 1999 г. (табл. 1).

Диабет – это группа патологических состояний, характеризующихся повышением уровня глюкозы в крови (ГК). Известно, что глюкоза является основным источником энергии для организма, а инсулин, вырабатываемый бета-клетками поджелудочной железы, обеспечивает поступление глюкозы из крови в клетки. Причинами диабета являются либо недостаточное количество инсулина, либо нечувствительность клеток к инсулину (инсулинорезистентность).

Заболеваемость СД существенно различается между различными этническими группами, внутри и между отдельными странами и континентами. Наиболее высокие показатели заболеваемости среди населения отмечены в Финляндии, где в детской популяции диабет выявляется с частотой 64 на 100 000 детей. По данным Международного общества детского и подросткового диабета (ISPAD), численность больных детей составляет 497 000 человек, что равняется 0,02% от общей численности детской популяции мира (0–14 лет) – 1,8 млрд, при этом 79 000 случаев являются вновь выявленными ежегодно. Однако эти данные о распространенности диабета являются неточными из-за отсутствия статистики по раз-

вивающимся странам [1]. В России заболеваемость также различается в зависимости от региона и этнической группы. Так, в Москве это 12,3 впервые заболевших на 100 тыс. в год [2]; показатели заболеваемости СД1 детей и подростков Красноярского края ниже значений по РФ (8,38 на 100 000) и Сибирскому федеральному округу (8,12 на 100 000) без гендерных различий; распространенность СД среди подростков в 2 раза выше по сравнению с детьми до 15 лет и составляет 100,4 на 100 000

Таблица 1. Этиологическая классификация нарушений углеводного обмена

Тип сахарного диабета	Этиология
Сахарный диабет типа 1 аутоиммунный идиопатический	Деструкция β-клеток поджелудочной железы, приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности
Сахарный диабет типа 2	Преимущественно инсулинорезистентность и относительная инсулиновая недостаточность или преимущественный дефект секреции и инсулинорезистентности или без нее
Другие типы	Генетические дефекты функции β-клетки Генетические дефекты в действии инсулина Болезни экзокринной части поджелудочной железы Эндокринопатии Диабет, индуцированный лекарственными или химическими препаратами Инфекции Необычные формы иммуно-опосредованного диабета Генетические синдромы с сахарным диабетом
Гестационный сахарный диабет	Возникает во время беременности

против 50,3 на 100 000 с наиболее низкими значениями в возрастной группе до 5 лет. Дебют СД1 у 46,1% пациентов приходится на возраст 7–12 лет (в 23,6% случаев у детей манифестация наступает после 12 лет и только в 10,7% у детей до 3 лет) с наибольшим числом впервые заболевших в осенне-зимний период [3].

Сахарный диабет 2-го типа встречается редко в детском возрасте и в основном у подростков при следующих обстоятельствах: избыточный вес или ожирение, возраст выше 10 лет, отягощенный семейный анамнез по диабету 2-го типа, наличие акантоза, отсутствие аутоантител к антигенам островковых клеток, повышенный С-пептид.

Моногенные и другие редкие типы диабета встречаются с небольшой частотой и могут манифестировать с периода новорожденности.

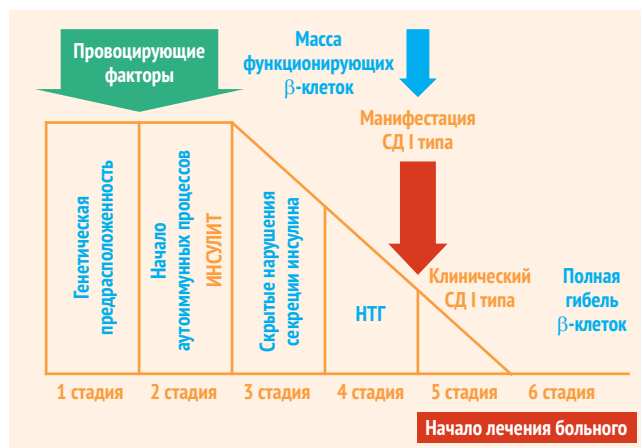
Сахарный диабет 1-го типа является наиболее распространенным вариантом диабета в детском и подростковом возрасте, относится к аутоиммунным заболеваниям, в определенной степени обусловлен генетическими и экологическими влияниями, однако вклад факторов риска в развитие заболевания окончательно не ясен. В качестве пусковых (триггерных) факторов в развитии заболевания рассматривают вирусные инфекции (врожденная краснуха, энтеровирусные инфекции), обсуждается вклад чужеродных белков в составе продуктов для детского питания (включая корнеплоды, зерновые культуры, казеин), повышенный интерес вызывает изучение взаимодействия организма с биологическими системами (микробиом, метаболом), которые могут регулировать иммунную толерантность и т.д. Не получено убедительных доказательств превентивного воздействия исключительно грудного молока в первые недели жизни, а также омега-3 жирных кислот и витамина D. Интерес вызывают работы, указывающие на вклад избыточного питания, быстрого роста и увеличения массы тела в раннем возрасте и сопутствующее снижение чувствительности к инсулину, что может способствовать ускорению развития аутоиммунного воспаления островковых клеток и прогрессированию диабета 1-го типа.

Активно изучаются генетические риски развития сахарного диабета у детей.

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ

Известно, что ведущий генетический вклад в предрасположенность к сахарному диабету 1-го типа вносят гены системы HLA, т.е. гены, кодирующие молекулы II класса главного комплекса гистосовместимости человека. В настоящее время известно свыше 60 HLA локусов, ассоциированных с риском развития сахарного диабета. В кавказской популяции специфические комбинации DR- и DQ-аллелей на HLA локусах, определяющих генетическую предрасположенность, могут как увеличивать, так и уменьшать риск заболевания. К самым высоким гаплотипам риска относят DRB1 * 03:01-DQA1 * 05:01-DQB1 * 02:01 и DRB1 * 04-DQA1 * 03:01-DQB1 * 03:02. Протекторными (защитными) гаплотипами от диабета 1-го типа являются DRB1 * 15:01-DQA1 * 01:02-DQB1 * 06:02, DRB1 * 14:01-DQA1 * 01:01-DQB1 * 05:03 и DRB1 * 07:01-DQA1 * 02:01-DQB1 * 03:03. Генотипирование

Рисунок 1. Стадии развития сахарного диабета 1-го типа



помогает стратифицировать риск диабета и определить группу риска с 10-кратно более высокой вероятностью развития сахарного диабета 1-го типа [1, 2].

ЭТАПЫ ТЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1-ГО ТИПА

Сахарный диабет 1-го типа характеризуется этапностью течения, начиная от бессимптомных доклинических стадий с постепенным переходом к хроническому заболеванию [1, 4]. Различают (рис. 1):

- I. Аутоиммунное воспаление в поджелудочной железе (начальное и бессимптомно) при отсутствии изменений глюкозы крови.
- II. Аутоиммунное воспаление в поджелудочной железе с нарушением гликемии натощак (НГН) или нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) при отсутствии клинических проявлений диабета.
- III. Аутоиммунное воспаление в поджелудочной железе при **диабетических значениях гликемии** по данным гликемии натощак (НГН) и/или нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) при отсутствии клинических проявлений диабета.
- IV. **Клиническая манифестация сахарного диабета.**
- V. Сахарный диабет (течение заболевания).
- VI. Сахарный диабет с осложнениями.

ДОКЛИНИЧЕСКИЙ ДИАБЕТ

Доклинический диабет (этапы I-III) с текущим аутовоспалительным процессом в островковых клетках поджелудочной железы может продолжаться от нескольких месяцев или лет, предшествуя клинической манифестации [1, 2, 4]. Результатом воспаления и деструкции β-клеток является высвобождение аутоантигенов, из которых наиболее известны следующие: препроинсулин (PPI), глутаматдекарбоксилаза (GAD), инсулинома-ассоциированный антиген 2 (I-A2) и цинковый транспортер (ZnT8).

Аутоантитела к указанным антигенам являются иммуноглобулинами класса G, относятся к маркерам текущих аутоиммунных процессов:

■ anti-GAD – аутоантитела к глутаматдекарбоксилазе,

- anti-IA-2 - аутоантитела к тирозинфосфатазе (антиген IA-2 или insulinoma associated antigen),
- ICA – аутоантитела к островковым клеткам поджелудочной железы,
- IAA – аутоантитела к инсулину,
- ZnT8A – аутоантитела к белку цинка транспортера 8.

Они могут подтверждать диабет на доклинических стадиях заболевания и закономерно снижаются по мере удлинения срока от начала развития диабета 1-го типа (если в начале заболевания антитела выявляются у 70–90% обследованных, то через 1–2 года после манифестации болезни – лишь у 20%).

Большинство детей с выявленной сероконверсией к нескольким видам аутоантител подвержены риску развития диабета 1-го типа в течение ближайших 15 лет; прогрессирование заболевания происходит быстрее у детей с множественной сероконверсией на фоне генетической предрасположенности.

Доклинические стадии сахарного диабета в рутинной практике диагностируются на основании лабораторного исследования глюкозы крови и определения уровня гликированного гемоглобина крови [4–6]. Стандартной средой для определения концентрации глюкозы в крови является венозная плазма, а стандартной методикой – оксидазный метод (цельная и периферическая кровь – нестандартные биологические среды); все современные глюкометры (периферическая цельная кровь), биохимические анализаторы (венозная сыворотка) пересчитывают конечные результаты на стандартную среду).

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

1. **Оценка гликемии натощак:** глюкоза в венозной плазме натощак должна быть < 6,1 ммоль/л, глюкоза капиллярной крови < 5,6 ммоль/л; повышение указан-

ных значений при отсутствии других клинических проявлений СД и других лабораторных отклонений в гликемии расценивается как нарушенная гликемия натощак.

2. **Оценка гликемии по данным стандартного теста толерантности к глюкозе (СТТГ):** проводится только пациентам с уровнем гликемии натощак 5,5–6,9 ммоль/л и противопоказан при уровне гликемии ≥ 7 ммоль/л. Правила: проводится измерение у пациента уровня глюкозы крови натощак (тесту предшествует ночное голодание в течение 8–10 ч без запретов на воду; последний вечерний прием пищи должен содержать 30–50 г углеводов), затем в течение 5 мин предлагается выпить стакан теплой воды, в котором растворена глюкоза (у детей 1,75 г на кг фактической массы тела, но не более 75 г), последующие измерения проводят через каждые 30 мин для последующей оценки толерантности к глюкозе (удлинение временных интервалов не рекомендуется, т. к. может быть упущен пик гликемии).
3. **Оценка углеводного обмена по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c):** в 2011 г. ВОЗ одобрила возможность использования HbA1c для диагностики СД. В качестве диагностического критерия СД выбран уровень HbA1c $\geq 6,5\%$ (48 ммоль/моль). Исследование должно быть выполнено с использованием метода определения HbA1c, сертифицированного в соответствии с National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) или International Federation of Clinical Chemists (IFCC) и стандартизованного в соответствии с референсными значениями, принятыми в Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Нормальным считается уровень HbA1c до 6,0% (42 ммоль/моль). Крайне важным является необходимость получения двух результатов измененного анализа в разные дни. Ставить диагноз на основании одной пробы непра-

Таблица 2. Диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений углеводного обмена

Время исследования	Концентрация глюкозы, ммоль/л или мг/дл			
	цельная кровь		плазма	
	венозная	капиллярная	венозная	капиллярная
Сахарный диабет				
Натощак	$\geq 6,1$ (>110)	$\geq 6,1$ (>110)	$\geq 7,0$ (>126)	$\geq 7,0$ (>126)
Через 2 ч после нагрузки глюкозой или оба показателя	$\geq 10,0$ (>180)	$\geq 11,1$ (>200)	$\geq 11,1$ (>200)	$\geq 12,2$ (>220)
Нарушенная толерантность к глюкозе				
Натощак (если определяется)	<6,1 (<110)	<6,1 (<110)	<7,0 (<126)	<7,0 (<126)
Через 2 ч после нагрузки глюкозой	$\geq 6,7$ (>120) и <10,0 (<180)	$\geq 7,8$ (>140) и <11,1 (<200)	$\geq 7,8$ (>140) и <11,1 (<200)	$\geq 8,9$ (>160) и <12,2 (<220)
Нарушенная гликемия натощак				
Натощак (если определяется)	$\geq 5,6$ (>100) и <6,1 (<110)	$\geq 5,6$ (>100) и <6,1 (<110)	$\geq 6,1$ (>110) и <7,0 (<126)	$\geq 6,1$ (>110) и <7,0 (<126)
Через 2 ч (если определяется)	<6,7 (<120)	<7,8 (<140)	<7,8 (140)	<8,9 (160)

вильно. В случае отсутствия симптомов острой метаболической декомпенсации диагноз должен быть поставлен на основании двух показателей, находящихся в диабетическом диапазоне (например, дважды определенный HbA1c или однократное определение HbA1c + однократное определение уровня глюкозы). Исключением является ситуация, при которой разные тесты (глюкоза и HbA1c) получены одновременно и оба совпадают. Это свидетельствует о наличии СД и исключает необходимость повторного диагностического исследования в другой день [1, 6].

4. В качестве диагностического маркера или методики динамического контроля не рекомендуется использовать исследование уровня глюкозы в моче (табл. 2).

НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

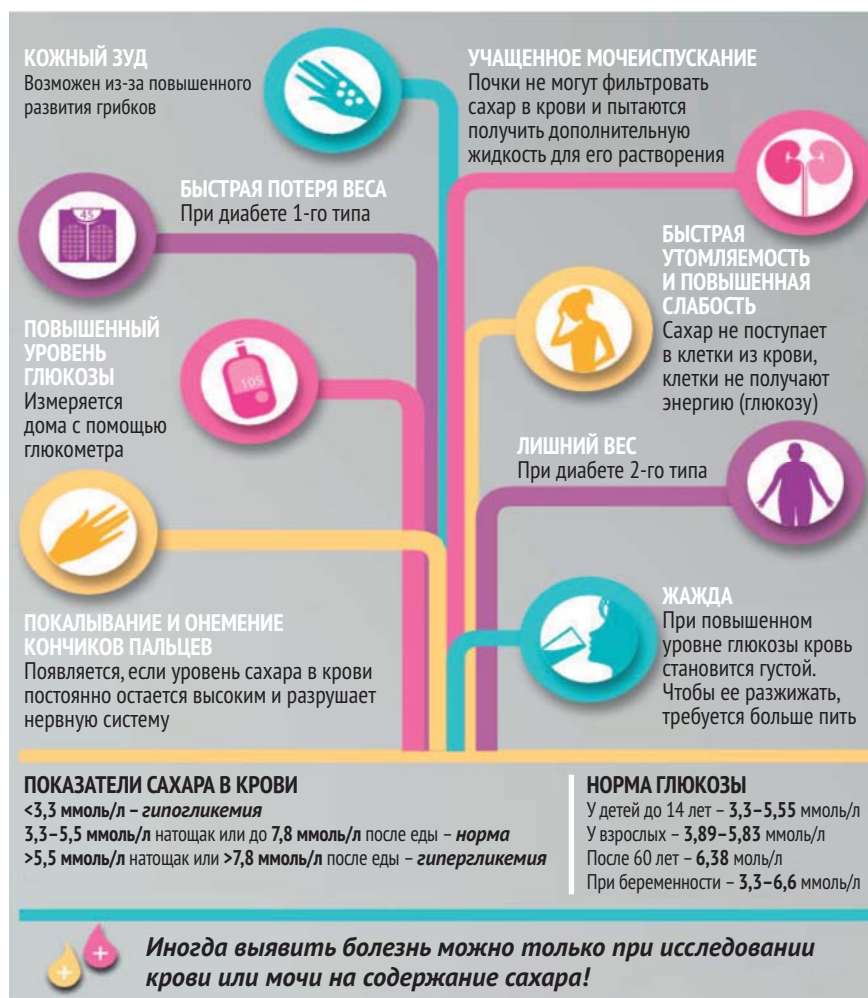
I. Нарушенная гликемия натощак (НГН) – это состояние, при котором концентрация глюкозы в крови (или плазме) натощак выше нормального уровня, но ниже порогового уровня, являющегося диагностическим критерием диабета (концентрация глюкозы в плазме натощак выше 6,1 ммоль/л и ниже 7 ммоль/л).

II. Нарушенная (сниженная) толерантность к глюкозе (НТГ) – это состояние, при котором концентрация глюкозы в крови (или плазме) через 2 ч после приема пероральной нагрузки глюкозой выше нормального уровня, но ниже порогового уровня, являющегося диагностическим критерием диабета (глюкозы в плазме через 2 ч после приема внутрь глюкозы выше 7,8 ммоль/л, но ниже 11,1 ммоль/л).

III. Сахарный диабет – критерии диагноза:

1. HbA1c $\geq 6,5\%$ (тест должен быть выполнен в лаборатории, с использованием достоверного и стандартизованного метода).
2. Гликемия натощак $\geq 7,0$ ммоль/л (предшествующее воздержание от приема пищи на протяжении не менее 8 ч).
3. Глюкоза плазмы крови через 2 ч после проведения стандартного теста толерантности к глюкозе $\geq 11,1$ ммоль/л (тест должен быть выполнен по методике ВОЗ).
4. Глюкоза плазмы крови $\geq 11,1$ ммоль/л (выявлена случайно) при наличии классических симптомов гипергликемии (табл. 2).

