



МЕДИЦИНСКИЙ
СОВЕТ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ

НОРМОБАКТ L

Умеет больше, чем просто пробиотики¹



LGG в составе Нормобакта L

- > указаны в Клинических рекомендациях по лечению ротавирусной инфекции².
- > стимулируют выработку иммуноглобулина A¹, который нейтрализует вирусы.
- > оказывают прямое антитоксическое действие на ротавирус³, т.е. нейтрализуют энтеротоксины вируса, отвечающие за развитие клинических симптомов у больного (диарея, температура)

www.normobact.ru

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

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ №9 (2017) В ДЕТСКОЙ ПОЛИКЛИНИКЕ

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



Фенистил® капли

Единственные* капли при различных симптомах аллергии

уже с 1-го месяца жизни**

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



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

Нормобакт L

Умеет больше, чем просто пробиотики¹



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

www.normobact.ru

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

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

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

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ



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

С НАМИ ВЫ УСПЕШНЕЕ!

www.remedium.ru

НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ
РЫНКЕ РОССИИ
С 1995 ГОДА



РЕМЕДИУМ
ИЗДАТЕЛЬСТВО



КЛИФАР
БАЗЫ ДАННЫХ



РЕПРЕНТ
УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

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



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2017 | № 9

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



В ДЕТСКОЙ ПОЛИКЛИНИКЕ
для непрерывного медицинского образования педиатров



Против боли
и жара*

Panadol

Baby

Мамы доверяют**

с 3-х*
месяцев



П N011292/01 от 23.04.2010

*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. СHRUS/СHPAN/0011/16a.

Информация для специалистов системы здравоохранения



№9 2017

■ НОВОСТИ. ОТКРЫТИЯ И СОБЫТИЯ 8

■ НЕОНАТОЛОГИЯ

И.Л. НИКИТИНА, И.С. КОНОПЛЯ, А.А. ПОЛЯНСКАЯ, А.С. ЛИСКИНА, П.В. ПОПОВА
Характеристика физического и психомоторного развития детей, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом **14**

Л.А. БАЛЫКОВА, А.А. КОСАРЕВА
Традиции вскармливания и воспитания детей в Республике Мордовия. **21**

■ ЗДОРОВЫЙ РЕБЕНОК

И.Н. ЗАХАРОВА, И.Н. ХОЛОДОВА, А.И. БРАГИН, В.В. НЕЧАЕВА
Питание здорового ребенка первого года жизни: так ли все очевидно и все ли мы знаем? **26**

И.И. РЮМИНА, В.В. ЗУБКОВ
Уход за кожей новорожденного. **32**

■ АКТУАЛЬНО

Л.Н. ДРОБОТЬКО, Л.П. КИСЕЛЬНИКОВА, А.Г. СЕДОЙКИН
Грибковые заболевания полости рта. **38**

■ БРОНХОПУЛЬМОНОЛОГИЯ И ЛОР

А.Д. БАРАТАШВИЛИ, Е.П. КАРПОВА
Применение местных деконгестантов в детской практике **44**

Е.В. КАННЕР, С.Б. КРУТИХИНА, А.В. ГОРЕЛОВ
Итоги 15-летнего изучения метапневмовирусной инфекции. Обзор литературы **48**

А.Б. МАЛАХОВ, Н.Г. КОЛОСОВА
Применение амоксициллина при внебольничной пневмонии у детей **52**

Н.Э. БОЙКОВА
К вопросу о роли коллоидного серебра в лечении патологии верхних дыхательных путей и уха. **56**

Е.П. МЕРКУЛОВА, С.Н. КОЛЕСНИКОВА
Хроническая назальная гиперреактивность (современные классификации, клиническая картина, диагностика). **60**

Е.П. КАРПОВА, К.Ю. БУРЛАКОВА
Воспалительные заболевания среднего уха у детей. **65**

В.А. ПАВЛЕНКО, И.М. МЕЛЬНИКОВА, Ю.Л. МИЗЕРНИЦКИЙ
Клинико-диагностические аспекты прогноза бронхиальной астмы у детей раннего возраста. **70**

Н.Г. КОЛОСОВА, С.И. ШАТАЛИНА
Противокашлевые препараты в практике педиатра. **76**

■ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Н.И. УРСОВА
Тактика педиатра при абдоминальной боли у детей **80**

Д.В. УСЕНКО, Е.А. ГОРЕЛОВА
Острые кишечные инфекции вирусной этиологии у детей: возможности диагностики и терапии **86**

■ КЛУБ ЭКСПЕРТОВ ESPGHAN

Ю.А. ДМИТРИЕВА, И.Н. ЗАХАРОВА
Неврологические проявления у больных целиакией **93**

■ НЕВРОЛОГИЯ

М.Г. ПОЛУЭКТОВ, П.В. ПЧЕЛИНА
Сон у детей: от физиологии к патологии **97**

■ АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ

В.А. БЕЛОВ
Основные принципы терапии аллергического ринита в педиатрической практике. **103**

О.В. КАЛЮЖИН
Пробиотические штаммы лактобацилл как иммуномодуляторы: в фокусе – *Lactobacillus rhamnosus* GG. **108**

С.В. ЦАРЕВ
АСИТ – решение в лечении аллергии. **116**

Е.Ф. ГЛУШКОВА, Т.Н. СУРОВЕНКО
Особенности назначения антигистаминных препаратов в педиатрической практике. **120**

М.Д. ВЕЛИКОРЕЦКАЯ
Рекуррентные респираторные инфекции у детей. Причины, своевременная диагностика, эффективное лечение и предотвращение рецидивирования. **124**

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ/ПРАКТИКА

Н.С. ЛЕВ, С.Э. ДЬЯКОВА, М.В. КОСТЮЧЕНКО, Ю.Л. МИЗЕРНИЦКИЙ, Н.Н. РОЗИНОВА, Л.В. СОКОЛОВА
Гиперсенситивный пневмонит у ребенка. Положительный опыт ведения **131**

И.Н. ЗАХАРОВА, Е.А. СОЛОВЬЕВА, Л.Я. КЛИМОВ, С.В. ВАСИЛЬЕВА, Т.М. ТВОРОГОВА, Н.Г. СУГЯН, А.В. РАХТЕЕНКО, В.А. КУРЬЯНИНОВА, П. ПЛУДОВСКИЙ (Pawel Pludovski)
Эффективность коррекции гиповитаминоза D у детей старшей возрастной группы, проживающих в Москве **136**

Т.М. ЧЕРНОВА, Т.В. ЯКОВЛЕВА
Трудности диагностики лимфомы Ходжкина, ассоциированной с вирусом Эпштейна – Барр **144**

М.И. ПЫКОВ, Е.А. ФИЛИПОВА, В.Э. РЫЧКОВА, А.В. ДЕГТЯРЕВА, А.А. ПУЧКОВА
Ультразвуковая диагностика изменений почек у детей с синдромом Алажилля. **148**

■ ШКОЛА ПЕДИАТРА

М.К. БЕХТЕРЕВА, В.В. ИВАНОВА, М.Я. ИОФФЕ
Что мы упускаем в лечении детей? **154**

В.К. КОТЛУКОВ, Т.В. КАЗЮКОВА, Н.В. АНТИПОВА
Наружные дерматологические средства для ухода за кожей детей первых лет жизни. **160**

Пищевая аллергия: типичные ошибки педиатров **162**
Беседа с заведующей кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ профессором Ириной Николаевной Захаровой.

■ ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ

С.И. МЕЛЬНИК, М.В. ПИНЕВСКАЯ, Е.А. ОРЛОВА, С.В. СТАРЕВСКАЯ, И.Ю. МЕЛЬНИКОВА, В.И. ЛАРИОНОВА
Дефицит альфа-1-антитрипсина у детей **166**

■ ДИССЕРТАНТ

О.А. СЛЕСАРЕВА, Т.Е. ПОТЕМИНА
Факторы риска развития фолликулярных кист челюстей у детей **171**

■ ТЕСТЫ/ЗАДАЧИ 174



УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза МЗ РФ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой
Анциферов М.Б., академик РАЕН, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии
Аполихина И.А., д.м.н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова», Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии
Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, заведующий отделом ангиологии и сосудистой хирургии НИИ клинической хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Блохин Б.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Гарашенко Т.И., д.м.н., профессор, НКЦО ФМБА России, РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Гасилина Е.С., д.м.н., заведующая кафедрой детских инфекций, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ
Гончарова О.В., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра спортивной медицины и медицинской реабилитации
Захарова И.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ
Ильина Н.И., д.м.н., профессор, заместитель директора по клинической работе ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, главный врач клинического института
Ишмухаметов А.А., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГУП «Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», ФАНО
Коровина Н.А., академик РАМТН, д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ, кафедра педиатрии
Крюков А.И., д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ
Маев И.В., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и детской кардиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова МЗ РФ
Мельниченко Г.А., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра эндокринологии; директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, заместитель директора ЭНЦ по науке

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии Учебно-научного медицинского центра (УНМЦ) Управления делами Президента РФ (УДП РФ)
Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Никитина И.Л., д.м.н., заведующая НИЛ детской эндокринологии, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург
Никифоров В.С., д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ
Носуля Е.В., д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ, кафедра оториноларингологии
Недогода С.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ
Парфенов В.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Прилепская В.Н., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» МЗ РФ
Рачин А.П., д.м.н., профессор, заведующий отделом эволюционной неврологии и нейрофизиологии ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» МЗ РФ
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 последипломного образования
Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; заместитель директора ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ по научной работе, директор Института диабета ФГБУ ЭНЦ
Шляхто Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова
Явелов И.С., д.м.н., ФГБУ «ГНИЦ профилактической медицины» МЗ РФ

Главный редактор: Айдар Ишмухаметов, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор

Редакция: ООО «РЕМЕДИУМ»

Генеральный директор: Татьяна Косарева

Шеф-редактор: Александр Хитров

Ответственный за выпуск: Юлия Чередниченко

Редакционная коллегия: Людмила Головина, Ксения Кириллова,

Наталья Марченко, Ирина Филиппова

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Сергей Палилов, Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения: Марина Ткачева, Андрей Качалин,

podpiska@remedium.ru

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

Для корреспонденции: Россия, 105082, Москва, а/я 8. www.remidium.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 23 июня 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 flirpova@gemedium.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.



Глубокоуважаемые коллеги!

Редакция журнала «Медицинский совет» продолжает публикации статей для практикующих педиатров и врачей смежных специальностей в виде специальных выпусков: «В детской поликлинике».

В новом номере журнала традиционно представлены статьи по наиболее актуальным проблемам современной педиатрии. Так, вы найдете обзорные и оригинальные публикации, посвященные вопросам ухода и вскармливания новорожденных и детей раннего возраста, особенностям их физического и психомоторного развития, а также лечения и профилактики заболеваний, наиболее часто встречающихся в педиатрической практике.

Особо хотелось бы обратить ваше внимание на материалы, представленные в разделах «Клинический случай/практика», «Трудный диагноз», «Школа педиатра» и «Клуб экспертов». Кроме этого, на страницах номера представлены также фрагменты продолжающихся или только что выполненных диссертационных исследований. Редакционная коллегия выражает надежду, что информация, изложенная в указанных статьях, не только расширит научный кругозор, но и позволит использовать полученные знания в своей практической деятельности. Ну и конечно, традиционно представлен раздел, содержащий тестовые задания, решение которых позволит успешно подготовиться врачам-педиатрам к сертификационным и аттестационным заданиям.

**Андрей Леонидович Заплатников,
доктор медицинских наук, профессор**

Редакционный совет номера «Педиатрия»



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).



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



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



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



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



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



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



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



Иван Ванденплас (Yvan Vandenas), 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 ГМУ; руководитель гастроэнтерологической/гепатологической службы и Республиканского детского центра периодической болезни МК «Арабкир» – Института здоровья детей и подростков. Является членом Международного общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN, full member); детских ревматологов (PRESS).



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



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



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



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



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



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



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



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



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



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



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



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



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



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



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



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



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



Меркулова Елена Павловна, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии Белорусской 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.



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 противинфекционной защиты». Область научных и практических интересов: педиатрия, аллергология и иммунология. Имеет более 150 научных публикаций.



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



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



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



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



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



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



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



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



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



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



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



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



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



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



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



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



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

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



НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ
РЫНКЕ РОССИИ
С 1995 ГОДА



РЕМЕДИУМ
ИЗДАТЕЛЬСТВО



КЛИФАР
БАЗЫ ДАННЫХ



РЕПРЕНТ
УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

С НАМИ ВЫ
УСПЕШНЕЕ!

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

www.remedium.ru

МЯГКИЕ КОНТАКТНЫЕ ЛИНЗЫ БЕЗОПАСНЫ ДЛЯ ДЕТЕЙ

Тем не менее необходим строгий родительский контроль за их ношением. Риски осложнений при ношении мягких контактных линз у детей не выше, чем у взрослых. Такой вывод делает доктор Марк Булимор (Mark Bullimore) из колледжа оптометрии Хьюстонского университета (University of Houston College of Optometry), который провел всесторонний обзор исследований на тему безопасности. Анализ был сосредоточен на симптомах возможного воспаления или инфекции – так называемых инфильтративных событий роговицы. В большинстве случаев в этом нет ничего страшного, но около 5% этих воспалений оказываются довольно серьезной инфекцией – микробным кератитом. Для обзора использовались данные девяти перспективных исследований, включая 1800 пациенто-лет – детей и подростков от 7 до 19 лет, носящих мягкие контактные линзы.

Анализ собранных данных показал низкий уровень воспалительных заболеваний роговицы: 136 событий за 10 000 пациенто-лет. Причем у детей младшего возраста эти проблемы встречались реже: 97 случаев на 10 000 пациенто-лет у детей в возрасте от 8 до 12 лет по сравнению с 335 на 10 000 пациенто-лет у подростков от 13 до 17 лет. Случаи микробного кератита у детей младшего возраста не были обнаружены. У подростков уровень этого заболевания составлял 15 случаев на 10 000 пациенто-лет – точно такие же показатели и у взрослых. Повышенный риск осложнений у подростков, скорее всего, связан с поведенческими факторами – тинейджеры и спят в линзах, и принимают душ. «Общая картина заключается в том, что частота инфильтративных событий роговицы у детей не выше, чем у взрослых, а у младших школьников может быть значительно ниже, – резюмирует Булимор. – А родительский контроль станет дополнительной защитой». Все мягкие контактные линзы, одобренные для повседневного и ночного ношения, не имеют возрастных ограничений, что свидетельствует об их безопасности. Тем не менее необходимы более тщательные исследования, особенно в связи с тенденцией использовать линзы для контроля миопии.



ВИТАМИН D ЗАЩИЩАЕТ БУДУЩЕГО РЕБЕНКА ОТ АСТМЫ

Прием этой добавки во время беременности положительно влияет на иммунную систему новорожденного. Прием витамина D во время беременности может помочь защитить будущего ребенка от астмы, а также от респираторных инфекций, которые являются фактором риска развития этого заболевания в детском возрасте. К такому выводу пришла группа исследователей из Королевского колледжа Лондона (King's College London), которая утверждает, что увеличение во втором и третьем триместре беременности суточной дозы этой добавки до 4400 МЕ вместо рекомендуемых 400 МЕ оказывает положительное влияние на иммунную систему новорожденного.

В рамках исследования женщины на 10–18 неделях беременности принимали высокие и низкие дозы витамина D. А затем у 51 беременной женщины взяли пуповинную кровь, чтобы проверить реакции врожденной иммунной системы плода, которая формирует первую линию защиты организма от инфекции и Т-лимфоцитов, отвечающих за более длительную защиту. Оказалось, что более сильные реакции врожденных цитокинов и более выраженная выработка IL-17A показали младенцы, чьи матери получали более высокие дозы витамина D. Предполагается, что оба типа ответа улучшают защиту новорожденных от инфекции. Учитывая, что сильные иммунные реакции в раннем возрасте ассоциируются со снижением риска развития астмы, то с большой долей вероятности это приведет к улучшению состояния органов дыхания в детском возрасте.

«Витамин D является перспективной областью исследований для лечения астмы, и наша работа – лишь первый шаг на этом пути, – резюмирует координатор Европейского партнерства по исследованиям и инновациям в области астмы Саманта Уолкер (Samantha Walker).