Рисунок 2. Первые признаки сахарного диабета



МАНИФЕСТАЦИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

В типичных случаях у детей и молодых людей сахарный диабет 1-го типа дебютирует яркой клинической картиной, которая развивается на протяжении нескольких недель или месяцев (рис. 2). Характерные симптомы сахарного диабета, связанные с гипергликемией, – это полидипсия, полиурия, похудание. Наряду с этим, у пациентов отмечается выраженная мышечная слабость, снижение работоспособности, сонливость. В начале заболевания может отмечаться повышение аппетита, которое сменяется анорексией по мере развития кетоацидоза.

Диабетический кетоацидоз – острое осложнение сахарного диабета, самая частая причина смерти детей при этом заболевании [2, 7].

Причины:

- I. У больных с впервые выявленным инсулинозависимым сахарным диабетом при отсутствии своевременной диагностики и лечения.
- II. У больных с диагностированным сахарным диабетом в следующих ситуациях:

- 1) неадекватная терапия (недостаточные дозы инсулина),

- 2) нарушение режима инсулинотерапии (пропуск инъекций, просроченный препарат инсулина),
- 3) повышение потребности в инсулине у больных с инсулинозависимым сахарным диабетом.

Основные проявления: запах ацетона изо рта, тошнота, рвота, нередко боли в животе, тяжелое обезвоживание, прогрессирующее нарушение сознания вплоть до комы.

ПРОФИЛАКТИКА САХАРНОГО ДИАБЕТА

1. Первичная профилактика:

■ ограничение клейковины злаков у детей до 12-месячного возраста в группы риска детей не доказали эффективности этих диетических рекомендаций;

■ назначение детской смеси молочной, свободной от бычьего инсулина, снижает суммарную частоту островковых аутоантител в возрасте 3 лет у детей с генетическим риском сахарного диабета 1-го типа (отношение шансов 0,23);

■ назначение детской молочной смеси на основе казеинового гидролизата в младенчестве позволяет вдвое сократить риск появления одного или нескольких островковых аутоантител (отношение рисков 0,51), исследование будет продолжено;

■ добавление омега-3 жирных кислот на поздних сроках беременности и первичное вмешательство с оральной формой инсулина для профилактики сахарного диабета 1-го типа у детей раннего возраста с высоким генетическим риском развития диабета (Pre-Point) не доказало профилактическую эффективность.

2. Вторичная профилактика (изучение способов профилактики после начала аутоиммунного воспаления до клинической манифестации):

■ исследование ENDIT (European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial): никотинамид не сдерживает и не предотвращает развитие диабета типа 1 в группах высокого риска;

■ исследование DPT (National Institute of Health Diabetes Prevention Trials): низкая доза подкожного инсулина, а также оральная инсулинотерапия не предотвращает возникновение диабета в группах высокого и промежуточного риска, но в ретроспективном анализе терапия пероральным инсулином при повышенных титрах аутоантител сдерживала прогрессирование диабета;

■ исследования средств профилактики направлены на изучение антиCD3-моноклональных антител (Teplizumab), а также CTLA-4 Ig (Abatacept), который модулирует иммунные влияния и предотвращает полную активацию Т-клеток для профилактики диабета у родственников с повышенным риском развития диабета 1-го типа.

Иммуномодулирующая терапия, направленная на предупреждение и лечение сахарного диабета, включает не только Teplizumab и Abatacept; апробируется применение моноклональных антител анти-CD20, ритуксимаба, направленное на возможность отсрочить потерю функции β-клеток в начале диабета, в т. ч. у детей и подростков. Комбинированная иммунотерапия с помощью трансплантации стволовых клеток имела наибольший успех в восстановлении функции β-клеток в краткосрочной перспективе. Тем не менее, поскольку при этом существуют

значительные риски, осуществляется поиск мер, направленных на разработку эффективной комбинированной терапии с более низкими рисками терапевтических осложнений (например, антитимоцитарный иммуноглобулин, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и др.).

Противовоспалительные агенты и агонисты глюкагоноподобного пептида GLP-1-агонисты, которые стимулируют восстановление и регенерацию β-клеток, а также комбинированная терапия с применением витамина D и этанерцепта изучаются в плане управления диабетом.

Однако в настоящее время нет доказательных исследований, свидетельствующих о восстановлении функции β-клеток в течение длительного периода времени, и нет убедительных результатов, доказавших возможность предотвратить или отсрочить клинические проявления сахарного диабета 1-го типа [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

■ Катмнез групп высокого риска показывает, что диагностика диабета 1-го типа возможна до появления симптомов (III стадия СД), что позволяет снизить риск диабетического кетоацидоза, иметь более предсказуемую манифестацию, избежать тяжелого эксикоза и других критических состояний вплоть до летального исхода.

■ Подтверждение диагноза *диабет* основано на изменении содержания глюкозы в крови; наличие у ребенка симптомов диабета является основанием для немедленного направления в специализированное отделение для своевременной диагностики и лечения.

■ При подтвержденном диагнозе диабета – строгий контроль уровня глюкозы в крови, в домашних условиях необходим самоконтроль с использованием современных глюкометров.

■ Тяжелый кетоацидоз при отсутствии лечения приводит к летальному исходу.

■ Начало инсулинотерапии следует рассматривать при HbA1c > 6,5%.

■ Способы предупредить развитие сахарного диабета продолжают изучаться.



ЛИТЕРАТУРА

1. International society for pediatric and adolescent diabetes (ISPAD) Clinical Practice Consensus Guidelines, 2014.
2. Сахарный диабет у детей и подростков. Руководство. Под ред. Дедова И.И., Петерковой В.А., Кураевой Т.Л. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 272 с.
3. Таранушенко Т.Е., Панфилова В.Н. Клинико-эпидемиологические аспекты сахарного диабета у детей и подростков Красноярского края. *Российский педиатрический журнал*, 2013, 3: 27-29.
4. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC. *Российский кардиологический журнал*, 2014, 3(107).
5. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. Под ред. И.И. Дедова и В.А. Петерковой. М.: Практика, 2014. 442 с.
6. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. Изд. 7 доп. М., 2015. 112 с.
7. Дедов И.И., Петеркова В.А., Карпушкина А.В. Программа помощи детям с эндокринными заболеваниями «Альфа-Эндо». *Проблемы эндокринологии*, 2015, 2: 50-54.

IX Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням с международным участием

27–29 марта 2017 года

Гостиница "Рэдиссон Славянская" (Москва, Площадь Европы, 2)

Организаторы

- Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
- Национальное научное общество инфекционистов
- Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов
- Федерация педиатров стран СНГ

Научная программа

- Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы
- Эпидемиологический надзор за инфекционными и паразитарными болезнями
- Фундаментальные исследования в области эпидемиологии и инфекционной патологии: новое в изучении возбудителей и патогенеза инфекционных заболеваний
- Актуальные вопросы инфекционных болезней детей и взрослых:
 - инфекционные заболевания респираторного и желудочно-кишечного тракта
 - вирусные гепатиты
 - ВИЧ-инфекция и ассоциированные заболевания
 - новые и возвращающиеся инфекции
 - инфекционные болезни центральной нервной системы
 - природно-очаговые инфекции
 - герпесвирусные инфекции
 - туберкулез
- Инфекционные болезни как междисциплинарная проблема
- Лабораторная диагностика инфекционных болезней
- Противовирусная и антибактериальная терапия инфекционных болезней. Современное состояние проблемы антибиотикорезистентности
- Интенсивная терапия и реанимация инфекционных больных
- Реабилитация и диспансеризация инфекционных больных
- Иммунопрофилактика инфекционных болезней
- Инновации в системе преподавания инфекционных болезней и эпидемиологии в высшей школе

Для участия в научной программе Конгресса необходимо **до 1 февраля 2017 г.** направить в Оргкомитет заявку, заверенную руководителем учреждения и содержащую данные о форме участия, докладчике и название доклада. Члены Национального научного общества инфекционистов имеют преимущественное право участия в научной программе Конгресса.

Регистрационный взнос

Регистрационный взнос в размере 2360 руб. (включая НДС) должен быть оплачен **до 21 марта 2017 г.** Участники Конгресса, оплатившие регистрационный взнос, имеют право на публикацию тезисов, получение бейджа участника и комплекта официальных материалов Конгресса (программа, сборник тезисов, каталог выставки, медицинская литература и др.).

Для членов Национального научного общества инфекционистов регистрационный взнос составляет 1180 руб. (включая НДС).

Участники оплатившие регистрационный взнос и посетившие **образовательные семинары** («ШКОЛЫ»), которые будут проходить в рамках конгресса, получат по окончании мероприятия **номерные свидетельства Министерства здравоохранения РФ** о прохождении обучения в рамках реализации новой модели непрерывного медицинского образования. Количество зачетных единиц (кредитов) по каждой «ШКОЛЕ» будет указано в программе.

Реквизиты для оплаты регистрационного взноса, регистрационная форма, а также условия участия представителей организаций представлены на сайте

www.congress-infection.ru

Тезисы

Для публикации тезисов необходимо оплатить 350 рублей (НДС не облагается) на расчетный счет ООО «Медицинское Маркетинговое Агентство». Оплаченные тезисы должны быть высланы через сайт **www.congress-infection.ru** **не позднее 10 февраля 2017 г.** (правила оформления тезисов размещены на сайте).

Работы, отправленные не через указанный сайт, не принимаются. Присланные материалы допускаются к публикации после рецензирования. Тезисы не редактируются.

*Реквизиты для оплаты публикации тезисов представлены на сайте **www.congress-infection.ru***

Возможна оплата с помощью банковских карт на сайте Конгресса.

Конкурс молодых ученых

В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо **до 1 марта 2017 г.** прислать по почте или e-mail в конкурсную комиссию заявку на участие и резюме работы (оформление см. на сайте **www.congress-infection.ru**).

Постерная сессия принятых работ пройдет в фойе гостиницы Рэдиссон Славянская 27–29 марта 2017 г. Постеры размером 120 x 80 см должны быть выставлены авторами на стендах 27 марта с 10.00 до 14.00. Подведение итогов конкурса состоится 29 марта 2017 года.

Выставка

В рамках работы Конгресса пройдет выставка производителей фармацевтических препаратов, вакцин, иммуноглобулинов, средств диагностики и лабораторного оборудования, продуктов лечебного питания, биологически активных и пищевых добавок и др.

Гостиница

По желанию участников для них могут быть забронированы места в гостинице «Рэдиссон Славянская». Стоимость проживания в гостинице не входит в регистрационный взнос.

www.congress-infection.ru

Дополнительная информация

Усенко Денис Валериевич (научная программа, регистрационный взнос)

Тел./факс: (495) 518-4791; 672-1136; e-mail: congress-infection@pcr.ru

Макарова Татьяна Владимировна (участие компаний в выставке и научной программе)

Тел.: (495) 517-7055; тел./факс: 660-6004; e-mail: mtv@mm-agency.ru

Карпинская Елена Александровна (тезисы) Тел./факс: (495) 660-6004; e-mail: infection@mm-agency.ru

Соловьева Татьяна Викторовна (бронирование гостиницы) Тел./факс: (495) 660-6004; e-mail: infection@mm-agency.ru

Е.В. КАННЕР¹, к.м.н., А.В. ГОРЕЛОВ^{1, 2}, д.м.н., профессор, С.Б. КРУТИХИНА²¹ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

АНТИБИОТИКОАССОЦИИРОВАННАЯ ДИАРЕЯ У ДЕТЕЙ:

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Антибиотикоассоциированная диарея (ААД) является частым и достаточно опасным осложнением антибактериальной терапии. Лечение ААД связано с определенными трудностями и не исключает рецидивы, а больные представляют эпидемиологическую опасность в условиях стационара. В статье показана этиология и патогенез ААД, основные направления диагностики и лечения. Эффективным средством профилактики ААД является применение современных пробиотических препаратов на фоне антибактериальной терапии. Показано, что одним из наиболее эффективных препаратов для лечения и профилактики таких состояний является Линекс® Форте.

Ключевые слова: антибиотикоассоциированная диарея, *Clostridium difficile*, профилактика, *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12), Линекс® Форте.

E.V. KANNER¹, PhD in medicine, A.V. GORELOV^{1, 2}, MD, Prof., S.B. KRUTIKHINA²¹ Central Research Institute of Epidemiology, Rospotrebnadzor, Moscow² First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

ANTIBIOTIC-ASSOCIATED DIARRHEA IN CHILDREN: A CURRENT VIEW OF THE PROBLEM

Antibiotic-associated diarrhea (AAD) is a common and quite dangerous complication of antibiotic therapy. AAD treatment is associated with certain challenges; the disease can be recurrent, while hospitalized patients can pose an epidemiological risk. The article tells about the etiology and pathogenesis of AAD, the main approaches in the diagnosis and treatment. The use of modern probiotic drugs against a background of antibacterial therapy seems effective in preventing AAD. The article demonstrates that Linex® Forte is one of the most efficient drugs for the treatment and prevention of the disease.

Keywords: antibiotic-associated diarrhea, *Clostridium difficile*, prevention, *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12), Linex® Forte.

На протяжении всей истории человечества именно инфекционные болезни представляли наибольшую угрозу для здоровья людей. Опустошительные эпидемии и пандемии инфекционных болезней имели место во все периоды истории человечества. Число их жертв порой значительно превышало потери во время военных действий. Страх, который испытывали люди при возникновении и распространении эпидемий «повальных» болезней, заставлял людей предпринимать особые меры (сжигание трупов умерших, их одежды и жилища, «закрытие» городов и т. д.), явившиеся прообразом современных противоэпидемических мероприятий по предотвращению распространения эпидемий. Окончательно идея борьбы с инфекциями приобрела научную основу благодаря работам Р. Коха и Л. Пастера. С этого времени стала возможной разработка научно обоснованных принципов контроля за многими инфекционными болезнями и управления ими.

Величайшей вехой на пути борьбы человечества с инфекционными болезнями явилось открытие и внедрение в клиническую практику антимикробных препаратов [1]. «Когда я проснулся на рассвете 28 сентября 1928 года, я, конечно, не планировал революцию в медицине своим открытием первого в мире антибиотика или бактерицида» – эту запись в дневнике сделал Александр Флеминг, человек, который изобрел пенициллин. Нет

никаких сомнений, что открытие антибиотиков было величайшим благом для человечества, спасением миллионов людей. Благодаря высокой эффективности лечения инфекционных болезней антибиотики (антимикробные препараты) первоначально даже называли чудо-препаратами. Однако понадобилось несколько десятилетий, чтобы лишний раз убедиться в том, что чудес не бывает. К сожалению, ни один препарат не может воздействовать на организм только положительно. Какими бы эффективными ни были лекарственные средства, всегда имеется и обратная сторона их воздействия как на макроорганизм, так и на микрофлору, в т. ч. обитающую в кишечнике. Оценке лекарственных нежелательных реакций длительное время не уделялось должного внимания, так как положительные результаты их применения значительно превышали все их недостатки. В настоящее время можно говорить не просто о нежелательных реакциях и побочных эффектах, а о глобальных тенденциях, требующих принятия решения, и наряду с очевидными успехами эры антибиотикотерапии стала открываться и «обратная сторона медали»: лекарственная аллергия, токсические осложнения, антибиотикорезистентность, суперинфекции и, наконец, патологические сдвиги в нормальной микроэкологии человеческого организма.

Антибиотикоассоциированная диарея (ААД) является одним из наиболее частых и достаточно опасных ослож-

нений антибактериальной терапии. Крайнее и наиболее тяжелое проявление последней – это псевдомембранозный колит (ПМК). В зарубежной литературе в качестве синонимов ААД также используются термины «кнозокомальный колит», «антибиотикоассоциированный колит» [2].

ААД – это комплекс патологических сдвигов в составе микрофлоры кишечника с соответствующими клиническими проявлениями, развившийся вследствие применения антибиотиков [3]. Согласно общепринятому определению, ААД – это как минимум три и более эпизода неоформленного стула, развившихся на фоне применения антибактериальных препаратов вплоть до 4–8 недель после их отмены, если не выявлена другая причина диареи. Частота развития ААД у пациентов в зависимости от их профиля, класса используемых препаратов и действия предрасполагающих факторов может варьировать от 3 до 29% [4]. По данным отдельных авторов, частота встречаемости ААД в клинической практике, даже по самым скромным подсчетам, достигает 37%. Заниженные показатели распространенности ААД в общей популяции объясняются толерантным отношением врачей и пациентов к этому феномену, особенно в случае диареи легкой или средней степени тяжести [5]. В детской популяции распространенность ААД варьирует в более широких пределах от 6,2 до 80% (табл.) [6–14]. Такой разброс показателей обусловлен гетерогенными критериями постановки диагноза, используемыми в различных исследованиях, а также неоднородными возрастными группами [15]. Доказано также, что ААД чаще всего наблюдается у новорожденных и детей в возрасте до 5 лет, что связано с процессом становления кишечной микрофлоры [16, 17].

Следует отметить, что у здоровых детей первых месяцев жизни, находящихся на грудном вскармливании, частота стула может быть от 6 раз в неделю до 10 раз в сутки, кал при этом может быть мягким, кашицеобразным или водянистым и содержать некоторое количество видимой слизи. По-видимому, любое изменение характера стула (разжижение, появление большего количества слизи) и увеличение частоты дефекации у новорожденного по сравнению с привычным характером испражнений для данного ребенка могут быть расценены как диарея [18].

Факторами риска развития ААД являются использование антибиотиков более 3 дней, возраст ребенка младше 6–7 лет, наличие более одного сопутствующего заболевания, иммунодефицитное состояние [3, 19, 20].

Следует отметить, что частота ААД повсеместно растет. Клинические ее проявления становятся более тяжелыми. Тревожной тенденцией формирования заболеваемости ААД стали периодические эпидемические вспышки ААД в больничных стационарах, которые наблюдали в Канаде и Швейцарии, с особо тяжелым течением диареи и высокой летальностью [21, 22]. Широкое применение антибактериальных препаратов в стационарах различного профиля придает данной

проблеме общеклиническое значение. Как показывают многочисленные клинические наблюдения, не только спорадические, но и групповые случаи ААД могут регистрироваться в терапевтических, хирургических, гериатрических, урологических и других стационарах. В нашей стране данной проблеме пока уделяется недостаточное внимание, что отнюдь не свидетельствует об отсутствии больных с ААД [23, 24]. Недостаточная же информированность врачей о данной проблеме приводит к тому, что диспепсию у пациентов, получающих антибактериальную терапию, чаще всего объясняют «дисбактериозом кишечника», который может служить лишь фоном для колонизации кишечника потенциально патогенной микрофлорой.

По наблюдениям ряда авторов [25–27], существует зависимость частоты развития ААД от вида применяемого антибиотика. Чаще всего диарея возникает на фоне назначения клиндамицина и линкомицина (20–30%), второе место принадлежит амоксицилину/клавулановой кислоте (10–25%). Отдельную позицию занял цефиксим (15–20%). Применение ампициллина приводит к развитию ААД в 5–10% случаев. На пятом месте (2–5%) другие цефалоспорины и макролиды (эритромицин, кларитромицин). Реже всего диарею вызывают фторхинолоны, а также триметоприм-сульфаметоксазол (1–2%).

Наиболее частой причиной ААД является грамположительная бактерия *Clostridium difficile* [28, 29]. *Clostridium*-ассоциированная диарея составляет от 20 до 45% всех случаев ААД [29, 30]. В подавляющем же большинстве случаев причиной ААД является избыточный рост других микроорганизмов (*Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella* spp., *Klebsiella oxytoca*, *Candida* spp.). Такая диарея носит название «идиопатической» [25, 26, 31–33].

I. Hall и E. O'Toole впервые выявили *C. difficile* в кишечном содержимом людей в 1935 г. при исследовании микрофлоры новорожденных, однако этиологическая роль этих микроорганизмов в развитии ААД, и в первую очередь ПМК, установлена только в 70-х годах прошлого века [35]. *Clostridium difficile* – это грамположительные, спорообразующие, облигатно-анаэробные бактерии. Они

Таблица. Распространенность ААД в практике врача-педиатра

Автор	Страна	Распространенность ААД	Возрастная группа
D. Mitchell и соавт. (1996 г.)	США	22/76 (28,9%)	12–47 мес.
J. Vanderhoof и соавт. (1999 г.)	США	25/95 (26%)	6 мес. – 10 лет
T. Arvola и соавт. (1999 г.)	Финляндия	9/58 (16%)	2 нед. – 12,8 года
P. Jirapinyo и соавт. (2002 г.)	Таиланд	8/10 (80%)	1–36 мес.
D. Turke и соавт. (2003 г.)	США	71/650 (11%)	1 мес. – 15,4 года
H. Sekhi и соавт. (2003 г.)	Япония	16/27 (59%)	-
M. Kotowska и соавт. (2005 г.)	Польша	22/127 (17,3%)	5 мес. – 15 лет
A. Damrongmanee и соавт. (2007 г.)	Таиланд	14/225 (6,2)	3 мес. – 14,5 года
M. Ruszczynski и соавт. (2008 г.)	Польша	20/120 (17%)	3 мес. – 14 лет

могут существовать в виде вегетирующих форм и спор. Последние устойчивы к нагреванию и способны к длительному, до 22 нед., существованию во внешней среде. Оптимальная температура роста вегетативных форм составляет от 30 до 37 °С. Основной путь передачи – фекально-оральный. Возбудитель может передаваться от больных, которые являются резервуаром инфекции, от посетителей и других пациентов, являющихся бессимптомными носителями патогенного агента. Заражение может произойти также через загрязненные руки, перчатки, одежду обслуживающего медицинского персонала, поверхность мебели, пола, стен и подоконников в помещениях медицинского учреждения. Для предотвращения подобного пути передачи инфекции предусмотрены «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность» [36]. Возбудитель чувствителен к хлоргексидину, но не поддается влиянию антисептиков, содержащих алкоголь. Вегетирующие формы *C. difficile* погибают под воздействием желудочного сока только при очень низких значениях pH – от 1 до 3,5 и выживают при pH 4 и более [37]. При этом стоит подчеркнуть, что споры при низких значениях pH не гибнут [38]. *C. difficile*, не продуцирующие токсины, относятся к сапрофитной флоре. Их роль в процессе метаболизма важна [39, 40]. Однако *C. difficile*, продуцирующие токсины, переходят из разряда сапрофитов в группу патогенов как возбудители псевдомембранозного колита.

Факторы вирулентности *C. difficile*:

1. Токсин А (энтеротоксин) – биологический эффект связан со способностью к хемотаксису, индукцией геморрагического некроза, образованием цитокинов с последующей гиперсекрецией жидкости.
2. Токсин В (цитотоксин) – индуцирует деполимеризацию актина с разрушением клеточного скелета.
3. Фактор адгезии – опосредует присоединение бактерий к клеткам толстой кишки.

4. Гиалуронидаза – вызывает расщепление гиалуроновой кислоты.
5. Спорообразование – способ выживания в больничных условиях в течение нескольких месяцев [41, 42].

Установлено, что патогенное действие *C. difficile* обусловлено выработкой этими микроорганизмами следующих токсинов – энтеротоксина А и цитотоксина В. Оба токсина представляют собой белки с высокой молекулярной массой, способные связываться со специфическими рецепторами клеток слизистой оболочки и проникать через клеточные мембраны, что вызывает значительное экссудативное воспаление слизистой оболочки и лизис клеток – клинически это проявляется водянистой диареей.

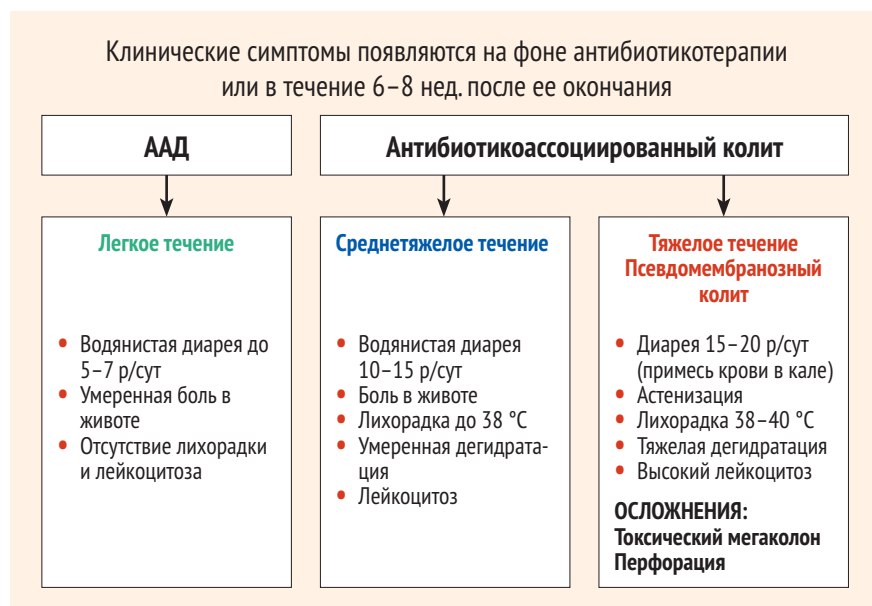
У здоровых детей первого года жизни в 30–90% случаев в кале обнаруживается *C. difficile*. Однако даже на фоне приема антибиотиков у данной группы детей редко развивается ПМК. Это обусловлено отсутствием на слизистой желудочно-кишечного тракта у детей первого года жизни рецепторов к токсинам *C. difficile*.

Патогенетические механизмы развития идиопатической ААД (ИААД) остаются недостаточно изученными. Наиболее вероятным из них считается нарушение состава кишечной микрофлоры, в результате чего развивается чрезмерная деконъюгация желчных кислот, поступающих в просвет толстой кишки и стимулирующих секрецию хлоридов и воды (секреторная диарея) [25, 27, 32, 43]. Диарея может развиваться также из-за стимуляции двигательной активности кишечника собственным антибактериальным препаратом (например, клавулановой кислотой) – гиперкинетическая диарея. В других случаях она возникает вследствие неполного всасывания некоторых антибиотиков из просвета кишечника (цефоперазон и цефиксим) – гиперосмолярная диарея.

Развернутая клиническая картина ААД обычно проявляется в период с 4-го по 10-й день после начала приема антибиотиков. Ранними симптомами являются: чувство

абдоминального дискомфорта или боли, возможны тенезмы, вздутие живота. Частый водянистый стул – основной признак ААД. В случае легкого течения она протекает без повреждения слизистой оболочки кишечника и видимого воспаления при эндоскопическом исследовании (*рис.*). Достаточно характерны водянистая диарея с частотой стула до 10 раз в сутки, умеренная боль в животе, отсутствие лихорадки, лейкоцитоза, мальабсорбции. Отмена антибиотика приводит к прекращению диареи через 3–4 дня. При ААД среднетяжелого течения: частота стула 10–15 раз в сутки, наблюдаются боль в животе, лихорадка до 38 °С, умеренная дегидратация, лейкоцитоз в общем анализе крови [26, 31, 42]. При легкой и средней степени тяжести болезни специального лечения, как правило, не требуется,

Рисунок. Клинические формы ААД



достаточно прекратить применение антибиотиков и симптомы купируются сами по себе в течение нескольких дней.

Профилактика и лечение ААД в настоящее время включают прекращение антибиотикотерапии, если это возможно, или замену антибиотика менее «агрессивным» по отношению к кишечной микрофлоре. Важнейшим элементом терапии является назначение препаратов, содержащих пробиотики, живые микроорганизмы, положительно влияющие на состав кишечной микрофлоры. Третьим компонентом терапии могут быть энтеросорбенты.

В настоящее время большое внимание уделяется изучению эффективности различных препаратов класса пробиотиков, в состав которых входят представители основной микрофлоры кишечника.

Данные различных публикаций несколько варьируют, однако большая часть разнообразных исследований указывает, что наиболее высоким лечебно-профилактическим потенциалом обладают определенные виды лактобацилл, бифидобактерий, энтерококков, а также лечебные дрожжи – сахаромикеты.

В проведенных зарубежных исследованиях отмечается высокий уровень безопасности данных комплексных пробиотиков [44–46].

Поскольку в качестве пробиотиков используют множество различных видов микробов, необходимо точное выяснение безопасности каждого конкретного штамма, а также безопасной дозы и длительности его применения, возможности передачи генов устойчивости к антибиотикам другим членам микробного сообщества макроорганизма, генетической стабильности пробиотика и ее продолжительности. Необходимо учитывать иммунологические эффекты данных препаратов, особенно у детей, у которых иммунная система еще находится в стадии формирования [47].

Пробиотики могут использоваться при ААД в виде пищевых пробиотических продуктов (в первую очередь кисломолочных), лекарственных препаратов или биологически активных добавок. Пробиотики могут представлять собой монокультуру живых микроорганизмов (бифидумбактерин, лактобактерин и др.), комплекс живых микроорганизмов разных видов – симбиотиков, а также содержать помимо бактерий вещества, стимулирующие их колонизирующую способность и размножение [48].

На сегодняшний день *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12 является наиболее изученным и доказавшим свою эффективность и безопасность (статус GRAS) пробиотическим штаммом из бифидобактерий. Он одобрен к применению Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA), а также Датским агентством медицинских препаратов как натуральный продукт [49].

Результаты многочисленных исследований, проведенных с использованием штамма *Bifidobacterium animalis subsp. lactis*, продемонстрировали его безопасность, хорошую переносимость и клиническую эффективность у детей с периода новорожденности. Хорошая способность к адгезии к слизистой оболочке кишечника определяет высокий колонизационный потенциал штамма *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12). Этот штамм устойчив к дей-

ствию агрессивных сред организма человека – соляной кислоты и желчи за счет синтеза pH-зависимой АТФ-азы, регулирующей кислотно-основной баланс внутри бактерии [50], и наличия гидролазы солей желчных кислот, позволяющей бактерии сохранять активность в присутствии желчи [51]. В ходе многочисленных исследований было подтверждено, что на фоне применения *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12) в кишечнике младенцев увеличивается количество бифидобактерий. Наряду с положительными сдвигами в составе микробиоценоза, штамм способствует снижению pH кала и повышению содержания короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК). Это указывает на то, что *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12) не только сохраняет свою жизнеспособность при прохождении верхних отделов желудочно-кишечного тракта, но и принимает активное участие в процессах метаболизма [52].

Кроме того, при использовании *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12) у младенцев и детей раннего возраста были отмечены благоприятные клинические эффекты, связанные с активацией местного иммунитета ЖКТ [53].

Выраженный положительный эффект *Bifidobacterium lactis* был подтвержден в отношении снижения частоты возникновения и продолжительности инфекционной и ААД у младенцев и детей раннего возраста [54].

Одним из современных пробиотических препаратов, каждая капсула которого содержит комбинацию лиофилизированных бактерий *L. acidophilus* (LA-5) и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12), которые потенцируют действие друг друга и значительно повышают колонизационную резистентность, является Линекс® Форте

Линекс® Форте может быть назначен как с целью защиты микрофлоры кишечника от негативного влияния антибиотиков и профилактики ААД, так и для коррекции микробиоценоза и лечения ААД. Микробные компоненты Линекс® Форте не только оказывают эубиотическое действие, но и выполняют все функции нормальной кишечной микрофлоры: участвуют в синтезе витаминов B1, B2, B3, B6, B12, H (биотина); PP, фолиевой кислоты, витаминов K и E, аскорбиновой кислоты. Снижая pH кишечного содержимого, они создают благоприятные условия для всасывания железа, кальция, витамина D.

Для профилактики ААД прием препарата нужно начинать с первого дня приема антибиотиков по 1 капсуле 1 раз в день независимо от возраста пациента. Для лечения ААД препарат назначают в следующих дозах: детям с рождения до 2 лет – по 1 капсуле 1 раз в день, детям от 2 до 12 лет – по 1 капсуле 1–2 раза в день, детям старше 12 лет и взрослым – по 1 капсуле 2–3 раза в день в зависимости от выраженности симптомов.

Линекс для детей® капли содержит высокую концентрацию *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12) в суточной дозе 1×10^9 КОЕ. Данная форма наиболее удобна для детей с рождения, учитывая малый объем для приема и жидкую форму. Также стоит отметить, что в его состав не входят лактоза, пальмовое масло, глютен. Бактерии, входящие в состав, проходят лиофилизацию, благодаря чему препарат надежно сохраняет свои полезные свойства и не требует хранения в холодильнике

даже после вскрытия флакона. Линекс для детей® капли удобен в применении: 6 капель 1 раз в день.

Важно отметить, что штаммы бактерий, входящие в состав и Линекс® Форте, и Линекс для детей® капли, идентифицированы по фенотипу и генотипу, другими словами, имеют свой «паспорт» штамма, что говорит в пользу их высокого качества и возможности обеспечения заявленного эффекта.

ААД – сложная проблема как для врача, так и для пациента. Поэтому для профилактики ААД особенно важно

проведение четкого и взвешенного выбора антибактериальных препаратов, назначение их по строгим показаниям с учетом всех факторов риска конкретно у каждого пациента. При ведении данных пациентов врачам-педиатрам следует учесть, что применение антибиотиков приводит к выраженным глубоким нарушениям микрофлоры кишечника у детей, что требует использования пробиотических препаратов с изученным штаммовым составом в достаточной терапевтической дозе продолжительным (до 2–3 нед. после окончания терапии) курсом.