ПАССИВНОЕ КУРЕНИЕ ПРОВОЦИРУЕТ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Воздействие табака в раннем детстве еще более увеличивает риск развития ревматоидного артрита.

Результаты исследования, представленного на ежегодной конференции Европейского конгресса ревматологов EULAR-2017, подтвердили связь между активным курением и риском развития ревматоидного артрита (РА). Но впервые было высказано предположение, что пассивное курение в детском возрасте значительно увеличивало этот риск у взрослых курильщиков.

Кроме того, предварительные результаты метаанализа показали, что курение связано с увеличением прогрессирования структурного повреждения позвоночника у пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС). Это еще одна важная причина, по которой ревматологи должны побуждать своих пациентов отказаться от курения.

Чтобы проанализировать влияние активного и пассивного курения на риск развития РА, начиная с 1990 г. велось наблюдение за большим количеством женщин-добровольцев, родившихся между 1925 и 1950 гг. Женщинам были направлены 11 опросников для сбора медицинских, демографических, экологических и гормональных данных, а также диетических привычек.

Воздействие пассивного курения оценивалось по следующему вопросу: «Приходилось ли вам в детстве оставаться в прокуренной комнате?». Ответ считался положительным, если выбирались варианты «да, несколько раз» или «да, по несколько часов ежедневно».

Результаты показали, что у курильщиков, которые в детстве подвергались пассивному воздействию табака, коэффициент риска составлял 1,73, в то время как у тех, кто в детстве не оставался в прокуренном помещении, коэффициент опасности составлял 1,37.

Чтобы определить связь курения с прогрессирующими нарушениями позвоночника у пациентов с АС, учеными были проанализированы все имеющиеся на данный момент исследования, которые подтвердили ее.

«Курение является основным фактором риска не только для восприимчивости к болезням, но также и для ухудшения состояния у пациентов с АС, – сказал ведущий автор исследования Сервет Акар (Servet Akar) из Университета Катип Целеби в Измире (Izmir Katip Celebi University). – Усилия ревматологов должны быть направлены на то, чтобы побудить своих пациентов с АС отказаться от курения, поскольку это может существенно повлиять на качество жизни в будущем».



ПОКАЗАТЕЛИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ГЕПАТИТА С СРЕДИ НОВОРОЖДЕННЫХ ЗАНИЖЕНЫ

Исследование специалистов Центра по контролю и предотвращению заболеваний (CDC) показало, что получаемые сведения о распространенности гепатита С среди новорожденных не отражают реальной картины, при этом число женщин репродуктивного возраста с выявленной острой формой гепатита С растет с каждым годом.

Магистр общественного здравоохранения Катлин Ли (Kathleen N. Ly) с колл. из подразделения вирусных гепатитов CDC проанализировали сведения в двух крупнейших базах данных: National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS) за период с 2006 по 2014 г. и Quest Diagnostics Health Trends с 2011 по 2014 г. В исследование были включены более 171 тыс. женщин репродуктивного возраста (15–44 года) и 1 859 детей (в возрасте 2 до 13 лет) с выявленным гепатитом С из базы данных NNDSS, а также 2,1 млн женщин репродуктивного возраста и более 56,5 тыс. детей, которые прошли обследование на гепатит С в Quest Diagnostics.

Было установлено, что с 2006 по 2014 г. количество женщин репродуктивного возраста с острым гепатитом С возросло в 3,4 раза. По данным Quest Diagnostics, за тот же период среди 57 тыс. детей было выявлено 432 случая (0,76%) инфекционного гепатита С. Согласно оценкам Quest Diagnostics, ежегодно в среднем у 29 тыс. женщин с гепатитом С рождаются 1 700 инфицированных вирусом детей, тогда как в NNDSS сообщается только о 200 случаях ежегодного рождения детей с гепатитом С.

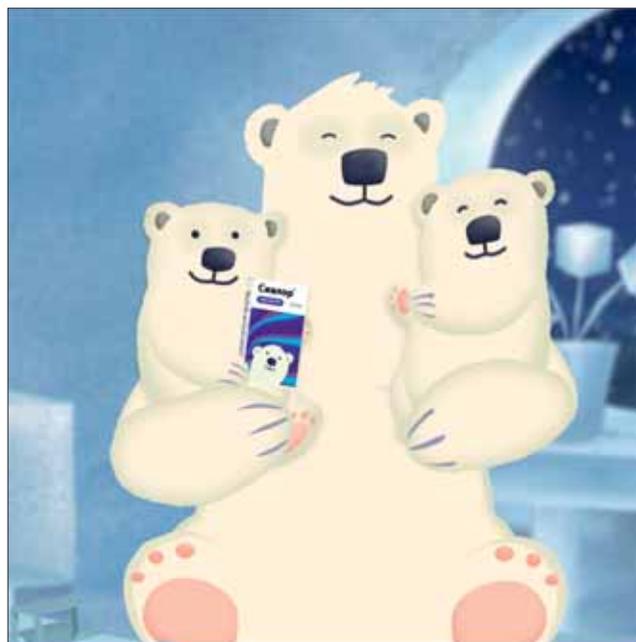


ДЕТЯМ С ПЕРЕЛОМАМИ ПОКАЗАНО УЗИ

Это исследование – лучшая альтернатива рентгеновскому снимку. Ультразвуковое исследование Point-of-Care Ultrasound (POCUS) у детей является более точным методом диагностики и при этом менее болезненным по сравнению с рентгенографией. Таковы результаты исследования ученых из Университета Западного Онтарио, Канада (Western University).

В кросс-секционном исследовании приняли участие дети в возрасте 4–17 лет с подозрением на переломы дистальной части предплечья. Его задачей было изучение характеристик теста и сравнение результатов POCUS с рентгеновскими лучами. Среди 169 детей у 76 были обнаружены переломы. POCUS показал чувствительность 94,7% и специфичность 93,5%. Этот метод также ассоциировался с удовлетворенностью взрослых, ухаживающих за больным ребенком. Кроме того, отмечалось, что продолжительность процедуры значительно короче, чем при рентгене, и болезненность меньше.

«Результаты показывают, что POCUS – это точный инструмент для диагностики переломов дистального предплечья у детей, который может стать жизнеспособной альтернативой рентгеновскому излучению, поскольку имеет массу дополнительных преимуществ: метод малозатратный с экономической точки зрения, а сама процедура недолгая и безболезненная», – подчеркивает ведущий автор исследования Нэвин Пунаи (Naveen Poonai), профессор педиатрии, который является признанным международным экспертом по оценке и лечению острой боли у детей и роли POCUS в педиатрической неотложной медицине.



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



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

Реклама. Гигиеническое средство. Не является лекарством

НЕ СЛЕДУЕТ ДАВАТЬ ФРУКТОВЫЕ СОКИ НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ РЕБЕНКА

Вместо фруктовых соков детям и подросткам гораздо полезнее употреблять в пищу свежие плоды.

Американская академия педиатрии (American Academy of Pediatrics – AAP) опубликовала обновленные рекомендации, касающиеся употребления фруктового сока детьми и подростками. Эксперты подчеркивают, что детям до года нужно предлагать измельченные плоды или фруктовые пюре, но избегать фруктового сока.

По мнению авторов, в идеале ребенок до полугода должен получать только грудное молоко или детскую смесь, если грудное вскармливание невозможно. Детям старше 6 мес. можно периодически давать сок в чашке, если это необходимо по медицинским показаниям, но не оставлять его в бутылочке на целый день. Также не стоит давать детям соки перед сном. Поить ребенка нужно только 100%-ным свежевыжатым или восстановленным соком. Количество потребляемого сока не должно превышать полстакана в день, если ребенку от 1 до 3 лет. Детям в возрасте 4–6 лет можно давать немного больше, а старшим детям и подросткам достаточно одного стакана фруктового сока в день. Стоит помнить, что употребление сока может быть связано с недостаточным или избыточным рационом, способствовать диарее, вздутию живота и кариесу. При этом разбавление сока водой не снижает риск для здоровья зубов. Авторы рекомендуют педиатрам выяснять количество потребляемого ребенком сока при жалобах на диарею, метеоризм или боли в области живота. Они напоминают, что ребенку нельзя давать грейпфрутовый сок, когда он принимает любые препараты, в метаболизме которых участвует СYP3A4. И конечно, следует советовать родителям не давать детям и подросткам непастеризованные соки, а также не пытаться лечить соками диарею или обезвоживание. Авторы также считают, что педиатры способны влиять не только на родителей, но и на политику в отношении детского здоровья в целом, например на уровне школ.