ЛИТЕРАТУРА

1. Навашин С.М. Введение. *РМЖ*, 1997, 5(21): 1364.
2. Shulpekova Yu.O. Antibiotic-associated diarrhea. *Rus med zhurn*, 2007, 15(6): 1-6.
3. Бельмер С.В. Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника. *РМЖ*, 2004, 12: 3: 148-151.
4. McFarland LV. Diarrhea acquired in the hospital. *Gastroenterol Clin North Am*, 1993, 22: 563-77.
5. Осадчук М.А., Свистунов А.А. Антибиотикоассоциированная диарея в клинической практике. *Вопросы современной педиатрии*, 2014, 13(1): 102-108.
6. Mitchell DK, Van R, Mason EH et al. Prospective study of toxigenic *Clostridium difficile* in children given amoxicillin/clavulanate for otitis media. *Pediatr Infect Dis J*, 1996, 15(6): 514-9.
7. Vanderhoof JA, Whitney DB, Antonson DL et al. *Lactobacillus GG* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr*, 1999, 135(5): 564-8.
8. Arvola T, Laiho K, Torkkeli S et al. Prophylactic *Lactobacillus GG* reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study. *Pediatrics*, 1999, 104(5): e64.
9. Jirapinyo P, Densupsoontorn N, Thamonsiri N, Wongarn R. Prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants by probiotics. *J Med Assoc Thai*, 2002, 85(Suppl. 2): S739-42.
10. Turke D, Bernet JP, Marx J et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2003, 37: 22-6.
11. Sekhi H, Shiohara M, Matsumura T et al. Prevention of antibiotic-associated diarrhea in children by *Clostridium butyricum* MIYAIRI. *Pediatr Int*, 2003, 45: 86-90.
12. Kotowska M, Albrecht P, Szajewska H. *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a randomized double-blind placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 21: 583-90.
13. Damrongmanee A, Ukrapol N. Incidence of antibiotic-associated diarrhea in a pediatric ambulatory care setting. *J Med Assoc Thai*, 2007, 90: 513-17.
14. Ruszczynski M, Radzikowski A, Szajewska H. Clinical trial: effectiveness of *Lactobacillus rhamnosus* (strains E/N, Oxy and Pen) in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 28: 154-61.
15. Alam S, Mushtaq M. Antibiotic associated diarrhea in children. *Indian J Pediatr*, 2009, 46(6): 491-6.
16. Болезни кишечника у детей. Под общ. ред. А.М. Запруднова. М.: Анахарсис, 2009: 280.
17. Детская гастроэнтерология: руководство для врачей. Под ред. Н.П. Шабалова. М.: МЕДпресс-информ, 2011: 736.
18. Аряев Н.Л., Кожевни Р.В. Эффективность и безопасность препарата Лактовит Форте для профилактики и лечения антибиотикоассоциированной диареи у новорожденных детей. *Новости медицины и фармации*, 2011, 13-14.
19. Turck D, Bernet J-P, Marx J et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2003, 37(1): 22-6.
20. Wiström J, Norrby SR, Myhre EB et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother*, 2001, 47(1): 43-50.
21. Иванько О.Г. Клинические аспекты антибиотикоассоциированной диареи у детей. *Современная педиатрия*, 2014, 2(58): 101-106.
22. Hookman P, Barkin JS. *Clostridium difficile* associated infection, diarrhea and colitis. *World J Gastroenterol*, 2009, 15: 1554-1580.
23. Малов В.А. Антибиотикоассоциированные диареи. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2002, 4(1): 12-6.
24. Малов В.А., Пак С.Г., Несвицкий Ю.В., Кондратьева Т.В. Диагностика антибиотикоассоциированных колитов, обусловленных *Clostridium difficile*. Материалы VI Российско-итальянской научной конференции «Инфекционные болезни: диагностика, лечение, профилактика». 2000, Санкт-Петербург, Россия. С. 156.
25. Дуда А.К., Окружных Н.В. Антибиотикоассоциированные диареи и псевдомембранный колит: диагностика и рациональная терапия. *Семейная медицина*, 2012, 5: 116-22.
26. Лузина Е.В. Антибиотикоассоциированная диарея. *Сибирский медицинский журнал*, 2009, 2: 122-4.
27. Шулпекова Ю.О. Антибиотикоассоциированная диарея. *РМЖ*, 2007, 15(6): 1-6.
28. Воробьев Г.И., Жученко А.П., Бирюков О.М., Пикунов Д.Ю. Псевдомембранный колит с вовлечением червеобразного отростка и тонкой кишки, осложнившийся токсической дилатацией (Клиническое наблюдение). *Коллопроктология*, 2010, 2(32): 50-4.
29. Петрук М.Н., Нешитов С.П. Псевдомембранный колит. *Хирургия*, 2009, 4: 55-60.
30. Polage CR, Chin DL, Leslie JL, Tang J, Cohen SH, Solnick JV. Outcomes in patients tested for *Clostridium difficile* toxins. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2012, 74: 36973.
31. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н. Послеоперационные инфекционные осложнения: Практическое руководство. М.: Практическая медицина, 2013. 422 с.
32. Пикунов Д.Ю., Рыбаков Е.Г., Головенко О.В. Псевдомембранный колит. *Коллопроктология*, 2010, 2(32): 55-60.
33. Секачева М.И. Антибиотикоассоциированная диарея. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*, 2007, 2: 39-42.
34. Owens RC, Donskey CJ, Gaynes RP, Loo VG, Muto CA. Antimicrobial-associated risk factors for *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(Suppl. 1): 19-31.
35. Малов В.А., Пак С.Г., Беликов Д.В. Псевдомембранный колит. *Лечащий врач*, 1999, 2-3.
36. Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность. САНПИН 2.1.3.2630-10. Утверждены Постановлением Главного санитарного врача РФ от 18 мая 2010 г. №58.
37. Jump RL, Pultz MJ, Donskey CJ. Vegetative *Clostridium difficile* survives in room air on moist surfaces and in gastric contents with reduced acidity: a potential mechanism to explain the association between proton pump inhibitors and *C. difficile*-associated diarrhea? *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51: 2883-7.
38. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А. Антибиотикоассоциированная диарея, подходы к диагностике и лечению. *Фарматека*, 2007, 13: 89-93.
39. Меньшиков В.В. Методики клинических лабораторных исследований: Справочное пособие. 2009, Т. 3: 64-82.
40. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 2. М., 1998. 704 с.
41. Воробьев А.А., Быков А.С. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии. М.: Медицинское информационное агентство, 2003. 236 с.
42. George WL. Antimicrobial agent-associated colitis and diarrhea: historical background and clinical aspects. *Rev Infect Dis*, 1984, 6(Suppl. 1): 208-13.
43. Hogenauer C, Hammer HF, Krejs GJ, Reisinger EC. Mechanism and management of antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*, 1998, 27: 702-10.
44. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 2006, 101(4): 812-822.
45. D'Souza A, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt C. Probiotics in prevention of antibiotic-associated diarrhea: meta-analysis. *BMJ*, 2002, 324(8): 1361.
46. Johnston BC, Supina AL, Ospina M et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, 2: CD004827.
47. Sanders ME, Akkermans LMA, Haller D et al. Safety assessment of probiotics for human use. *Gut Microbes*, 2010, 1(3): 164-185.
48. Ahuja MC, Khamar B. Antibiotic associated diarrhoea: a controlled study comparing plain antibiotic with those containing protected lactobacilli. *J. Indian. Med. Assoc.*, 2002, 100: 334-335.
49. Корниенко Е.А., Мазанкова Л.Н., Горелов А.В., Ших Е.В., Намазова-Баранова Л.С., Беляева И.А. Применение пробиотиков в педиатрии: анализ лечебного и профилактического действия с позиций доказательной медицины. *Лечащий врач*, 2015, 9.
50. Matsumoto M, Ohishi H, Benno Y. H⁺-ATPase activity in *Bifidobacterium* with special reference to acid tolerance. *Int J Food Microbiol*, 2004 May 15, 93(1): 109-13.
51. Garrigues C, Stuer-Lauridsen B, Johansen E. Characterisation of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 and other probiotic bacteria using genomics, transcriptomics and proteomics. *Aust. J. Dairy Technol.*, 2005, 60: 84-92.
52. Langhendries JP, Detry J, Van Hees J et al. Effect of a fermented infant formula containing viable *bifidobacteria* on the fecal flora composition and pH of healthy full-term infants. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 1995, 21(2): 177-181.
53. Holscher HD, Czerkies LA, Cekola P et al. *Bifidobacterium lactis* Bb12 enhances intestinal antibody response in formula-fed infants: a randomized, double-blind, controlled trial. *J. Parenter. Enteral. Nutr.*, 2012, 36(1 Suppl): 106S-117S.
54. Chouraqui JP, Van Egroo LD, Fichot MC. Acidified milk formula supplemented with *bifidobacterium lactis*: impact on infant diarrhea in residential care settings. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2004, 38(5): 288-292.

ВСЕГО 1 РАЗ В ДЕНЬ

1 РАЗ В ДЕНЬ 6 КАПЕЛЬ

УДОБСТВО ХРАНЕНИЯ

НЕ ТРЕБУЕТ ХРАНЕНИЯ
В ХОЛОДИЛЬНИКЕ

ВВ-12

ХОРОШО ИЗУЧЕННЫЕ
БИФИДОБАКТЕРИИ¹,
КОТОРЫЕ ХАРАКТЕРИЗУЮТСЯ
ВЫСОКОЙ СТЕПЕНЬЮ БЕЗОПАСНОСТИ²

НЕ СОДЕРЖИТ ПАЛЬМОВОГО МАСЛА, ЛАКТОЗЫ

0+



РЕКЛАМА

ЗАО «САНДОЗ», 125315, МОСКВА,
ЛЕНИНГРАДСКИЙ ПРОСПЕКТ, Д. 72, КОРП. 3,
ТЕЛ.: +7 (495) 660 7509; WWW.SANDOZ.RU

RU.77.99.11.003.E.000701.02.16

1. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Микробиоценоз кишечника у детей: современные представления. Consilium medicum Педиатрия 2013, №2, с.74-79.
2. Имеет статус GRAS (Generally Regarded As Safe – общепризнан как безопасный) в Управлении по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов – FDA (GRAS Notice No. GRN 000049, 2002).
ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Линекс для детей® капли. СОСТАВ: содержание в суточной порции (6 капль или 0,25 г) – лиофилизированные бактерии Bifidobacterium animalis subsp. lactis (BB-12) – 1×10^9 КОЕ. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Рекомендуется в качестве БАД к пище для детей с рождения – источника пробиотических микроорганизмов бифидобактерий (Bifidobacterium animalis subsp. lactis (BB-12)). СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ: детям с рождения по 6 капль в сутки во время еды. Капли можно добавлять в молоко, молочные или другие негорячие напитки. Перед употреблением хорошо встряхнуть. Не следует превышать рекомендуемую суточную дозу. При одновременном назначении с антибиотиками принимать не ранее, чем через 3 часа после применения антибиотиков. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Индивидуальная непереносимость компонентов БАД. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: продолжительность приема 28 дней. Возможен повторный прием в течение года. После вскрытия флакон хранить не более 28 дней.

RU1610534728

SANDOZ A Novartis Division

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

РАЦИОНАЛЬНЫЙ ВЫБОР АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

ПРИ ОСТРОМ СРЕДНЕМ ОТИТЕ У ДЕТЕЙ

В статье рассматриваются вопросы распространенности и частоты заболевания острого среднего отита (ОСО) в детском возрасте, причины возникновения заболевания, особенности терапии, эмпирический подход к назначению антибактериального лечения, выбор антибактериального препарата.

Ключевые слова: острый средний отит, дети, антибактериальная терапия, цеффиксим.

N.E. BOIKOVA, PhD in Medicine, T.I. GARASCHENKO, MD, Prof.
 Scientific-Clinical Center of Otorhinolaryngology, FMBA of Russia, Moscow
 RATIONAL CHOICE OF ANTIBIOTIC THERAPY IN ACUTE OTITIS MEDIA IN CHILDREN

The article examines the prevalence and incidence of acute otitis media (AOM) in children, the causes of the disease, the specific therapies, empirical approach to the prescription of antibacterial drugs, and the choice of antibiotics.

Keywords: acute otitis media, children, antibiotic therapy, cefixime.

По данным ВОЗ, на долю ОРВИ, включая грипп, приходится около 90% случаев всех инфекционных заболеваний, а осложнения ОРВИ (средний отит, синусит и др.) наблюдаются у 4,5 млн человек в год [1].

Несмотря на снижение количества визитов к врачам по поводу острого среднего отита (ОСО) в США с 25 млн до 16 млн в период с 1990 г. по 2000 г., число назначений антибактериальных препаратов (АБП) снизилось лишь с 809 до 802 на 1 000 заболевших соответственно [2, 3].

На первом году жизни 48–60% детей переносят ОСО однократно, 44–48% – два раза, у 7,8–17,3% на первом году жизни можно отметить более трех эпизодов заболевания. К 7-летнему возрасту хотя бы один случай отита отмечен у 95% детей [4].

Зарубежные данные указывают на то, что к 3–5 годам 84–93% детей переносят отит хотя бы однократно, однако отечественные оториноларингологи отмечают только 20% детей, перенесших к 3–5 годам ОСО, в 7,3% случаев это перфоративные формы с отореей. Все отиты, переносимые за всю жизнь, у 71–75% – это отиты до 3-летнего возраста [5].

Факторами риска, способствующими возникновению ОСО у детей, является возраст младше 2 лет, длительное пребывание в стационарах детей первых 2 лет жизни (реанимационные отделения для детей старшего возраста), частые детские инфекции, нарушение питания (искусственное вскармливание), аллергия (экссудативный диатез), недостаточность иммунитета, патология бронхолегочной системы, посещение детских коллективов (резистентность штаммов – *S. pneumoniae*).

Определенную роль в развитии ОСО также играет неспособность ребенка самостоятельно опорожнять нос от накопившейся слизи и наличие аденоидных вегетаций.

ОСО может также осложнять течение таких детских инфекций, как корь, скарлатина, краснуха, коклюш, дифтерия, тиф и туберкулез [6].

Высокая заболеваемость отитами у детей раннего возраста во многом обусловлена возрастными анатомо-физиологическими особенностями строения среднего уха. Слуховая труба у них в 2 раза короче и шире, чем у взрослых, расположена более горизонтально, не имеет изгибов, устье ее зияет, глоточное отверстие находится на уровне твердого неба, в связи с чем возможно свободное попадание слизи из полости носа и носоглотки, а также пищевых масс при срыгивании и рвоте. В полостях среднего уха у детей находится еще остаточная миксоидная ткань; глоточная миндалина у них больших размеров, склонна к рецидивирующим воспалительным процессам и нередко прикрывает устья евстахиевых труб.

Цилиндрический эпителий слуховой трубы еще недостаточно развит, при воспалительном процессе быстрее нарушаются его функции, что в сочетании с развитием аденоидных вегетаций способствует застою секрета в барабанной полости на фоне слабой эвакуаторной способности. Незрелый иммунитет у детей раннего возраста может приводить к реактивному и часто осложненному течению ОСО (риск развития внутричерепных осложнений вследствие незаращения каменисто-чешуйчатой щели височной кости, через которую инфекция может проникать в полость черепа, поражая мозговые структуры) [7].

Чаще ОСО развивается на фоне острого респираторного заболевания. Считается, что у каждого четвертого ребенка, пораженного вирусной инфекцией, при более тщательном осмотре выявляют отит с быстрым присоединением бактериальной инфекции [2]. Обычно микроорганизмы проникают в среднее ухо тубарным путем, т. е. через слуховую трубу.

Диагностика ОСО базируется на следующих критериях:

- 1) анамнестические данные об остром, внезапном появлении симптомов заболевания;
- 2) наличие изменений барабанной перепонки, выявленных при отоскопии: выбухание барабанной перепонки, ограничение или отсутствие ее подвижности при пневматической отоскопии, наличие уровня жидкости в барабанной полости, оторея;
- 3) наличие общих симптомов воспаления среднего уха: оталгия, общая температурная реакция, изменения в общем анализе крови воспалительного характера.

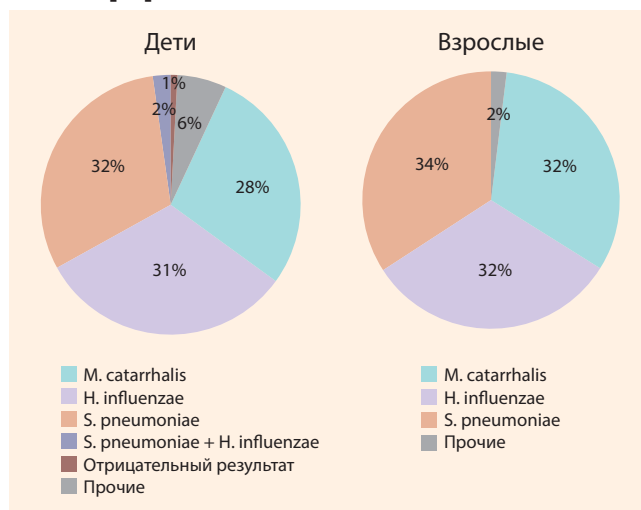
Основная жалоба при ОСО – боль в ухе, сопровождающаяся снижением слуха. Однако у маленьких, особенно у грудных детей, болезненность может имитировать испуг, плач, поэтому пальпацию козелка необходимо проводить осторожно, теплыми руками.

Для оценки состояния барабанной перепонки и определения наличия жидкости в среднем ухе золотым стандартом является отоскопия, которая позволяет определить цвет перепонки, ее положение (втянута, выбухает) (табл. 1). Определение подвижности барабанной перепонки и обнаружение жидкости в среднем ухе улучшается при использовании пневматической отоскопии, являющейся в странах Европы обязательным методом диагностики заболевания [4].

Зарубежные данные указывают на то, что к 3–5 годам 84–93% детей переносят отит хотя бы однократно, однако отечественные оториноларингологи отмечают только 20% детей, перенесших к 3–5 годам ОСО, в 7,3% случаев это перфоративные формы с отореей

Этиология ОСО у детей во многом зависит от возраста ребенка. В 20% случаев ОСО является бактериальным осложнением ОРВИ. Полость среднего уха (барабанная полость) расположена внутри височной кости, она отделена от наружного слухового прохода барабанной перепонкой и соединена с носовыми ходами евстахиевой трубой. В норме барабанная полость практически стерильна. Исследование экссудата из полостей среднего уха у новорожденного показало значимость грамотрицательной флоры в развитии заболевания – энтерококков в сочетании с бактериями семейства кишечных (*Enterococcus* spp., *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*), выделяемыми у половины больных [8]. Бактериальными возбудителями

Рисунок. Возбудители острого среднего отита у взрослых и детей [11]



ОСО у детей первых трех лет преимущественно являются стрептококки, чаще *S. pneumoniae* – до 55 %, и в меньшей степени стафилококки [9,10].

По данным многолетних наблюдений зарубежных исследователей, ведущими бактериальными возбудителями острого отита являются *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* и *Haemophilus influenzae*, определенную роль также играет *Streptococcus pyogenes* (рис. 1). Практически единственным источником инфицирования барабанной полости служат микроорганизмы, колонизирующие носоглотку. Перечисленные выше патогены отличаются повышенной вирулентностью по сравнению с другими микроорганизмами из состава микрофлоры носоглотки и гораздо чаще встречаются у детей, с чем и связана более высокая частота ОСО в этой возрастной группе [4, 10].

Лечение ОСО у детей должно быть комплексным и включать адекватные терапевтические мероприятия, которые можно разделить на местные и общие. Обязательным является лечение сопутствующего ринита или риносинусита. Препараты, вводимые в слуховой проход, должны быть комбинированными и обладать противовоспалительным действием, противобактериальным и противогрибковым, антиаллергическим и обезболивающим эффектами.

Среди вопросов, остающихся дискуссионными в лечении ОСО у детей, главным является назначение антибак-

Таблица 1. Эффективность методов диагностики ОСО

Методы	Чувствительность, %	Специфичность, %	Положительная прогностическая значимость, %	Отрицательная прогностическая значимость, %
Пневматическая отоскопия	88–99	56–90	78–96	79–97
Тимпанометрия	54–96	73–93	58–99	54–96
Акустическая рефлектометрия	25–95	25–94	57–96	14–91

Таблица 2. Американские рекомендации по терапии неосложненного острого среднего отита у детей

Возраст	ОСО* с отореей	Односторонний или двусторонний ОСО с выраженными симптомами**	Двусторонний ОСО без отореи	Односторонний ОСО без отореи
6 мес. – 2 года	Антибиотики	Антибиотики	Антибиотики	АБ или дополнительное наблюдение
≥ 2 лет	Антибиотики	Антибиотики	АБ или дополнительное наблюдение	АБ или дополнительное наблюдение

* Дети с документированным ОСО с высокой вероятностью диагноза

** Ребенок с признаками интоксикации, сохраняющейся болью в ухе в течение 48 ч, температурой ≥39 °С в течение предшествующих 48 ч

териальной терапии. Противники данного подхода основываются на преобладании вирусной этиологии заболевания и отсутствии показаний к назначению антимикробной терапии у большинства детей с ОСО; кроме того, частота побочных эффектов при данном методе лечения заболевания увеличивается почти в 2 раза [12]. Примерно у 20% пациентов с пневмококковым и у 50% с гемофильным ОСО наблюдается положительная клиническая динамика и эрадикация возбудителя из среднего уха без применения антибиотиков.

Большинство клиницистов указывают на необходимость назначения антибиотиков сразу же с момента установления диагноза – отмечается увеличение частоты гнойных осложнений, обычно острого мастоидита, при отсутствии антибиотикотерапии ОСО

С другой стороны, большинство клиницистов указывают на необходимость назначения антибиотиков сразу же с момента установления диагноза – отмечается увеличение частоты гнойных осложнений, обычно острого мастоидита, при отсутствии антибиотикотерапии ОСО. Сторонники данного подхода считают, что чем раньше будут назначены антибиотики, тем быстрее удастся купировать клинические симптомы заболевания и экссудат среднего уха станет стерильным [17]. В руководстве по диагностике и лечению ОСО указано: дети до 2 лет являются группой риска по развитию осложнений, что требует от врача не прибегать к наблюдательной тактике при подтвержденном диагнозе острого среднего отита (катарального или гнойного). Выжидательная тактика при остром среднем отите не оправдана у детей до 2-летнего возраста [14], так как в 35% случаев в течение 6 месяцев после перенесенного ОСО у пациентов, не получивших антибактериальную терапию, наблюдаются рецидивы среднего отита с перфорацией вследствие того, что в 70% случаев воспаление среднего уха связано с бактериальной инфекцией (гиперемия и выбухание барабанной перепонки – характерные признаки бактериального ОСО), а также в связи с длительной дисфункцией воспаленной евстахиевой трубы – у детей младше 2 лет ее малый калибр и горизонтальное расположение обуславливают снижение

физиологических механизмов очистки, вентиляции и защиты среднего уха.

Анализ, проведенный некоторыми исследователями, свидетельствует, что раннее применение антибиотиков оказывает только благоприятное влияние на течение острого воспалительного заболевания среднего уха у детей: вероятность развития контралатерального отита и перфорации барабанной перепонки уменьшается на 43% [15]. Особая настороженность должна быть проявлена в отношении часто болеющих детей.

При среднетяжелом и тяжелом течении заболевания антибиотики применяют почти всегда. У детей старше 2 лет при отсутствии выраженных симптомов интоксикации, болевого синдрома, температуры тела выше 38 °С в течение суток можно ограничиться только симптоматической терапией. Однако при отсутствии положительной динамики симптомов заболевания в течение 24 ч необходимо начинать антибактериальную терапию. Этим больным, а также во всех случаях выраженного болевого синдрома и при фебрильной лихорадке продолжительностью более 24–48 ч, желательно назначение системной антибактериальной терапии.

По протоколу Американской академии педиатрии и Американской академии семейного врача по ведению острого среднего отита, критерием для назначения антибактериальной терапии детям с ОСО является возраст детей [4] (табл. 2):

■ дети первого полугодия жизни – антибактериальный препарат при отите назначается даже в том случае, если диагноз сомнителен;

■ 6 мес. – 2 года – антибиотик назначается всем детям, у которых диагноз очевиден, а в случае сомнительного диагноза антибактериальная терапия используется при тяжелом течении, в остальных ситуациях (легкое и среднетяжелое течение при сомнительном диагнозе) показано наблюдение в течение 48–72 ч;

■ 2 года и старше – сомнительный диагноз допускает наблюдение в течение 48–72 ч, при очевидном диагнозе острого среднего отита антибиотик однозначно показан при тяжелой форме, а при легкой и среднетяжелой возможна выжидательная тактика и наблюдение в течение 48–72 ч.

Эмпирический выбор антибиотика должен учитывать спектр типичных возбудителей ОСО и их чувствительность к антибиотикам.

Выбор антимикробного препарата должен основываться на следующих положениях:

1. Учет данных о резистентности основных возбудителей, характерных для страны написания рекомендаций.
2. Необходимость подразделения пациентов по степени тяжести и обязанности учета факта предшествующей (4–6 нед. у взрослых и 3 мес. – у детей) антибактериальной терапии как факта риска инфекций, вызванных резистентными возбудителями [16].

Вопросы при выборе антибиотика согласно стандарту

- стартовый антибиотик,
- доза антибиотика,
- форма,
- безопасность,
- комплаентность,
- вероятность соблюдения рекомендованной длительности терапии.

Путь введения антибиотика при отитах и длительность антибактериальной терапии

При легком и среднетяжелом течении:

- только перорально,
- в течение 5–7 дней.

У детей до 5 лет единственно возможными формами применения являются оральные жидкорастворимые формы антибиотиков (грануляты, сиропы, суспензии).

Эмпирическая антибиотикотерапия острого среднего отита должна быть адекватной (включать спектр основ-

ных возбудителей) и приводить к полной ликвидации (эрадикации) возбудителя.

Требования к антибиотикам для лечения заболеваний ЛОР-органов

- антибиотик должен быть пригодным для эмпирической терапии;
- активность в отношении ключевых возбудителей – *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, «атипичных» бактерий; для ряда пациентов + *S. aureus* и энтеробактерии, в том числе резистентных штаммов;
- способность к проникновению через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в случае осложнений;
- оптимальные для подавления возбудителей и профилактики развития резистентности концентрации в очаге инфекции;
- хороший профиль безопасности и удобство применения;
- клиническая и бактериологическая эффективность при инфекциях ЛОР-органов и их возможных осложнениях, доказанная в контролируемых клинических исследованиях;
- высокая биодоступность при приеме внутрь (амбулаторные пациенты);
- возможность использования для периоперационного введения (для стационарных больных);
- оптимальное соотношение стоимость/эффективность.

Среди антибактериальных препаратов, применяющихся для лечения ОСО у детей, всем рассмотренным

ПАНЦЕФ® цефиксим

- Цефалоспорин третьего поколения
- Применяется у детей с 6 месяцев
- Возможность применения при беременности
- Пероральный прием 1 раз в сутки



реклама
РУ № ЛСР – 009444/09, РУ № ЛСР – 001308/09

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

требованиям удовлетворяет цефиксим – цефалоспорин III поколения с широким спектром действия против различных возбудителей. Выпускается в виде таблеток по 400 мг для взрослых и детей старше 12 лет с массой тела более 50 кг или гранул для приготовления суспензии 100 мг/5 мл для детей в возрасте от 6 мес до 12 лет с массой тела менее 50 кг. Как в лабораторных исследованиях, так и в условиях клинической практики цефиксим активен в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и др.

Эмпирический подход к назначению системной антибактериальной терапии при остром среднем отите у детей базируется на данных отоскопии, знании эпидемиологической обстановки, анамнестических данных и целесообразности

Антибактериальная активность цефалоспоринов обусловлена торможением синтеза пептидогликана – структурной основы микробной стенки.

Препарат Панцеф (цефиксим) – цефалоспориновый пероральный антибиотик третьего поколения. Он обладает широким спектром действия, высокой биодоступностью, минимальными побочными эффектами, удобен в применении. Механизм действия обусловлен угнетением синтеза клеточной мембраны возбудителя, устойчив к бета-лактамазам как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов [17].

Панцеф (цефиксим) относится к синтетическим антибиотикам, имеет усовершенствованное молекулярное строение. Благодаря этому побочные эффекты от форм для перорального применения (таблетки, гранулы) практически отсутствуют. Что особенно важно для детского возраста, препарат практически не влияет на работу

кишечника (не возникает дисбактериоз и запор). Всасывание препарата после приема внутрь происходит вне зависимости от употребления пищи. Максимальные концентрации в плазме крови достигаются через 2–6 ч. Высокие концентрации цефиксима длительно сохраняются в крови, желчи, моче. Продолжительный период полувыведения дает возможность применять этот антибиотик 1 или 2 раза в сутки. Препарат выводится преимущественно почками в неизмененном виде.

Гранулы разводят кипяченой или питьевой водой непосредственно перед первым применением. Готовая суспензия имеет приятный вкус и консистенцию, а также апельсиновый запах, что значительно облегчает прием назначенного препарата детьми, не требует хранения в холодильнике, приготовленная суспензия пригодна к употреблению 14 дней. Возраст назначения препарата Панцеф (цефиксим) – от 6 мес. Побочные реакции минимальны – в редких случаях может появиться крапивница или слабовыраженный кожный зуд. Также необходимо отметить еще одно преимущество препарата Панцеф (цефиксим) – сочетание высокого качества и доступной цены.

Острый средний отит является одним из показаний для клинического применения пероральных цефалоспоринов третьего поколения.

Таким образом, эмпирический подход к назначению системной антибактериальной терапии при остром среднем отите у детей базируется на данных отоскопии, знании эпидемиологической обстановки, анамнестических данных и целесообразности. Бактерицидное действие, адекватные фармакокинетические показатели, удобство и простота дозирования, возможности сочетания с другими антибактериальными средствами делают препарат Панцеф (цефиксим) оптимальным эффективным и безопасным для назначения в лечении острого среднего отита у детей при наличии показаний для проведения антибактериальной терапии.



ЛИТЕРАТУРА

1. Бюллетень Всемирной организации здравоохранения. 2012. 90: 635.
2. Cherry DK, Woodwell DA. National ambulatory medical care survey: 2000 Summary. *Adv Data*, 2002, 328: 1-324.
3. McCaig LF, Besser RE, Hughes JM. Trends in antimicrobial prescribing rates for children and adolescents. *JAMA*, 2002, 287: 3096-102.
4. Leberthal AS et al. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*, 2013, 131: 964.
5. Крючко ТА, Шпехт ТВ, Ткаченко ОЯ. Острый средний отит у детей: современный взгляд на проблему. *Здоровье ребенка*, 2010, 2: 23-26.
6. Гаращенко Т.И., Левитский М.В., Бойкова Н.Э., Ежова В.В., Чекунов Н.В., Кострюкова Е.С. Возможности безопасной антибиотикотерапии при острых средних отитах у детей. *Детская оториноларингология*, 2014, 1: 67-75.
7. Юлиш Е.И., Чернышева О.Е., Кривущев Б.И., Глинская Е.В. Рациональная антибактериальная терапия – условие эффективности лечения острого среднего отита у детей раннего возраста. *Здоровье ребенка*, 2013, 3(46): 72-75.
8. Самсыгина Г.А., Минасян В.С. Острый средний отит у детей: принципы диагностики и антибактериальной терапии. *Consilium medicum. Педиатрия*, 2007, 09(1).
9. Страчунский Л.С., Богомильский А.Н. Антибактериальная терапия острого среднего отита у детей. *Детский доктор*, 2000, 2: 32-33.
10. Turner D, Leibovitz E, Aran A et al. Acute otitis media in infants younger than two months of age: microbiology, clinical presentation and therapeutic approach. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2002, 21(7): 699-744.
11. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 40th edition, 2010.
12. Del Mar C, Glazic P, Haiem M. Are antibiotics indicated as initial treatment for children with acute otitis media? *BMJ*, 1997, 314: 1526-9.
13. Nelson Textbook of Pediatrics. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, 18th edition. Saunders, 2007.
14. Corbeel L. What is new in otitis media? *Eur. J. Pediatr.*, 2007, 166: 511-519.
15. Coker TR, Chan LS, Newberry SJ, Limbos MA, Suttrop MJ, Shekelle PG, et al. Diagnosis, Microbial Epidemiology, and Antibiotic Treatment of Acute Otitis Media in Children: A Systematic Review. *JAMA*, 2010 Nov 17, 304(19): 2161-2169.
16. Свистушкин В.М., Андреева И.В., Стецюк О.У. *KMAX*, 2012, 14(3): 176-190.
17. Крюков А.И., Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Шаграманян Г.Б., Смирнов И.В. Применение цефалоспоринов при остром риносинусите в амбулаторно-поликлинической практике. *Медицинский совет*, 2016, 06: 74-76.

Информационно-аналитические системы ГК «Ремедиум»

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

Клифар-Госзакупки



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

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

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



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ

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

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

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

МИОКАРДИТ У ДЕТЕЙ:

ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ

Миокардит, определенный Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), Международным обществом и Федерацией кардиологии как воспалительное заболевание сердечной мышцы, подтвержденное гистологическими, иммунологическими и иммуногистохимическими критериями, продолжает бросать вызов клиницистам в силу значительной гетерогенности клинических презентаций, определенных проблем в отношении диагностических и терапевтических возможностей [1, 2].

Ключевые слова: миокардит, диагностика, лечение, рекомендации ESC.

I. L. NIKITINA, M. D., T. L. VERSHININ

Almazov Federal North-Western Medical Research Centre of the Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg
MYOCARDITIS IN CHILDREN: PROBLEMS AND SOLUTIONS

Myocarditis defined by the World Health Organization (WHO), International Society and Federation of Cardiology as an inflammatory disease of the heart muscle confirmed by histological, immunological and immunohistochemical criteria continues to challenge clinicians due to the significant heterogeneity of clinical presentations, specific problems in relation to diagnostic and therapeutic options [1, 2].