В ЕВРОПУ ВЕРНУЛАСЬ КОРЬ

ВОЗ предупредила о вспышке кори в Европейском регионе.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) заявила о распространении кори в европейских странах, в которых отмечается низкий уровень иммунизации населения: только в январе было зафиксировано 500 случаев инфицирования.

«В свете уверенного продвижения к полной победе над корью, наблюдавшегося последние два года, рост числа случаев заболевания в Европе вызывает у нас особые опасения. Учитывая сегодняшние маршруты перемещений, ни одна страна и ни один человек не защищен от вируса кори. В Европе будут новые вспышки кори, пока в каждой стране не достигнут уровня иммунизации, необходимого для защиты всего населения», – рассказала глава Европейского бюро Жужанна Якаб (Zsuzsanna Jakab). Наиболее неблагоприятная ситуация по кори регистрируется во Франции, Германии, Италии, Румынии, Польше, Швейцарии и на Украине. На эти страны приходится 474 случая инфицирования из 559, отмеченных в январе 2017 г. Всего в европейский регион ВОЗ входит 53 страны, включая Россию, Казахстан и Израиль. Специалисты подчеркивают, что распространение инфекционного заболевания связано со снижением охвата программами иммунизации.

Ранее сообщалось, что с начала февраля 2016 г. в Румынии корью заболело 3,4 тыс. человек, тогда как годом ранее было зафиксировано только 7 случаев инфицирования. Вспышка кори стала причиной смерти 17 детей.



ГОРМОНАЛЬНЫЙ ФОН В ПУБЕРТАТЕ ВЛИЯЕТ НА ОБУЧАЕМОСТЬ

Выводы о влиянии гормонов при половом созревании на созревание лобных отделов коры головного мозга мышей могут быть актуальны и для девочек-подростков.

Ученые Калифорнийского университета в Беркли (University of California, Berkeley) установили, что половые гормоны способны влиять на обучаемость. Исследование проводилось с участием самок мышей, однако авторы работы считают, что результаты вполне могут распространяться на человека. Это значимая информация, учитывая, что половое созревание современных школьниц порой начинается уже в 7–8 лет.

Исследователи инициировали половое созревание у молодых мышей-самок путем введения в организм половых гормонов, эстрадиола и прогестерона. Во второй группе мышей животным удалили яичники, исключив возможность наступления пубертатного периода. Затем у мышей в обеих группах измеряли электрическую активность клеток головного мозга в лобном отделе коры, который связан с обучением, вниманием и контролем поведения. У животных из первой группы наблюдались значительные изменения активности синапсов, что, как считается, влияет на пластичность ЦНС. Кроме того, ученые сравнили способность мышей в обеих группах к обучению. Они прятали колечки из сухого завтрака Cheerios в чашках, наполненных древесной стружкой, ароматизированной лакрицей, гвоздикой, тимьяном или лимоном, предлагая животным найти лакомство. После того как мыши усваивали, какой запах связан со спрятанной пищей, колечки перекладывали в чашку с другим наполнителем. Обнаружилось, что мыши из первой группы, на которых воздействовали половые гормоны, хуже адаптировались к изменениям и медленнее усваивали новые правила. «Начало полового созревания влияет на некий «переключатель» в лобных отделах коры головного мозга, что снижает обучаемость», – говорит ведущий автор работы Линда Уилбрехт (Linda Wilbrecht), доцент в области психологии и нейронаук в Калифорнийском университете. – У современных городских девочек половое созревание начинается рано, что во многом обусловлено стрессовыми факторами и распространенностью ожирения. Обычно в этот период ухудшаются показатели успеваемости и психического здоровья. Мы впервые установили, что не только возраст, но и сам гормональный фон в пубертатном периоде играет роль в созревании лобных отделов коры головного мозга. Если начало гормональных изменений приходится на второй-третий класс, когда изучаются базовые дисциплины, девочки могут больше внимания уделять общению со сверстниками, чем учебе, и это способно стать проблемой».

Ученые намерены продолжить исследования с участием мышей-самцов, чтобы изучить, влияют ли аналогичным образом на мозг мужские половые гормоны.



В медицине главным лекарством
является сам врач



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



Журнал для практикующих
врачей различных
специальностей

Каждый номер посвящен
одному из разделов медицины



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



РЕМЕДИУМ
ГРУППА КОМПАНИЙ

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

www.med-sovet.pro

СЕГОДНЯ 130 МИЛЛИОНОВ ДЕТЕЙ НУЖДАЮТСЯ В ГРУДНОМ МОЛОКЕ

К такому выводу пришли ведущие российские и зарубежные исследователи по итогам 12-го Международного симпозиума по вопросам грудного вскармливания и лактации, состоявшегося в апреле во Флоренции (Италия).

Сара Фунаро, советник по вопросам благосостояния и здравоохранения (Флоренция), открыла симпозиум словами защиты и поддержки всех детей мира: «Флоренция гордится тем, что принимает симпозиум по такой важной теме. Сегодня эти вопросы должны стать темой для политического обсуждения на всех уровнях».

«В Швеции почти все дети находятся на грудном вскармливании. В этой стране некротизирующий энтероколит (НЭК) практически не встречается даже у недоношенных младенцев. Мы можем создавать все более совершенные заменители, однако воссоздать такой уникальный продукт, как материнское молоко, мы не в состоянии», – заявил профессор Бо Лённердал, возглавляющий исследовательскую программу по вопросам детского питания в университете Калифорнии (Дэвис), автор революционных исследований, в результате которых мир узнал о биологически активных функциях грудного молока. Недавние исследования показали, что биологическая активность молока еще выше, чем принято было считать прежде: лактоферрин способен убивать стрептококковые бактерии и снижать частоту возникновения диареи у детей первого года жизни. Белок под названием α -лактальбумин стимулирует иммунную систему, способствует формированию здоровой микробиоты кишечника и помогает младенцу усваивать ряд необходимых микроэлементов. Белки мембраны жировых глобул молока (МЖГМ) борются с инфекциями, а также способствуют повышению показателей когнитивного развития (оценка производилась по достижению детьми годовалого возраста). Белок остеопонтин, которого в женском молоке гораздо больше, чем в коровьем, значительно укрепляет иммунную систему и способствует развитию мозга.

«Мы намеревались исследовать антибактериальные свойства молока, однако, посмотрев в микроскоп, вдруг увидели, как молоко убивает раковые клетки. Сегодня мы стоим на пороге создания онкотерапии нового поколения – препаратов на основе грудного молока». Катарина Сванборг, профессор клинической иммунологии университета Лунда (Швеция), посвятила более двадцати лет жизни тому, чтобы выделить из грудного молока и исследовать протеиново-липидный комплекс HAMLET (Human α -lactalbumin made lethal to tumor cells, человеческий альфа-лактальбумин, летальный для опухолевых клеток), который, как было доказано, *in vitro* убивает более 40 видов раковых клеток. Под воздействием этого комплекса уменьшаются в размерах глиобластома (инвазивные опухоли головного мозга), раковые опухоли в мочевом пузыре и прямой кишке мышей. Доказано, что комплекс препятствует развитию у мышей рака прямой кишки. У человека применение комплекса приводит к быстрому снижению размеров опухолей мочевого пузыря, а также вирусных кожных опухолей. Следующим этапом должны стать крупномасштабные исследования (рака мочевого пузыря и шейки матки), производство препарата, токсикологическая экспертиза и получение одобрения от контролирующих органов. Станет ли HAMLET новым словом в области борьбы с раком? Пока что мы знаем одно: он убивает опухолевые клетки и не дает побочных эффектов. Вот почему HAMLET можно назвать новой надеждой для тех, кто болен раком.