Keywords: myocarditis, diagnosis, treatment, recommendations of the ESC.

В исследованиях, посвященных вопросам внезапной сердечной смерти (ВСС) у лиц молодого возраста, представлены данные о высокой вариабельности (от 2 до 42%) диагностики миокардита по данным аутопсий в данной группе [3, 4]. При этом среди лиц, считающихся определенно здоровыми, к которым в первую очередь могут быть отнесены юные спортсмены, по данным проведенных в США исследований, ВСС по причине миокардита составила 9% [5]. С другой стороны, морфологически подтвержденный миокардит являлся находкой у кардиологических пациентов, страдавших известными болезнями сердца, в основном кардиомиопатиями (КМП). Так, по данным разных авторов, распространенность миокардита у молодых взрослых с дилатационной КМП (ДКМП) составила от 9–16% [6, 7] и 46% – у детей с ДКМП [8]. Сопоставленными с вышеприведенными сведениями оказались результаты Australian Childhood Cardiomyopathy Study (1986–1997), которые свидетельствовали, что у 40% детей с разными вариантами КМП (дилатационной, гипертрофической (ГКМП), рестриктивной (РКМП), некомпактным миокардом левого желудочка (НМЛЖ), аритмогенной дисплазией правого желудочка (АДПЖ)) по результатам биопсии был также диагностирован миокардит [9]. Таким образом, обобщая результаты многочисленных наблюдений, следует отметить, что миокардит имеет большое разнообразие клинических симптомов: от жизнеугрожающих нарушений сердечной деятельности, требующих оказания неотложной помощи, до умеренных, не всегда специфичных нарушений толерантности к нагрузке и снижения физической активности, а также может протекать при отсутствии клинических симптомов с выявлением как диагностической находки дилатации и систоло-диастолической дисфункции миокарда при медицинском обследовании по поводу другой патологии. Миокардит может быть замаскиро-

ванным и, в свою очередь, маскировать заболевания сердечно-сосудистой системы невоспалительного генеза. При этом эндомикардиальная биопсия, признанная в настоящее время «золотым стандартом» диагностики миокардита, не является рутинным методом обследования и, соответственно, не может быть использована в качестве диагностического инструмента в каждодневной практике врачей-педиатров и детских кардиологов, в задачу которых входит решение вопросов как диагностики миокардита, так и выработки стратегии ведения каждого конкретного пациента, базирующейся на стратификации рисков клинического сценария и исхода. Учитывая сказанное, основная идея данной публикации включила обзор существующей в отношении миокардита доказательной базы в части диагностики, терапевтических возможностей и прогнозирования исходов, обозначение основных дискуссионных вопросов и нерешенных проблем, а также попытку на основании существующих национальных и международных рекомендаций и собственного опыта предложить наиболее практически реальные решения вопросов курации пациентов – детей и подростков, больных миокардитом.

Как было сказано выше, миокардит может быть определен как воспалительное заболевание сердечной мышцы, подтвержденное гистологическими, иммунологическими и иммуногистохимическими методами при условии исключения врожденных пороков сердца и аномалий коронарных артерий. Терминологически клиническими рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC Report, 2013) было введено также понятие «воспалительная кардиомиопатия», означающее критерияльно диагностированный миокардит с дилатационным фенотипом. При этом собственно ДКМП является более широким понятием, обозначая факт наличия дилатационного ремоделирования миокарда различного, а не только воспалительного генеза [10].

Этиология миокардита представлена большим разнообразием причинных факторов, включая вирусные, бактериальные, грибковые, паразитарные, иммунные, токсические и прочие триггеры, запускающие воспалительный процесс в миокарде (табл. 1). Наиболее частой причиной миокардита у детей является вирусная инфекция. При благоприятном течении репликация вируса в кардиомиоцитах, сопровождающаяся воспалением сердечной мышцы, продолжается около 2–6 недель и завершается полной элиминацией возбудителя с клиническим выздоровлением. Однако у части пациентов вирусный геном не покидает клетку, поддерживая иммунное воспаление, и причины самоподдерживающейся активации/реактивации с продолжением репликации вирусного генома остаются до конца неясными. Клинически в таком случае имеет место подострое течение миокардита (от 6 нед. до 3 мес.), которое в случае продолжительности более 3 мес. свидетельствует об исходе в хронический миокардит. Таким образом, возможны 3 патогенетических варианта миокардита: вирусный, когда имеется подтверждение наличия генома возбудителя в кардиомиоците; аутоиммунный, когда исключено наличие внутриклеточного возбудителя и имеет место аутоиммунное воспаление миокарда; смешанный – в случае сочетания иммунного воспаления и обнаружения вирусного генома в кардиомиоцитах. В настоящее время идентифицирована так называемая панель кардиотропных вирусов, включающая энтеровирусы, аденовирусы, вирус Эпштейна – Барр, герпес 6-го типа, гепатита С, парвовирус В19. Для заключения о вирусном генезе миокардита геном возбудителя должен быть обнаружен внутри кардиомиоцита (не в плазме крови!). Лимфоцитарный и гигантоклеточный миокардиты считаются идиопатическими или аутоиммунными, если не идентифицирован геном возбудителя при проведении эндомикардиальной биопсии. Что касается миокардита в составе других системных аутоиммунных заболеваний, то наиболее часто к последним относятся системная

красная волчанка, ювенильный ревматоидный артрит с системным началом, склеродермия и некоторые другие болезни аутоиммунного происхождения [10, 11].

Независимо от этиологии, в клинической практике наиболее важной является возможность как можно более точно ответить на ключевые вопросы, к которым относятся диагностика миокардита, определение терапевтической тактики, стратификация риска и прогнозирование исхода. Следует подчеркнуть, что, независимо от достаточно продолжительной истории изучения данной патологии, до настоящего времени сохраняются определенные сложности на каждом этапе курации пациентов.

Миокардит может быть определен как воспалительное заболевание сердечной мышцы, подтвержденное гистологическими, иммунологическими и иммуногистохимическими методами при условии исключения врожденных пороков сердца и аномалий коронарных артерий

Итак, вопрос первый: как на основании реальных возможностей лечебных учреждений различного уровня диагностировать миокардит? В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов, диагностические возможности, или тесты, следует подразделить на 2 группы: тесты первого и второго уровня [10]. Тесты первого уровня включают клинические и диагностические критерии (табл. 2) и позволяют по завершении этого этапа диагностического поиска сделать заключение о **клинически вероятном/невероятном** миокардите. Следует подчеркнуть, что большинство пациентов остаются на данном этапе диагностики, т. к. все перечисленные возможности выполнимы и могут быть отнесены к так называемым рутинным методам обследования, доступным для врачей-педиатров и детских кардиологов амбулаторного звена и многопрофильных стационаров

Таблица 1. Этиология миокардита

Группа	Этиологический фактор
Инфекционные миокардиты	Вирусы: РНК-вирусы: Coxsackieviruses A and B, echoviruses, polioviruses, influenza A and B viruses, respiratory syncytial virus, mumps virus, measles virus, rubella virus, hepatitis C virus, dengue virus, yellow fever virus, Chikungunya virus, Junin virus, Lassa fever virus, rabies virus, human immunodeficiency virus-1 ДНК-вирусы: adenoviruses, parvovirus B19, cytomegalovirus, human herpes virus-6, Epstein-Barr virus, varicella-zoster virus, herpes simplex virus, variola virus, vaccinia virus Бактерии: Staphylococcus, Streptococcus, Pneumococcus, Meningococcus, Gonococcus, Salmonella, Corynebacterium diphtheriae, Haemophilus influenzae, Mycobacterium (tuberculosis), Mycoplasma pneumoniae, Brucella Спирохеты: Borrelia (Lyme disease), Leptospira (Weil disease) Грибы: Aspergillus, Actinomyces, Blastomyces, Candida, Coccidioides, Cryptococcus, Histoplasma, Mucormycoses, Nocardia, Sporothrix Простейшие: Trypanosoma cruzi, Toxoplasma gondii, Entamoeba, Leishmania Паразитарные: Trichinella spiralis, Echinococcus granulosus, Taenia solium Риккетсии: Coxiella burnetii (Q fever), R. rickettsii (Rocky Mountain spotted fever), R. tsutsugamushi
Иммуноопосредованные миокардиты	Аллергены: вакцины (АКДС), медикаменты (антибиотики, тиазидные диуретики, амитриптилин и др.) Аллоантигены: отторжение трансплантата Аутоантигены: инфекционно-негативный лимфоцитарный, гигантоклеточный миокардиты, а также миокардиты в составе других аутоиммунных заболеваний
Токсические миокардиты	Медикаменты, соли тяжелых металлов, токсические химикаты, радиация, избыток гормонов (феохромоцитома), витаминов («бери-бери») и др.

Таблица 2. Клинико-диагностические критерии предполагаемого миокардита – тесты 1-го уровня

Клинические критерии	Диагностические критерии
Острая, инфарктоподобная боль в груди, перикардит	ЭКГ, СМЭКГ, стресс-тесты: а-в блокада I-III ст., синус-арест, ЖТ, ФЖ, СВТ, ЖЭ, БНПГ, изменение ST-T, снижение вольтажа и ширины QRS, патологический Q
Впервые (от нескольких дней до 3 мес.) возникшие симптомы: одышка в покое или при физической нагрузке, слабость без/с признаками сердечной недостаточности	Биомаркеры повреждения кардиомиоцитов: повышение соотношения «тропонин Т/тропонин I»
Наличие симптомов в течение > 3 мес.: одышка в покое или при физической нагрузке, слабость без/с признаками сердечной недостаточности	Функциональные или структурные нарушения при инструментальной диагностике: новые или необъяснимые нарушения региональной сократимости, нарушения глобальной систолической и диастолической функции с/без дилатации желудочка, с/без гипертрофии, с/без гидроперикарда, с/без внутрисердечных тромбов
Сердцебиение, и/или обмороки, и/или эпизод ВСС (клинической смерти)	Тканевая характеристика МРТ: отек и/или позднее контрастное усиление
Необъяснимый кардиогенный шок	

регионального уровня. Комментируя клинические симптомы вероятного миокардита, следует отметить, что большинство из них не обладают высокой специфичностью именно для данного заболевания. Однако среди довольно многочисленных жалоб экспертной группой были выделены такие, как «инфарктоподобные» боли в грудной клетке, вновь появившиеся слабость, утомляемость, одышка при нагрузке и в покое, другие симптомы сердечной недостаточности, сохраняющиеся или нарастающие в течение 2 нед. – 3 мес. и более; появление необъяснимых сердцебиений, синкопе или как крайнее проявление тяжелого миокардита эпизод внезапной клинической смерти или кардиогенного шока. Клинические критерии разделены на 5 групп, каждая из которых имеет самостоятельное значение в диагностике (табл. 2).

Следующая группа получила название диагностических критериев, т. к. все они выполнимы с использованием лабораторных либо инструментальных возможностей. Выделены 4 группы диагностических критериев. Комментируя первую группу, необходимо подчеркнуть, что диагностическое значение могут иметь вновь зарегистрированные, достаточно разнообразные нарушения ритма сердца и проводимости. Получены данные, что такие нарушения, как глубокий зубец Q, блокада левой ножки пучка Гиса, уширение комплекса QRS ≥ 120 мс, явились независимыми предикторами ВСС и трансплантации сердца [10]. **Рекомендации ESC гласят, что «при подозрении на миокардит всем больным должна быть выполнена стандартная ЭКГ в 12 отведениях».** Следующей группой диагностических критериев является лабораторное

определение маркеров повреждения кардиомиоцитов. В этом отношении рутинное определение таких ферментов, как лактатдегидрогеназа (ЛДГ), креатинфосфокиназа (КФК) и др., является менее информативным, чем определение уровня тропонинов Т и I и их соотношения, поэтому именно последние в совокупности с определением С-реактивного белка (СРБ) и СОЭ включены в диагностические критерии миокардита. **Рекомендация ESC: при подозрении на миокардит должно быть определено соотношение «тропонин Т/тропонин I», а также измерены СРБ и СОЭ.** Третьим диагностическим критерием является эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ). Данный метод обследования помогает дифференцировать миокардит с невоспалительными заболеваниями миокарда, а также осуществлять мониторинг ремоделирования миокарда на фоне проводимой терапии. При остром миокардите могут выявляться нарушение локальной и глобальной сократимости миокарда, зоны гипо- и акинезии, систолическая и /или диастолическая функции, снижение фракции выброса левого желудочка. Гистологически подтвержденный миокардит может скрываться под маской ДКМП, РКМП, ГКМП, ишемической болезни сердца. При этом фульминантный миокардит часто представлен недилатированным, истонченным, гипоконтрактивным левым желудочком, что является результатом интенсивного воспалительного ответа с интерстициальным отеком и потерей сократительной функции миокарда [10]. **Рекомендация ESC: все пациенты с подозрением на миокардит должны быть направлены на ЭхоКГ. Повторение трансторакального ЭхоКГ показано при ухудшении параметров гемодинамики.**

Радионуклидное исследование (сцинтиграфия) не является широко доступным, предполагает использование радиофармпрепаратов и не несет значимой диагностической ценности именно для миокардита, поэтому рекомендации ESC не рекомендуют обязательного проведения данного исследования, однако сохраняют возможность его проведения по показаниям. Данное исследование может представлять ценность при дифференциальной диагностике повреждения миокарда, например, с фиброзно-рубцовыми изменениями очагового характера при ишемической патологии. Также возможно проведение радионуклидного исследования при подозрении на саркоидоз.

В клинической практике наиболее важной является возможность как можно более точно ответить на ключевые вопросы, к которым относятся диагностика миокардита, определение терапевтической тактики, стратификация риска и прогнозирование исхода

Чрезвычайно важным на данном уровне диагностики является четвертый диагностический критерий – магнитно-резонансная томография (МРТ) миокарда. Данное исследование позволяет констатировать такие элементы воспаления, как гиперемия, отек, фиброз. Описание

результатов исследования должно соответствовать протоколу МРТ с использованием критериев Lake-Louise [12]. Данный протокол включает 3 основных МРТ-критерия: 1. Глобальное или региональное усиление интенсивности сигнала в T2-взвешанных изображениях (характеризует отек). 2. Повышение глобального усиления и повышение соотношения интенсивности сигнала от миокарда и интенсивности сигнала от скелетных мышц в T1-взвешанных изображениях (характеризует гиперемию). 3. Наличие по крайней мере 1 фокуса позднего контрастного усиления в T1-взвешанных изображениях (характеризует фиброз). Наличие по крайней мере двух из трех критериев является МРТ-критерием миокардита. В случае выявления только одного критерия или при отсутствии всех МРТ-критериев, но имеющих клинических симптомов миокардита рекомендации ESC позволяют повторить МРТ через 2 недели.

Кроме того, тесты первого уровня включают при подозрении на аутоиммунную природу миокардита определение антител к структурам миокарда и скелетных мышц.

Существуют также дополнительные диагностические критерии миокардита: лихорадка $\geq 38^\circ\text{C}$ в манифесте или в предшествующие 30 дней с/без респираторными или гастроинтестинальными симптомами; послеродовой период; предшествующее подозрение или подтвержденный миокардит; личная и/или семейная история аллергических или аутоиммунных заболеваний, ДКМП, миокардита.

Таким образом, по завершении диагностического поиска с помощью тестов 1-го уровня может быть сформулирован диагноз «клинически вероятный миокардит». Рекомендации ESC: диагноз клинически вероятного миокардита может быть установлен, если выявлены 1 и более клинический критерий и 1 или более диагностический критерий в сочетании или без дополнительных критериев. В том случае если пациент не имеет клинических симптомов, диагноз может быть установлен на основании 2 и более диагностических критериев. Важно помнить, что должны быть исключены врожденные пороки сердца и ДКМП ишемического генеза, которая в педиатрической группе пациентов требует в первую очередь исключения аномалий коронарных артерий [10]. Как правило, в большинстве случаев диагностический поиск останавливается именно на этом уровне, и далее пациенту планируется план лечения и динамического диспансерного наблюдения. Завершая данный раздел, считаем необходимым еще раз подчеркнуть, что поиск инфекционных, в т. ч. вирусных, возбудителей в плазме крови, т. е. серологическое исследование, не имеет практической ценности в диагностике миокардита, т. к. не подтверждена корреляция между видом возбудителя в крови и геномом возбудителя в кардиомиоците. Исключение может составить серологическая диагностика риккетсиозов 1 и 2, болезни Лайма в эпидемических районах, гепатита С, которая при подтверждении может свидетельствовать о факте миокардита той же этиологии. Однако в отношении большинства других возбудителей серологическое обследование для установления этиологии миокардита не может быть рекомендовано.

Диагностическими тестами 2-го уровня являются ангиография и эндомикардиальная биопсия миокарда. Первое обследование показано для исключения аномалии коронарного кровотока. Что касается эндомикардиальной биопсии, то проведение данного исследования, несмотря на то что оно является признанным «золотым стандартом» диагностики миокардита, должно иметь серьезное обоснование и осуществляться исключительно в лечебных учреждениях экспертного уровня специалистами, имеющими хороший опыт выполнения данной манипуляции. В целом проведение эндомикардиальной биопсии не поддерживается рутинной клинической практикой.