«Грудное молоко – это адаптация, возникшая более 300 миллионов лет назад. Грудное молоко содержит жир из материнского организма и минеральные вещества из материнских костей, мать вырабатывает жидкое вещество, чтобы кормить своего младенца. Так делают только млекопитающие. Только млекопитающие сосут грудь. Однако в рамках класса млекопитающих каждый вид, каждая культура, каждая мать обладают уникальными свойствами, наиболее подходящими к каждой конкретной ситуации; точно так же уникально и молоко каждой матери». Адьюнкт-профессор Кэти Хинде (Центр эволюции и медицины университета Аризоны, глава Лаборатории сравнительной лактации в Национальном центре исследования приматов (Калифорния)) говорит о грудном молоке и о важности грудного вскармливания, подкрепляя свои слова весомыми доводами из области эволюции млекопитающих и человека. У тюленей лактация длится всего 4 дня, у орангутанов – 9 лет, а первые люди, по всей видимости, кормили детей грудью примерно столько же, сколько мы сегодня, – об этом свидетельствуют результаты изучения их зубов. Маленький тюлень начинает копить жир, маленький орангутан цепляется за мать, человеку же требуется молоко наиболее сложного состава, поскольку оно должно питать сложный мозг, которому предстоит конкурировать, играть, изобретать и строить планы на далекое будущее.

«В первые несколько часов, дней и месяцев жизни для матери и ребенка нет ничего важнее, чем контакт «кожа к коже» и кормление грудью, но иногда это приводит к ужасным трагедиям». Доктор Риккардо Даванцо (директор отделения неонатологии (Триест), глава рабочей группы по вопросам грудного вскармливания при Министерстве здравоохранения Италии) привлек внимание собравшихся к редким, однако от этого не менее трагическим случаям смертей недоношенных и в целом здоровых младенцев. Причиной смертей являются такие в целом невинные практики, как совместный сон и даже грудное вскармливание и контакт «кожа к коже» в определенной позе в первые несколько часов, дней или месяцев жизни. В ряде случаев СВМС (синдром внезапной младенческой смертности) и ВПКМ (внезапного послеродового коллапса младенца) можно предотвратить, избежав трагедии. Для этого доктор Даванцо разработал больничные протокол и рекомендации по уходу на дому, с тем чтобы врачи, медсестры и

родители могли проследить за состоянием ребенка в первые часы и дни его жизни во время контакта «кожа к коже» и кормления грудью, а также соблюдали правила безопасного сна и кормления грудью в первые три месяца, когда младенец наиболее уязвим.

«Материнское молоко – лучшее лекарство для недоношенного младенца. Я не устаю повторять это матерям, которые тревожатся за своих детей. У них есть возможность помочь своим детям. Вместе с тем я убежден, что, если ребенок не может получать материнское молоко, это вовсе не значит, что его следует лишиться всех тех преимуществ, которые он получит вместе с таким уникальным продуктом, как грудное молоко. Для таких детей лучшим решением будет донорское молоко. Мы можем даже улучшить это молоко, пастеризовав его, – оно станет абсолютно безопасным, но сохранит большую часть питательных веществ и биологически активных свойств». Профессор Гвидо Моро (бывший профессор университета Милана; глава роддома Macedonio Melloni Maternity Hospital (Милан), первый президент Европейской ассоциации банков молока и президент Итальянской ассоциации банков донорского грудного молока, награжден золотой медалью Милана в знак признания своей научной и общественной деятельности) рассказал о том, что требуется уязвимым недоношенным европейским детям. В настоящее время он работает над созданием аппарата для краткой высокотемпературной пастеризации, позволяющей сохранить важнейшие белки, олигосахариды, гормоны и другие биологически активные вещества, содержащиеся в грудном молоке, с тем чтобы дети, зависящие от донорского грудного молока, получали более качественное питание, в особенности в самые первые дни жизни, когда эти дети так уязвимы.

«Первые две недели мать должна есть, спать и кормить грудью. Абсолютно все остальное должен делать отец. Его помощь исключительно важна, поскольку благодаря ей мать получает возможность запустить процесс лактации и кормить ребенка грудью». Профессор Диана Спатц (Университет Пенсильвании, директор программы по вопросам лактации в детской больнице Филадельфии, обладательница Национальной премии медсестер в сфере неонатологии (США)) энергично призвала присутствующих по-новому строить информирование матерей о важности грудного молока и всячески поддерживать их в стремлении кормить ребенка грудью. Предложенная профессором Спатц модель из десяти шагов поможет кормить грудью даже матерям, дети которых находятся в отделении интенсивной терапии (сюда включается помощь отцов, других таких же матерей и местных организаций).

«Сердце будет здоровее, умственные способности – выше, мышцы – крепче, способность контролировать свое поведение – лучше. Все это – результат грудного вскармливания». Адьонкт-профессор Донна Геддес (Университет Западной Австралии; она с помощью ультразвука выяснила, как на самом деле выглядит лактирующая грудь, и доказала, что в последние 160 лет мы руководствовались неверными представлениями) выразила свою позицию кратко и внятно. Процесс кормления грудью укрепляет важные участки челюстно-лицевого аппарата, позволяя избежать «плоского» лица, а также болезней зубов, связанных с неправильным

прикусом. В настоящее время Донна Геддес разрабатывает давно необходимые нам методики, предназначенные для того, чтобы с помощью накладок на грудь облегчить недоношенному ребенку захват и позволить ему как можно раньше и как можно дольше питаться из груди.

«Грудное молоко – это мощное лекарственное средство и идеальная пища, которая может изменить жизнь недоношенных младенцев еще в большей степени, нежели доношенных. Следует наконец установить необходимые критерии и процедуры, позволяющие недоношенным младенцам в полной мере воспользоваться всеми достоинствами грудного молока», – отметил адъюнкт-профессор Луиджи Корвалия (отделение педиатрии университета Болоньи; ОИТН больницы Sant'Orsola-Malpighi (Болонья); Банк грудного молока Болоньи). Традиционные критерии роста и веса младенца получены при исследовании детей, получавших искусственное питание, однако исследования показали, что у недоношенных младенцев, получающих смеси, происходит резкий прирост веса (в основном они становятся пухлыми), в то время как дети, получающие грудное молоко, растут медленнее. Однако результаты оценки здоровья и когнитивных способностей в возрасте двух и пяти лет явственно свидетельствуют о том, что недоношенные дети, получавшие грудное молоко, опережают своих ровесников, получавших смесь.

«Мы ориентируемся не на результат для ребенка, а на результат для семьи, поскольку в длительной перспективе здоровье и счастье ребенка зависит от здоровья и счастья его родителей. Когда родителям страшно везти своего ребенка из больницы домой, возникает недопустимая ситуация. Мы стремимся ее изменить». Адьонкт-профессор Карел О'Брайен (отделение педиатрии больницы Sinai Health System, Торонто, Канада) совместно с профессором Шу Ли приняла участие в разработке подхода, включающего вовлеченность семьи, и представила на симпозиуме эту замечательную новую модель. Дети с сильной степенью недоношенности после рождения в среднем 70 дней остаются в больнице. Данный подход, включающий вовлеченность семьи, подразумевает, что не только мать, но и отец приходят в ОИТН не как посетители, а как полноценный персонал, ухаживающий за ребенком целый день. Кормлением грудью дело не ограничивается; медсестры учат обоих родителей пользоваться необходимыми медицинскими приспособлениями и инструментами. Там, где используется подход FICARE, дети выздоравливают успешнее, уровень грудного вскармливания растет, а уровень стресса, испытываемого родителями, снижается начиная со времени, проведенного в больнице, и далее, после возвращения домой.

Девять ученых, 450 делегатов со всего мира, два дня докладов, захватывающие исследования, и в итоге – вопрос: не пора ли сделать задачи, связанные с грудным молоком и грудным вскармливанием, темой номер один в сфере здравоохранения? Почему же этого еще не произошло? Каждый год в мире рождается 130 млн детей. Они не могут выступить в свою защиту. Нужны люди, которые защитят их интересы на всех уровнях: гинекологи, акушеры, неонатологи, медсестры, консультанты по лактации, администрация больниц, страховые организации и, наконец, те, в чьи обязанности входит принятие решений.

ХАРАКТЕРИСТИКА ФИЗИЧЕСКОГО И ПСИХОМОТОРНОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Физическое и нервно-психическое развитие детей, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом (ГСД), представляет исследовательский интерес. Мы обследовали 28 детей, у матерей которых был диагностирован ГСД, в периоде новорожденности и в 6 месяцев. По параметрам физического развития при рождении преобладали дети с опережением роста и средними значениями индекса массы тела (ИМТ), а к концу первого полугодия жизни большинство детей имели значения названных параметров в среднем, т. е. нормальном для данного возраста, диапазоне, однако удельный вес дефицитного ИМТ оставался неизменным. Инсулиноterapia во время беременности не оказывала значимого влияния на частотные характеристики детей с отклонениями в физическом развитии. Отклонения в нервно-психическом развитии детей 6-месячного возраста, рожденных от женщин с гестационным сахарным диабетом и нецелевым метаболическим контролем, в большей степени были представлены нарушениями сенсорной сферы и взаимодействия с предметами; в меньшей степени – развитием эмоциональной и голосовой сфер. Наименьшие отклонения у детей данной группы были установлены в отношении развития двигательной сферы.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет, дети, физическое развитие, нервно-психическое развитие.

I.L. NIKITINA, PhD, I.S. KONOPLYA, A.A. POLYANSKAYA, A.S. LISKINA, P.V. POPOVA

The North-West Federal Almazov Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

CHARACTERIZATION OF PSYCHOLOGICAL AND PHYSICAL DEVELOPMENT IN CHILDREN OF GESTATION DIABETES PREGNANCIES

The physical and neurological development of children born to mothers with gestation diabetes mellitus (GDM) is a matter of research interest. We examined 28 children whose mothers were diagnosed with GDM, in the newborn period and at 6 months. By the parameters of physical development at birth the number of children with outstripping development and the average body mass index (BMI) was predominant and by the end of the first semester of life most of the children had the values of the average parameters specified above, that is, normal for that age, range, but the proportion of the deficient BMI remained unchanged. Insulin therapy during pregnancy had no significant impact on the frequency characteristics of children with physical development disorders. The neurological disorders of the six-month-old children born of women with gestation diabetes mellitus and non-targeted metabolic control were more severely represented by sensory sphere disturbances and interaction with subjects; to a lesser extent - by emotional and voice development. The children of this group had the minimum disturbances in the development of the motor sphere.

Key words: Gestation diabetes mellitus, children, physical development, neurological development.

Теория фетального программирования роста, развития, метаболического статуса, характера заболеваемости на протяжении всей следующей после рождения жизни человека приобретает в настоящее время все большее распространение, основанное на накоплении подтверждающих ее фактических данных. Действительно, условия внутриутробного развития плода, особенности его взаимодействия с материнским организмом, накопление энергетических и метаболических субстратов во многом определяют фенотип индивидуума в постнатальной жизни. Однако следует признать, что краткосрочные и отдаленные следствия фето-материнских взаимоотношений и взаимных влияний остаются неизученными исчерпывающе и потому составляют исследовательский интерес. Так, к числу активно изучаемого в последние годы относится влияние гестационного сахарного диабета (ГСД) матери на развитие плода и ребенка после рождения в разные возрастные периоды. В настоящее время нет определенных данных о распространенности ГСД, которая варьирует от 1 до 14% в

общей популяции, что связано с использованием различных диагностических критериев. В последние годы возникла необходимость пересмотра последних, основанная на полученных убедительных данных о неблагоприятном влиянии на плод «мягкой» материнской гипергликемии, более низкой, чем ранее принятые в качестве диагностических критериев ГСД, уровней гликемии. Так, результаты Исследования гипергликемии и неблагоприятных исходов беременности (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes – HAPO study), проведенного в 15 центрах в 9 странах в 2000–2006 гг. и включившего 25 505 беременных женщин, позволило уточнить критические значения гипергликемии, оказывающей влияние на превышение веса плода и уровня С-пептида более 90-го перцентиля для гестационного возраста, увеличение частоты кесарева сечения и неонатальной гипогликемии, а также других неблагоприятных событий, таких как преждевременные роды, родовой травматизм, гипербилирубинемия, потребность в оказании интенсивной помощи. Оказалось, что эти значения ниже используемых ранее в качестве критериев

Таблица 1. Значения глюкозы венозной плазмы для диагностики ГСД [1, 2, 3]

Уровень гликемии при первичном обращении		
Натощак	≥5,1 ммоль/л, но <7,0 ммоль/л	≥92 мг/дл, но <126 мг/дл
При проведении ОГТТ с 75 г глюкозы на любом сроке беременности		
Через 1 ч	≥10,0 ммоль/л	≥180 мг/дл
Через 2 ч	≥8,5 ммоль/л	≥153 мг/дл

Примечание: Для диагноза ГСД на любом сроке беременности достаточно одного аномального значения глюкозы венозной плазмы. При проведении ОГТТ достаточно одного аномального значения глюкозы венозной плазмы из трех, которое было бы равным или выше порогового. При получении аномальных значений в исходном измерении нагрузка глюкозой не проводится; при получении аномальных значений во второй точке третье измерение не требуется [3].

риев диагноза ГСД [1]. В 2010 г. на основании выводов HAPO study Международной ассоциацией групп изучения диабета и беременности (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG)) были опубликованы и предложены к обсуждению новые критерии ГСД, которые были приняты рядом стран мира, включая Россию [2, 3] (табл. 1). Следует подчеркнуть, что критерии диагноза ГСД являются более низкими по сравнению с пороговыми значениями гликемии, свидетельствующей о манифестном диабете (табл. 2). При выявлении во время беременности манифестного диабета необходимо в возможно кратчайшее время категорировать его по этиологии – 1-й либо 2-й тип СД.

Таблица 2. Значения глюкозы венозной плазмы для диагностики манифестного СД, впервые выявленного во время беременности [3]

Манифестный (впервые выявленный) диабет во время беременности		
Натощак	≥7,0 ммоль/л	(126 мг/дл)
HbA1c	6,5%	
Глюкоза венозной плазмы вне зависимости от времени суток и приема пищи при наличии симптомов гипергликемии	≥11,1 ммоль/л	≥ 200 мг/дл

Примечание: 1. Если аномальные значения были получены впервые и нет симптомов гипергликемии, то предварительный диагноз манифестного СД во время беременности должен быть подтвержден уровнем глюкозы венозной плазмы натощак или HbA1c с использованием стандартизированных тестов. При наличии симптомов гипергликемии для установления диагноза СД достаточно одного определения в диабетическом диапазоне (гликемии или HbA1c).
2. Определение HbA1c должно проводиться с использованием метода определения, сертифицированного в соответствии с National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) и стандартизированного в соответствии с референсными значениями, принятыми в DCCT (Diabetes Control and Complications Study) [3].

В соответствии с современными рекомендациями, диагностику нарушений углеводного обмена рекомендуется проводить на ранних сроках гестации при первичном обращении беременной женщины – это определение глюкозы венозной плазмы натощак, а также на сроке гестации 24–32 недели, когда рекомендуется проведение стандартного орального глюкозотолерантного теста

(ОГТТ) с 75 г глюкозы, если ранее не было получено результата гликемии, соответствующего диагнозу ГСД или манифестного СД.

Известно, что беременность является состоянием физиологической инсулинорезистентности, так как сопровождается повышением продукции ряда гормонов контринсулярного действия. Таким образом, даже физиологически протекающая беременность относится к факторам риска нарушений углеводного обмена, которые кратно увеличиваются при наличии у беременной избытка веса или ожирения. В свою очередь, материнские гиперинсулинизм и гипергликемия, как показали исследования последних лет, способны значительно увеличить количество нежелательных исходов для матери и плода/новорожденного ребенка. Именно это легло в основу рекомендаций по метаболическому контролю при диагностированном ГСД, включающих диетотерапию, мониторинг весовой динамики беременной, тщательный самоконтроль гликемии, своевременное назначение инсулинотерапии при нецелевой гликемии.

Критерии диагноза ГСД являются более низкими по сравнению с пороговыми значениями гликемии, свидетельствующей о манифестном диабете. При выявлении во время беременности манифестного диабета необходимо в возможно кратчайшее время категорировать его по этиологии – 1-й либо 2-й тип СД

Показаниями к назначению инсулинотерапии являются невозможность достижения целевых уровней гликемии (два и более нецелевых значений гликемии) в течение 1–2 недель самоконтроля (табл. 3), а также наличие признаков диабетической фетопатии (ДФ) по данным экспертного УЗИ, которая является косвенным свидетельством хронической гипергликемии. К ультразвуковым признакам ДФ относятся крупный плод (размеры диаметра живота ≥75-го перцентиля), гепато-спленомегалия, кардиомегалия/кардиопатия, двуконтурность головки плода, отек и утолщение подкожно-жирового слоя, утолщение шейной складки, а также впервые выявленное или нарастающее многоводие при установленном диагнозе ГСД (в случае исключения других причин многоводия) [3–7].