Рекомендация ESC: все пациенты с подозрением на миокардит должны быть направлены на ЭхоКГ. Повторение трансторакального ЭхоКГ показано при ухудшении параметров гемодинамики

Международное общество кардиологов и кардиологическое общество США в качестве показаний к данному исследованию определяют следующие: дебют тяжелой сердечной недостаточности < 2 нед., ассоциированный с нормальными или увеличенными размерами левого желудочка и гемодинамическими нарушениями, а также дебют сердечной недостаточности в течение 2 нед. – 3 мес., ассоциированный с дилатацией ЛЖ и впервые возникшими желудочковыми аритмиями, АВ-блокадой 2–3-й ст., либо отсутствие эффекта от стандартной терапии через 1–2 нед. после ее начала [2]. Другими словами, обсуждение показаний к эндомикардиальной биопсии следует осуществлять у гемодинамически нестабильных пациентов, при неуточненной этиологии поражения миокарда и прогрессировании недостаточности кровообращения, а также у пациентов, не отвечающих на стандартную терапию сердечной недостаточности. Если показания к данному виду обследования обоснованы, то в соответствии с рекомендациями ESC протокол заключения должен включать 3 составляющие – гистологическое заключение (Далласские критерии), иммуногистохимическое заключение, исследование генома возбудителя в кардиомиоцитах методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Гистологические критерии миокардита включают воспалительную клеточную инфильтрацию кардиомиоцитов с некрозом и/или дегенерацией неишемического генеза. Иммуногистохимические критерии: >14 лейкоцитов/ мм^2 , включая до 4 моноцитов/ мм^2 с наличием CD3 Т-лимфоцитов $> 7/\text{мм}^2$. **Рекомендации ESC: 1. Морфологическое исследование образцов ткани миокарда при проведении эндомикардиальной биопсии должно включать гистологический, иммуногистохимический и геномный методом ПЦР анализ, причем последний должен проводиться в миокарде и крови. 2. Технически при эндомикардиальной биопсии по крайней мере 3 образца размером 1–2 мм должны быть забраны из правого и левого желудочков, сразу помещены в 10%-ный раствор формалина при комнатной температуре для микроско-**

пического исследования; также часть образцов должна быть заморожена при температуре 80 °С для проведения впоследствии ПЦР генома возбудителя. 3. Эндомиокардиальная биопсия может быть повторена, если это необходимо для мониторингирования этиотропной терапии или при необъяснимом прогрессировании болезни [10].

Перед обсуждением вопросов, связанных с возможностями и проблемами терапии миокардита, авторы хотели бы представить некоторые собственные наблюдения, подтверждающие, на наш взгляд, сложности и в некоторых случаях двусмысленность диагностики миокардита, который может быть как маскирующим, так и маскирующимся, а также самостоятельным сопутствующим заболеванием при других болезнях миокарда.

Так, по данным анализа морфологического исследования миокарда у трех пациенток подросткового возраста, которым в нашей клинике за период с 2012 по 2015 г. была проведена трансплантация сердца, сделаны следующие наблюдения. Пациентка 1 имела критерияльно, включая молекулярно-генетическое обследование, подтвержденный диагноз «КМП – АДПЖ, мутация в гене плакофиллина РКР2», при этом результат морфологического заключения по препарату нативного сердца свидетельствовал о течении хронического активного миокардита. Пациентка 2 имела критерияльно подтвержденный диагноз «КМП – НМЛЖ», при этом так же, как и в предыдущем случае, по исследованию нативного сердца был

установлен хронический миокардит. Пациентка 3 имела диагноз КМП – ДКМП, осложнившаяся тяжелой сердечной недостаточностью, по данным морфологического исследования после трансплантации сердца – хронический миокардит с пристеночными тромбами (полностью заключения представлены на рисунке 1). В другом клиническом примере – пациент 15 лет с диагнозом «КМП – АДПЖ», мутация в гене плакофиллина 2 (РКР2). Полиморфная ЖТ, желудочковая экстрасистолия высоких градаций. Имплантация ИКД. ХСН IIA, II ФК (NYHA). Также по результатам эндомиокардиальной биопсии был диагностирован хронический миокардит. Более того, на представленных рисунках 2, 3 можно видеть, что в двух образцах ткани миокарда присутствует отчетливая морфологическая картина, соответствующая в одном случае критериям диагноза АДПЖ, в другом – хроническому миокардиту. Исследования, проведенные нашими коллегами-аритмологами в течение последних лет, показали, что в группе детей (16 человек) с жизнеугрожающими нарушениями ритма сердца (устойчивая и неустойчивая желудочковая тахикардия) у 50% при эндомиокардиальной биопсии был диагностирован миокардит, причем у половины из диагностированных (у 4 человек) методом ПЦР был установлен вирусный геном в кардиомиоцитах [13]. Таким образом, у достаточно большого числа детей, имеющих другую, ранее диагностированную патологию миокарда в качестве самостоятельного и, несомненно, отягчающего течение основного заболевания, был диа-

Рисунок 1. Гистологические заключения по анализу нативного сердца у пациенток после трансплантации

Пациентка 1.

Нативное сердце

о. 40131-40/14: сердце массой 320 г, 12 x 9 см, с трубками EXCOR в ЛЖ и ППс, округлой формы, дилатировано, с электродом в верхушке ПЖ. Фиброэластоз ППс, ПЖ, ЛЖ. Крайнее истончение стенки ПЖ до 1 мм. ТК – 12,5 см, площадь створок увеличена, ЛА – 6 см, МК – 7,8 см, аорта – 1 см толщиной, МЖП – 1,4 см. На разрезе ЛЖ с мелкоочаговым фиброзом липоматозом, режется с трудом. Гистологически: **хронический активный миокардит** с резко выраженным фиброзом ПЖ, ЛЖ и МЖП, агрессивной, преимущественно лимфоцитарной инфильтрацией. В ПЖ менее 40% остаточной площади КМЦ, замещение фиброзной и жировой тканью, признаки **хронического активного миокардита**. ЛЖ – миокардитический кардиосклероз, активный хронический миокардит. ИГХИ: нормальная экспрессия винкулина, десмина, эмерина, коннексина 43, плакоглобина. Утрофин «+», МНС1++++, 28 CD3+/mm.

Пациентка 2.

До трансплантации

ЭМБ 24971/14: 4 биоптата по 2 мм представлены миокардом с резко выраженным фиброэластозом и утолщением эндокарда. Дискомплексация мышечных волокон во всех биоптатах ++++ (более 15% площади препаратов), гипертрофия ++++ и дистрофия ++ кардиомиоцитов без явных некрозов. Мелкоочаговый перимускулярный кардиосклероз +++ и липоматоз ++ с остаточной площадью кардиомиоцитов более 60%. При ИГХИ 20 CD3+, 22CD45+/mm, HLA-DR ++/+++, нормальная экспрессия дистрофина, эмерина, десмина, тропонина Т, миозина тяжелых цепей, саркомерного актина, ZASP. Конго красный, ШИК отрицательные.

Заключение: гистологическая картина соответствует некомпактному миокарду, хроническому миокардиту.

Нативное сердце

Заключение: миокардитический кардиосклероз с очаговой активностью миокардита в стенке правого предсердия, морфологические признаки некомпактного миокарда.

Пациентка 3.

Заключение: ДКМП, хронический миокардит с пристеночными тромбами.

Рисунок 2. Активный миокардит

Гипертрофия мышечных волокон, некроз кардиомиоцитов с агрессивной реакцией лимфоцитов, воспалительная клеточная инфильтрация, перимускулярный фиброз. Окраска гематоксилин-эозин, $\times 50$

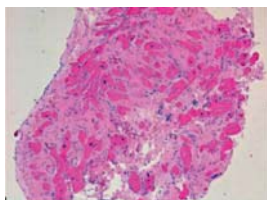
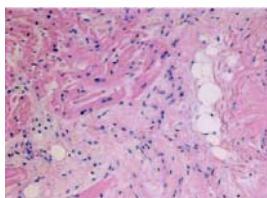


Рисунок 3. Аритмогенная дисплазия правого желудочка

Остаточная площадь кардиомиоцитов 36%. Замещение жировой клетчаткой и фиброзной тканью миокарда правого желудочка. Окраска гематоксилин-эозин, $\times 400$



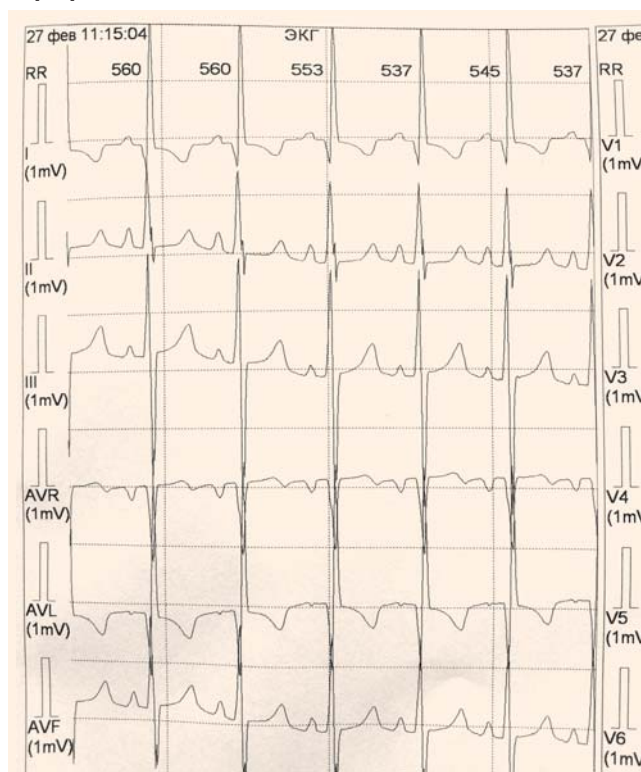
гностирован миокардит. В случае пациентки с первоначально установленным диагнозом ДКМП миокардит мог оказаться первопричинным фактором патологии миокарда с исходом в тяжелый дилатационный фенотип. Именно поэтому при выявлении ДКМП всегда рекомендуется проводить тщательный диагностический поиск с целью установления возможного этиологического фактора, приведшего к тяжелому ремоделированию миокарда в соответствии с дилатационным фенотипом.

Другая клиническая ситуация – *пациентка Е.*, 1 год 1 мес. В возрасте 4 мес. был выслушан систолический шум на профилактическом осмотре. ЭхоКГ: дилатация ЛЖ и ЛП, ФВ ЛЖ 36%. Была госпитализирована по месту жительства: обнаружены высокие титры Ig G к ЦМВИ, герпесу. Выставлен диагноз «миокардит». Клинически имели место повышенная потливость, одышка при физической нагрузке (кормление, активные игры, плач). Физическое и нейropsychическое развитие соответствовало возрасту. Получала терапию в составе ингибиторов АПФ, препаратов спиронолактона, бета-адреноблокаторы, кардиотрофические препараты. Также получила курс внутривенного иммуноглобулина – интратект 2 г/кг на курс. В возрасте от 5 мес. до 1 года 1 мес. имела 3 госпитализации в клинику СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова. На ЭКГ констатированы глубокие зубцы S V1-V5, регресс R V3-V5, rS V6, нагрузка на правое предсердие, вероятно, увеличение левого желудочка. По данным суточного мониторинга ЭКГ зарегистрированы тахикардия в течение суток, ночью выраженная. Нарушения ритма сердца: ЖЭ I градации по Руап, одиночные желудочковые мономорфные экстрасистолы – всего 3. Ишемические изменения не обнаружены. Удлинение скорректированного интервала QT 91% времени (рис. 4). На протяжении всего периода наблюдения отмечалось повышение биохимических маркеров повреждения: тропонина I, КФК-MB, натрийуретического пептида. Несмотря на стандартную терапию ХСН, отсутствовала позитивная динамика, формировался дилатационный фенотип. Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) сохранялась в пределах 18–22%, нарастала дилатация левых отделов, конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ увеличился с 40,8 до 44 мм. Учитывая отсутствие динамики на фоне проводимой терапии, был

продолжен диагностический поиск. По данным проведенной мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием сосудов было обнаружено, что отхождение левой коронарной артерии от аорты не визуализируется, при этом диагностировано ее отхождение от легочного ствола на уровне клапана легочной артерии. Выставлен диагноз «ВПС – аномальное отхождение левой коронарной артерии от легочного ствола». Проведено оперативное лечение – транслокация левой коронарной артерии в восходящую аорту, пластика ствола легочной артерии заплатой из ксеноперикарда, формирование разгрузочной фистулы на уровне межпредсердной перегородки. В послеоперационном периоде отмечена позитивная динамика: увеличилась ФВ ЛЖ до 32%, уменьшился КДР ЛЖ до 40 мм, уменьшилась степень недостаточности митрального клапана до 1-й степени, снизилась скорость кровотока в легочной артерии. Начата постепенная отмена терапии, однако продолжается динамическое наблюдение.

По анализу совокупности приведенных клинических наблюдений сделаны заключения о том, что миокардит достаточно часто сопутствует другим врожденным заболеваниям сердца, будучи замаскированным манифестными симптомами данной прогрессирующей протекающей патологии. В свою очередь, миокардит может маскировать другое, самостоятельное, поражение миокарда невоспалительного генеза, что требует постоянного пристального наблюдения за течением заболевания и ревизии диагноза при необходимости.

Рисунок 4. Суточное холтеровское мониторирование пациентки с аномальным отхождением левой коронарной артерии



Чрезвычайную важность до настоящего времени сохраняют вопросы терапевтических возможностей при миокардите. В данном разделе целесообразно поделить обсуждение на 2 части – лечение миокардита у гемодинамически стабильных и гемодинамически нестабильных пациентов.

В группе гемодинамически стабильных пациентов важное место занимают немедикаментозные методы – охранительный режим, ограничение физической активности на острый период с постепенным расширением режима под контролем толерантности к физической нагрузке, диета с контролем водного баланса и возможным ограничением жидкости при выраженной сердечной недостаточности. Что касается медикаментозной терапии, то ESC и Американское общество кардиологов рекомендуют проведение стандартной терапии сердечной недостаточности (ингибиторы АПФ или блокаторы ангиотензиновых рецепторов у асимптомных пациентов, присоединение бета-адреноблокаторов, агонистов спиронолактона, диуретиков у пациентов с клиническими симптомами сердечной недостаточности), а также терапию нарушений ритма сердца в соответствии с существующими клиническими протоколами [2, 10]. Не рекомендуется применение препаратов дигиталиса (дигоксин) при миокардите в связи с риском усиления повреждения и некроза кардиомиоцитов, что было подтверждено в экспериментальной модели на животных [14, 15]. Также не следует назначать препараты группы нестероидных противовоспалительных средств, таких как ацетилсалициловая кислота и др., т. к. исследованиями разных лет показана их потенциальная негативная роль в отношении миокарда с увеличением повреждения последнего и повышением в конечном итоге смертности пациентов с миокардитом [16–18].

Что касается медикаментозной терапии, то ESC и Американское общество кардиологов рекомендуют проведение стандартной терапии сердечной недостаточности, а также терапию нарушений ритма сердца в соответствии с существующими клиническими протоколами

Что касается иммуномодулирующей, в т. ч. этиотропной, терапии, то в данном разделе следует обсудить возможности этиотропного и заместительного лечения миокардита. В отношении первой части надо подчеркнуть, что, к сожалению, до настоящего момента нет доказательно обоснованных и, следовательно, одобренных противовирусных в отношении кардиотропной панели препаратов. Создание вакцин является перспективой в будущем [19]. Лечение ацикловиром, ганцикловиром или валцикловиром возможно при подтверждении герпетической инфекции. Есть небольшое количество данных о позитивном в отношении прогноза по сердечной недостаточности применении бета-интерферона при энтеровирусной и аденовирусной инфекциях, однако полученные резуль-

таты нуждаются в дальнейшем изучении и повышении уровня доказательности для рекомендации в клиническую практику [10]. Что касается второй составляющей иммунной терапии, то к ней относится введение высоких доз внутривенных иммуноглобулинов (Октагам, Интрафект). Исследованы и могут быть рекомендованы несколько схем введения: 2 г/кг на курс на 1–2 введения; 0,4 г/кг на 5 последовательных введений; также можно повторять введение иммуноглобулина в дозе 0,4–0,6 г/кг раз в 21–28 дней в течение нескольких месяцев. Данная группа препаратов имеет различные направления воздействия на иммунное воспаление, применяется при лечении аутоиммунных болезней, и, несмотря на то что доказательная база является недостаточной, опыт применения внутривенных иммуноглобулинов не показал серьезных побочных эффектов, поэтому данный способ иммунной терапии может быть рекомендован при лечении миокардита у детей [10]. В качестве дополнительных методов рекомендации ESC включают проведение эфферентных методов терапии, в частности иммуносорбцию, в составе комплексной терапии.