Таблица 3. Целевые показатели гликемии при самоконтроле ГСД [3]

Показатель	Целевой уровень
Глюкоза	Результат, калиброванный по плазме
Натощак	<5,1 ммоль/л
Перед едой	<5,1 ммоль/л
Перед сном	<5,1 ммоль/л
В 3.00	<5,1 ммоль/л
Через 1 ч после еды	<7,5 ммоль/л
Гипогликемии, кетоновые тела в моче	Нет
АД	<130/80 мм рт.ст.

Однако если ДФ при манифестном СД, недостаточно компенсированном во время беременности, является достаточно хорошо изученным исходом для плода и новорожденного, то нежелательные исходы при более «мягкой», характерной для ГСД, гипергликемии, равно как и эффективность и безопасность инсулинотерапии при ГСД, продолжают представлять исследовательский интерес. Особое значение в данном отношении приобретают длительное наблюдение и оценка особенностей роста и развития, уровня здоровья детей разных возрастных групп вне периода новорожденности.

Целью проведенного нами исследования явилось изучение особенностей физического и нервно-психического развития детей грудного возраста, рожденных от матерей с ГСД.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 28 детей (распределение по полу составило: 12 (43%) – мальчики, 16 (57%) – девочки), рожденных от матерей, которым на сроке гестации 17–34 недели (26 недель в среднем) на основании ОГТТ с 75 г глюкозы в соответствии с критериями HAPO study был диагностирован ГСД. Из 28 женщин 11 находились на диетотерапии, 17 получали инсулинотерапию. Мониторинг уровня гликемии проводился путем ведения электронного дневника, в котором учитывался уровень гликемии натощак и после еды. В данном исследовании были установлены следующие критерии удовлетворительной компенсации: гликемия натощак <5,1 ммоль/л и гликемия постпрандиально <7,5 ммоль/л. Дети были обследованы дважды – в периоде новорожденности и в 6 мес., когда была проведена оценка соматических показателей здоровья детей (рассчитаны SDS (standart deviation score) индекса массы тела (ИМТ), роста, баллы по шкале Апгар). Значение SDS>1 оценивалось «выше среднего», SDS<1 – «ниже среднего». Параметры физического развития сопоставлены с нормативами ВОЗ (WHO Standarts, 2007). В возрасте 6 мес. всем детям была проведена оценка психомоторного развития с использованием психоаналитической методики Жана Пиаже «Диагностика перспектив познавательного развития детей» в модификации кафедры нейро- и патопсихологии МГУ им. М.М. Ломоносова [8]. В методике количе-

Таблица 4. Нижние границы зон легкого снижения психического состояния по сферам по показателю индекса развития (ИР) [8]

Сфера	Первое полугодие жизни
Двигательная	8,6
Сенсорная	9,0
Предметное взаимодействие	9,6
Эмоциональная	7,0
Голосовая активность	7,8

ственно оцениваются 5 сфер нервно-психической деятельности детей – двигательная, сенсорная, эмоциональная, голосовая и сфера взаимодействия с предметами (табл. 4). Для каждой оцениваемой реакции ребенка предусмотрено 4 степени проявления: 0 – отсутствие; 1 – намеченность; 2 – несовершенная форма существования; 3 – совершенная форма существования. Проводится 98 проб, оценивается психическое состояние в целом и отдельные группы реакций. Для каждой сферы вычисляется индекс ее развития (ИР), равный отношению действительного уровня к контрольному, когда сумма актуальных оценок (АО) за выполнение пробы делится на сумму контрольных оценок (КО), полученных при обследовании здоровых детей, и делится на 10. Оценка сфер проводилась по результатам выполнения детьми определенного набора проб в каждой сфере. Снижение нервно-психической активности детей диагностировалось по трем степеням тяжести – легкой, средней тяжести и тяжелой. Интервалы ИР по степеням тяжести для каждой сферы представлены в таблице 5.

Таблица 5. Оценка психического состояния по сферам по показателю индекса развития (ИР) в зависимости от степени тяжести [8]

Сфера	Легкая	Средняя	Тяжелая
Двигательная	6–8	4–6	0–4
Сенсорная	8–9	5–7	0–5
Предметное взаимодействие	7,5–9,6	3–7	0–2
Эмоциональная	5–7	0–5	
Голосовая активность	<7,8 – задержка голосового развития		

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась в среде пакета Excel 2003 for Windows XP. Сопоставление частотных характеристик качественных показателей проводилось с использованием критерия χ^2 . При количестве вариантов менее 4 критерий χ^2 вычислялся с поправкой Йетса, а при общем количестве показателей менее 30 вычислялся критерий Фишера. Различия считали достоверными при вероятности ошибки менее 5% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в исследование включено 28 детей от женщин с диагностированным во время беременности ГСД. Диагноз ГСД был установлен на основании критериев, рекомендованных в исследовании HAPO и Российском консенсусе [2, 3]. Средний срок установления диагноза ГСД составил $24,7 \pm 0,9$ недели гестации. Всем женщинам после установления диагноза ГСД была рекомендована диетотерапия и ведение дневника самоконтроля гликемии с определением уровня глюкозы натощак и через 2 ч после

приема пищи ежедневно. При двукратном превышении целевого уровня гликемии в течение 2 последовательных недель беременной рекомендовалось назначение инсулинотерапии. Из 28 беременных женщин инсулинотерапию получали 17 чел. (60%), находились только на диетотерапии 11 чел. (40%). Инсулинотерапия проводилась инсулинами Детемир и Аспарт в базис-болюсном режиме либо путем введения только инсулина пролонгированного действия. По анализу дневников самоконтроля, все беременные независимо от метода терапии имели эпизоды нецелевой гипергликемии (выше 5,1 ммоль/л натощак и/или выше 7,5 ммоль/л постпрандиально). Гипогликемии в группе беременных, получавших инсулинотерапию, зарегистрировано не было.

В исследование были включены 28 детей (распределение по полу составило: 12 (43%) – мальчики, 16 (57%) – девочки), рожденных от матерей, которым на сроке гестации 17–34 недели (26 недель в среднем) на основании ОГТТ с 75 г глюкозы в соответствии с критериями HAPO study был диагностирован ГСД

Характеризуя детей, родившихся от женщин с ГСД, следует отметить, что большинство из них имели при рождении оценку по шкале Апгар, свидетельствующую об отсутствии асфиксии. Так, на 1-й и 5-й минутах после рождения оценку 8/9 баллов имели 18 (64%) новорожденных. Пограничные на 1-й мин. значения (7/8 баллов) имели 8 (29%) новорожденных и в состоянии асфиксии средней/тяжелой степени (5/6 и 3/5 баллов) родились 2 ребенка. Гипогликемии с уровнем глюкозы крови менее 3 ммоль/л имели 12 новорожденных (43%), из них 2 ребенка имели значимую гипогликемию с уровнем глюкозы менее 2 ммоль/л. Все дети с рождения находились на естественном вскармливании, однако до 6 мес. его сохранили менее половины – 12 человек (42%). Остальные постепенно были переведены на смешанное и искусственное вскармливание молочными формулами.

Анализ параметров физического развития детей, родившихся от женщин с ГСД, был проведен в периоде новорожденности и в возрасте 6 месяцев. При рождении SDS ИМТ > 1 имел место всего у 11% (3 человека), из них 2 ребенка сохранили ИМТ выше среднего к 6 мес., тогда как остальные к полугодию жизни нормализовали данный показатель. При этом в целом в шестимесячном возрасте SDS ИМТ выше среднего был выявлен у 5 детей (18%) за счет увеличения его еще у 3 детей, родившихся со средними показателями ИМТ и ускоривших темпы роста в первые месяцы жизни после рождения. Анализ частоты SDS ИМТ >1 в зависимости от метода лечения ГСД во время беременности не показал различий в группах детей, матери которых получали либо не получали инсулинотерапию ($p > 0,05$). При этом показатели SDS ИМТ < 1, т. е. ниже среднего, при рождении имели 8 детей (29%), к 6 мес. их количество не изменилось – 8 детей (29%) сохранили SDS ИМТ ниже среднего.