Важным является обсуждение вопроса о показаниях к применению иммуносупрессивной терапии. При миокардитах к препаратам данной группы, изученным для лечения этого заболевания, относятся глюкокортикостероиды (ГКС), азатиоприн и циклоспорин в качестве монотерапии и в комбинации. Принципиальным при решении вопроса о назначении иммуносупрессивной терапии является факт отсутствия инфекционного генеза воспаления. Учитывая, что с уверенностью ответить на этот вопрос возможно, только имея отрицательный результат генома возбудителя внутри кардиомиоцита, полученный при эндомикардиальной биопсии, лишь очень небольшая часть пациентов с миокардитами может быть уверенно рекомендована к назначению иммуносупрессивной терапии. Несомненно, данная терапия широко назначается при миокардитах в структуре других системных аутоиммунных заболеваний. Однако назначение, например, препаратов ГКС ребенку с неисклеченным вирусным миокардитом может привести к активации внутриклеточной репликации возбудителя и активации воспалительного процесса. Поэтому **рекомендациями ESC регламентированы следующие показания для назначения иммуносупрессивной терапии: 1. Подтвержденное результатом эндомикардиальной биопсией отсутствие генома возбудителя в миокарде. 2. Миокардит в структуре известных аутоиммунных внекардиальных болезней, а также миокардиальный саркоидоз и гигантоклеточный миокардит. 3. Иммуносупрессивная терапия может быть рассмотрена в некоторых случаях инфекционно-негативного лимфоцитарного миокардита при нарастании дисфункции миокарда ЛЖ и рефрактерности к предшествующей терапии.**

Гемодинамически нестабильные пациенты имеют прогрессирующую систоло-диастолическую дисфункцию миокарда, сопровождающуюся нарастанием сердечной недостаточности, а также тяжелые жизнеугрожающие нарушения ритма сердца. Данная группа пациентов

имеет реальные риски неблагоприятного прогноза и исхода и требует проведения обследования и лечения в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Часть пациентов нуждается в аппаратной поддержке витальных функций, включая искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), механическую поддержку кровообращения методами экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), бивентрикулярных ассист-девайсов (EXCOR).

Гемодинамически нестабильные пациенты имеют прогрессирующую систоло-диастолическую дисфункцию миокарда, сопровождающуюся нарастанием сердечной недостаточности, а также тяжелые жизнеугрожающие нарушения ритма сердца

Рекомендации ESC в отношении гемодинамически нестабильных пациентов: 1. Пациенты с нестабильностью гемодинамики должны быть госпитализированы в отделения интенсивной терапии и реанимации с возможностью мониторинга жизненно важных функций; с диагностической целью им должны быть проведены катетеризация и – по показаниям – эндомиокардиальная биопсия сердца. 2. Пациентам с нестабильностью гемодинамики должна быть обеспечена респираторная (ИВЛ) и гемодинамическая (вентрикулярные ассист-девайсы, ЭКМО) поддержка как мост к выздоровлению или трансплантации сердца. 3. Трансплантация сердца должна быть отсрочена в острой фазе, но может быть применена у гемодинамически нестабильных пациентов, когда фар-

макологическая и/или механическая поддержка неэффективны [2, 10].

Исходы миокардитов различны и, по данным ряда исследований, в 50–60% случаев завершаются восстановлением функции миокарда. У 25–30% пациентов воспалительный процесс носит затяжное и хроническое течение с исходом в ДКМП. 15–20% пациентов с миокардитом, несмотря на интенсивную терапию, имеют прогрессирование заболевания с летальным исходом. Предикторами неблагоприятного прогноза могут быть бивентрикулярная дисфункция, персистенция вируса в КМЦ, снижение ФВ менее 30%, выраженная митральная регургитация [10, 20].

В заключение важно подчеркнуть, что миокардит до настоящего времени остается труднодиагностируемой и труднокураемой патологией, требующей от врача высокого профессионализма в сочетании с опытом и интуицией. Большая группа генетически детерминированных невоспалительных заболеваний миокарда может сопровождаться и быть отягощенной развитием миокардита. Впервые манифестировавшие гемодинамические нарушения, нарушения сердечного ритма и проводимости требуют включения миокардита в дифференциальный ряд, однако отсутствие клинических симптомов не исключает данное заболевание. Прогрессирующее, рефрактерное к терапии нарастание дисфункции миокарда может быть связано как с естественным (злокачественным) течением миокардита, так и с прогрессированием другой патологии сердечно-сосудистой системы, маскирующейся под данным диагнозом, – следует не бояться подвергать ревизии первоначальный диагноз.



ЛИТЕРАТУРА

- Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J. et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation*, 1996, 93(5): 841-842.
- Canter CE, Simpson KP. Diagnosis and Treatment of Myocarditis in Children in the Current Era. *Circulation*, 2014, 129(1): 115-128.
- Gore I, Saphir O. Myocarditis: a classification of 1402 cases. *Am Heart J*, 1947, 34: 827-830.
- Basso C, Calabrese F, Corrado D, Thiene G. Postmortem diagnosis of sudden cardiac death victims. *Cardiovasc Res*, 2001, 50: 290-300.
- Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, Tierney DM, Mueller FO. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the US, 1980-2006. *Circulation*, 2009, 119(8): 1085-1092.
- Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, Rose NR, McManus BM, Billingham ME et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis: The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med*, 1995, 333(5): 269-275.
- Felker GM, Hu W, Hare JW, Hruban RH, Baughman KL, Kasper EK. The spectrum of dilated cardiomyopathy. The Johns Hopkins experience in 1278 patients. *Medicine*, 1999, 78: 270-283.
- Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, Sleeper LA, Orav EJ, Clunie S et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA*, 2006, 296: 1867-1876.
- Nugent AW, Daubeney PE, Chondros P, Carlin JB, Cheung M, Wilkinson LC et al. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *New Engl J Med*, 2003, 348(17): 1639-1646.
- Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *ESC Report Eur Heart J*, 2013, 34(33): 2636-2648.
- Михно В.А., Никитина И.Л. Дисфункция эндотелия как фактор риска сахарного диабета и сердечно-сосудистой патологии. *Забайкальский медицинский вестник*, 2009, 1: 53-64.
- White JA, Abdel-Aty H, Gutberlet M, Aletras A, Laissy JP, Paterson I et al. International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: AJACCWhite Paper. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(17): 1475-1487.
- Васичкина Е.С., Митрофанова Л.Б., Татарский Р.Б., Лебедев Д.С. Эндомиокардиальная биопсия у взрослых и детей. *Вестник аритмологии*, 2014, 76: 37-40.
- Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(9): 779-792.
- Matsumori A, Igata H, Ono K, Iwasaki A, Miyamoto T, Nishio R, Sasayama S. High doses of digitalis increase the myocardial production of proinflammatory cytokines and worsen myocardial injury in viral myocarditis: a possible mechanism of digitalis toxicity. *Jpn Circ J*, 1999, 63: 934-940.
- Lui PP, Mason JW. Advances in the understanding of myocarditis. *Circulation*, 2001, 104: 1076-1082.
- Woodruff JF. Viral myocarditis. A review. *Am J Pathol*, 1980, 101: 425-484.
- Malkiel S, Kuan AP, Diamond. Autoimmunity in heart disease: mechanisms and genetic susceptibility. *Mol Med Today*, 1996, 2: 336-342.
- Martino TA, Lui P, Sole MJ. Viral infection and the pathogenesis of dilated cardiomyopathy. *Circ Res*, 1994, 74: 182-188.
- Mann DL, Barger PM, Burkhardt D. Myocardial recovery and the failing heart: myth, magic, or molecular target? *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60: 2465-2472.

1. Когда медсестра должна посетить новорожденного ребенка после выписки из родильного дома/неонатологического стационара?
 - А. В 1–3-и сутки после выписки из роддома.
 - Б. На 5-й день после выписки из роддома.
 - В. Через 7 дней после выписки из роддома.
 - Г. В настоящее время патронаж на дому не проводится.
2. Является ли родовая опухоль родовой травмой у новорожденного ребенка?
 - А. Да, является.
 - Б. Нет, не является.
 - В. Это признак другого заболевания.
3. Является ли кефалогематома родовой травмой?
 - А. Да, является.
 - Б. Нет, не является.
 - В. Это самостоятельное заболевание, не связанное с родами.
4. Является ли «петушиный» крик с музыкальным оттенком патологией гортани?
 - А. Да, является.
 - Б. Нет, не является.
 - В. Это признак заболевания, обусловленного врожденным пороком развития гортани.
5. Как определить вывих тазобедренного сустава у новорожденного?
 - А. Путем визуального осмотра.
 - Б. Путем проведения ультразвукового обследования.
 - В. Другой вид обследования.
6. Какова частота дыханий у новорожденных?
 - А. 40–60 в 1 минуту.
 - Б. 28 в 1 минуту.
 - В. 60–66 в 1 минуту.
7. Когда появляется токсическая эритема и как ее лечить? (выбрать два правильных варианта ответа)
 - А. Возникает на 1–2-й день жизни.
 - Б. Возникает на 3–5-е сутки.
 - В. Лечение не требуется.
 - Г. Необходимо лечение антигистаминными препаратами.
 - Д. Необходимо ежедневная обработка элементов.
 - Е. Необходимо кормление гипоаллергенной адаптированной смесью.
8. Где проводится первый патронаж участкового педиатра?
 - А. По месту регистрации новорожденного.
 - Б. По месту фактического проживания новорожденного.
 - В. Необходимо предварительная запись в поликлинике.
 - Г. В родильном доме.
9. Как осуществляется уход за пуповинным остатком? (выбрать два правильных варианта ответа)
 - А. Ежедневная обработка 3%-ым раствором перекиси водорода.
 - Б. Ежедневная обработка спиртовым раствором бриллиантового зеленого.
 - В. Нет необходимости в обработке.
 - Г. «Сухое» ведение пуповинного остатка.
 - Д. Отсечение пуповинного остатка.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

ЗАДАЧА 1

Доношенная девочка с массой тела 3010, длиной 49 см, по шкале Апгар 8/9 баллов родилась у женщины 34 лет от первой беременности, первых самопроизвольных родов в сроке 37 недель. При осмотре: кожные покровы розовые, чистые. Дыхание проводится во все отделы, пуэрильное, хрипов нет. Число дыханий 44 в минуту. Тоны сердца ритмичные, шума нет. ЧСС – 140 в минуту. При осмотре костно-мышечной системы обнаружен щелчок в тазобедренных суставах (положительный синдром Маркса).

*Поставьте предварительный диагноз.
Какие дополнительные исследования необходимо провести?*

ЗАДАЧА 2

Доношенный мальчик родился с массой тела 3500, длиной 51 см, по шкале Апгар 8/9 баллов у женщины 22 лет от второй беременности, первых самопроизвольных родов на сроке гестации 37 недель. В анамнезе один самопроизвольный выкидыш. При осмотре: кожные покровы розовые, чистые. Дыхание проводится во все отделы, пуэрильное, хрипов нет. На высоте крика отмечается «петушиный» оттенок. Число дыханий 40 в минуту. Тоны сердца ритмичные, шума нет. ЧСС – 140 в минуту. По другим органам и системам видимой патологии не отмечается.

*Как оценить этот симптом?
Какие обследования должны быть проведены дополнительно?*

ЗАДАЧА 3

Девочка 5 суток жизни, родилась у женщины 27 лет с неотягощенным соматическим и гинекологическим анамнезом, роды первые на 39–40-й неделе, оперативные, путем кесарева сечения (высокая степень миопии у матери). Масса тела при рождении 3532 г, длина 50 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Выписана домой в удовлетворительном состоянии на 5-е сутки жизни. При осмотре в возрасте 4 суток руки и ноги умеренно согнуты, умеренный гипертонус верхних и нижних конечностей. Ребенок беспокоен, кричит, движения беспорядочные, отмечается тремор рук, ног и подбородка, прекращаются при удерживании конечности ребенка рукой. Успокаивается только на руках у матери. Рефлексы вызываются. Голова округлой формы, в области теменной кости слева припухлость. Внутренние органы – без патологии. Ребенок на грудном вскармливании, мать кормит ребенка строго по часам.

*Поставьте предварительный диагноз.
Назначьте дополнительное обследование, если оно необходимо.
Какую информацию необходимо получить у матери для принятия решения?*

Тест №1

- При функциональном запоре контрастно-бариевая взвесь, данная накануне вечером через рот, на следующий день при обзорной рентгенографии будет определяться
 - Частично в желудке, частично в тонкой кишке и в восходящей кишке.
 - В поперечно-ободочной кишке.
 - Только в тонкой кишке.
 - В прямой кишке.
- При функциональном запоре анатомическое строение органов малого таза, мышц тазового дна
 - Не изменено.
 - Регистрируются пороки развития органов малого таза, мышцы тазового дна не изменены.
 - Органы малого таза не изменены, дисплазия мышц тазового дна.
 - Изменены и органы малого таза и мышцы тазового дна.
- Основные причины функционального хронического запора
 - Нераскрытие ректокопчикового угла, нераскрытие пуборектального угла, нераскрытие анального канала.
 - Нераскрытие ректокопчикового угла, спазм сигмовидной кишки.
 - Нераскрытие пуборектального угла, спазм сигмовидной кишки.
 - Спазм внутреннего и наружного анального сфинктеров.
- Нераскрытие аноректального угла связано в первую очередь с
 - Спазмом пуборектальной петли.
 - Спазмом внутреннего анального сфинктера.
 - Слабостью мышц передней брюшной стенки.
 - Переполненным мочевым пузырем.
- Запоры при болезни Гиршпрунга относятся к
 - Органическим.
 - Неврологическим.
 - Функциональным.
 - Мышечно-неврологическим.
- Запоры при синдроме prune-belly относятся к
 - Органическим.
 - Неврологическим.
 - Функциональным.
 - Мышечно-неврологическим.
- Меконияльный илеус относится к
 - Органическим.
 - Неврологическим.
 - Функциональным.
 - Мышечно-неврологическим.

Тест №2

- Противопоказанием для применения метоклопрамида у ребенка является:
 - синдром рвоты
 - запоры
 - синдром раздраженной кишки
 - механическая кишечная непроходимость
 - нарушение менструального цикла
- Лактулоза обладает свойством:
 - антацидным
 - послабляющим
 - спазмолитическим
 - желчегонным
 - адсорбентным
- Слабительное средство, рекомендуемое к использованию при простом хроническом запоре у ребенка 5 лет, – это:
 - сульфат магния
 - фенолфталеин
 - экстракт крушины
 - лактулоза
 - корень ревеня
- При проктогенном запоре подростку рекомендуется:
 - сульфат магния
 - корень ревеня
 - фенолфталеин
 - фортранс
 - свечи с глицерином
- У ребенка с хроническим запором при рентгеноконтрастном исследовании выявлена зона сужения в дистальных отделах толстой кишки с воронкообразным переходом в расширение. Эти данные характерны для заболевания:
 - хронический функциональный запор
 - долихосигма
 - болезнь Гиршпрунга
 - кишечная непроходимость
 - инвагинация
- У ребенка с хронической диареей, вздутием живота, с задержкой физического развития при морфологическом исследовании биоптата из дистального отдела двенадцатиперстной кишки выявлена атрофия ворсинок, гиперплазия крипт и межэпителиальные лимфоциты больше 40. Эти данные характерны для:
 - гастроинтестинальной формы пищевой аллергии
 - целиакии
 - гастроэнтерита
 - хронического панкреатита
 - лактазной недостаточности

ЗАДАЧА

Мальчик находился на диспансерном наблюдении, жалоб не предъявлял, соблюдал строгую диету №5, лечение не проводили. После перенесенного острого гастроэнтерита появились боли в правом подреберье, запоры, периодически ахоличный стул. Биохимический анализ крови: холестерин 7,9 ммоль/л, щелочная фосфатаза 955 ед/л, АЛТ 36 ед/л, АСТ 38 ед/л, амилаза 100 ед/л. По данным УЗИ печень не увеличена, край ровный, эластичный, паренхима однородная. Желчный пузырь увеличен в размерах, уплотнение и утолщение стенок до 3 мм, в полости гомогенный осадок. Поджелудочная железа увеличена, ее структура эхо-неоднородная.

(Инструкция: Выберите один наиболее правильный ответ)

Изменение состояния подростка обусловлено:

- обострением хронического гепатита
- обострением хронического холецистита
- синдромом холестаза
- дисфункцией билиарного тракта
- острым панкреатитом



Эталонные ответы к тестам и задачам по теме
«Заболевания органов пищеварения»

см. на сайте <http://www.med-sovet.pro/jour/pages/view/2017-1-1>

ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА 2017 ГОД



«МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ»:

профессиональный журнал для практикующих врачей различных специальностей. Периодичность выхода – **18 номеров в год.**

Годовая подписка на 2017 год – 6 534 руб.

Подписка на I полугодие 2017 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/900-17				
№	Наименование товара	Ед. измерения	Кол-во	Цена, руб.
1	Подписка на журнал «Медицинский совет» №1-18 (январь – декабрь) 2017 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 предприя  (Косарева Т.В.)				



ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ		
Получатель: ИНН 7718825272 \ 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-SOJET.PRO