Ассоциаций снижения ИМТ с наличием инсулинотерапии во время беременности также выявлено не было ($p > 0,05$). Большинство детей (17 человек, 60%) при рождении имели нормальные значения ИМТ и к концу первого полугодия жизни более половины из них сохранили данную тенденцию (15 человек, 53%). Таким образом, среди детей, имевших отклонения в физическом развитии, преобладали имевшие ИМТ ниже среднего, при этом ассоциаций с фактом инсулинотерапии во время беременности получено не было.

Оценка параметров роста показала следующее. При рождении SDS роста > 1 установлена у 18 детей (64%), в то время как средние параметры роста имели 10 новорожденных (36%). Задержки роста при рождении не было выявлено ни у одного ребенка. К 6 месяцам сохранили рост выше среднего 12 детей (43%), средний рост имели 13 человек (47%), появились дети с ростом ниже среднего – 3 человека (10%). Анализ частоты выявленных отклонений параметров роста с фактом инсулинотерапии во время беременности не показал значимых ассоциаций ($p > 0,05$). В целом следует отметить, что по параметрам физического развития при рождении преобладали дети с опережением роста и средними значениями ИМТ, а к концу первого полугодия жизни большинство детей имели значения названных параметров в среднем, т. е. нормальном для данного возраста, диапазоне (табл. 6, 7).

Таблица 6. Параметры физического развития детей, рожденных от матерей с ГСД

Параметры	Новорожденные (чел./%)	Возраст 6 мес. (чел./%)
SDS ИМТ>+1	3/11	5/18
SDS ИМТ<-1	8/29	8/29
+1>SDS ИМТ>-1	17/60	15/53
SDS роста >+1	18/64	12/43
SDS роста <-1	0	3/10
+1>SDS роста>-1	10/36	13/47

В возрасте 6 месяцев все дети были протестированы для оценки особенностей нервно-психического развития с использованием специальных методик, направленных на исследование элементарных форм поведения младенцев. Были изучены количественно и качественно пять основных сфер нервно-психической активности с расчетом индекса развития (ИР) и последующим заключением о психическом состоянии в целом и по каждой группе реакций. Результаты приведены в таблице 8. Так, двигательные реакции, оцененные 20 соответствующими тестами, у 27 детей (96,5%) соответствовали референсному для данного возраста уровню значений и лишь у 1 ребенка (3,5%) находились в зоне легкой степени тяжести. При исследовании сенсорной сферы 57% детей отнесены в группу нормальных значений. Легкую степень

Таблица 7. Сравнительный анализ параметров физического развития детей в зависимости от терапии беременной с ГСД

Параметры	Новорожденные (%)		χ ²	Возраст 6 мес. (%)		χ ²
	Инсулин (+)	Инсулин (-)		Инсулин (+)	Инсулин (-)	
SDS ИМТ>+1	5%	18%	0,285 p > 0,05	23%	9%	0,266
SDS ИМТ<-1	29%	27%	0,328 p > 0,05	29%	27%	0,328 p > 0,05
SDS роста >+1	65%	64%	0,316 p > 0,05	41%	45%	0,049 p > 0,05
SDS роста <-1	-	-	-	17%	0	0,207 p > 0,05

снижения в данной сфере диагностировали у 18% детей, среднюю степень тяжести нарушений – у 25%. По данным оценки эмоциональной сферы, включавшей характеристику общей эмоциональности, особенностей реагирования на позитивные и негативные стимуляторы, 82% детей были отнесены к группе нормального реагирования; у 14,5% установлена легкая степень нарушений, и у 3,5% – среднетяжелое расстройство эмоциональной сферы реагирования. При исследовании голосовой сферы развития задержка голосового развития имела место у 21,5% обследуемых, при этом остальные (78,5%) имели нормальные показатели развития данной сферы. Заключительным критерием являлась оценка взаимодействия с предметами, по результатам которой всего 21,5% детей были отнесены к группе нормального для возраста развития, 64% имели нарушения легкой степени тяжести, а 14,5% продемонстрировали среднюю степень тяжести расстройства данной сферы.

Средний срок установления диагноза ГСД составил 24,7 ± 0,9 недели гестации. Всем женщинам после установления диагноза ГСД была рекомендована диетотерапия и ведение дневника самоконтроля гликемии с определением уровня глюкозы натощак и через 2 ч после приема пищи ежедневно

В соответствии с рекомендациями используемого нами метода, по завершении обследования отдельных сфер психического и моторного развития была проведена оценка общего характера выявленных отклонений. Учитывая различную степень представленности расстройств, было сделано заключение о неравномерном нервно-психическом развитии детей, рожденных от матерей с ГСД, в возрасте 6 месяцев жизни. Так, наиболее выраженные отклонения касались задержки голосового развития и формирования взаимодействия ребенка с внешним миром. Также обратили на себя внимание нарушения в сенсорной сфере реагирования, где чуть менее половины обследованных имели снижение показателей, причем у большей части из них установлена средняя степень тяжести расстройств.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей публикации представлены первые результаты исследования, направленного на изучение состояния здоровья детей, матери которых во время беременности имели ГСД, установленный в соответствии с обновленными критериями диагноза этой патологии. Сравнительно недлительный по времени стаж использования данных критериев в клинической практике (с 2008–2010 гг.) увеличивает исследовательский интерес в отношении оценки заявленных в исследовании показателей. В то время как ДФ плода и новорожденного вследствие манифестного диабета у матери является достаточно исчерпывающе изученной, влияние более «мягкой» гипергликемии во время беременности продолжает оставаться предметом дальнейшего изучения. С целью терапии ГСД в настоящее время достаточно часто рекомендуется назначение инсулина, что не всегда встречает комплаентное отношение беременной женщины, ранее его не получавшей и имеющей опасения как в отношении собственного углеводного обмена (боязнь гипогликемий), так и в отношении внутриутробного развития плода (нарушения роста и веса, гипогликемии вследствие суммарного действия эндогенного и экзогенного гиперинсулинизма). Кроме того, известно, что частым следствием ДФ плода и новорожденного при манифестном СД у

Таблица 8. Характеристика нервно-психического развития детей, рожденных от матерей с ГСД, по показателю ИР в возрасте 6 месяцев

Оцениваемые сферы развития	Норма чел./%	Легкая степень снижения чел./%	Средняя степень снижения чел./%
Двигательная	27/96,5	1/3,5	-
Эмоциональная	23/82	4/14,5	1/3,5
Сенсорная	16/57	5/18	7/25
Голосовая активность	22/78,5	6/21,5	
Взаимодействие с предметами	6/21,5	18/64	4/14,5

матери являются состояния морфофункциональной незрелости различных систем, несмотря на опережающие показатели весовой динамики. Согласно современным представлениям, развитие нервной системы плода начинается на ранних этапах эмбриогенеза и завершается в первые годы после рождения. Процессы миелинизации нейронов продолжают в течение первых 2–3 лет жизни, вегетативная нервная система, хотя и функционирует с момента рождения ребенка, но также продолжает свое созревание в постнатальном периоде. При этом следует подчеркнуть, что основной функцией нервной системы является объединение и регулирование различных физиологических процессов в соответствии с меняющимися условиями внешней и внутренней среды. Состояние нервно-психической активности определяется как один из важнейших показателей здоровья ребенка.

Задержки роста при рождении не было выявлено ни у одного ребенка. К 6 месяцам сохранили рост выше среднего 12 детей (43%), средний рост имели 13 человек (47%) и появились дети с ростом ниже среднего – 3 человека (10%)

Именно поэтому обязательными компонентами оценки здоровья младенца является динамическое наблюдение за параметрами физического и нервно-психического развития. Функциональные отклонения от соответствующих биологическому возрасту референсных норм могут явиться как первыми проявлениями ряда патологических состояний, так и факторами риска развития таковых. Известно, что неблагоприятные антенатальные воздействия на плод, к которым относятся и нарушения метаболического гомеостаза – гиперинсулинизм, инсулинорезистентность, нарушения углеводного обмена беременной женщины, – могут быть отнесены к подобным факторам риска. Именно это легло в основу исследования влияния умеренной по сравнению с таковой при манифестном диабете гипергликемии во время беременности и результатов коррекции ее препаратами инсулина на некоторые параметры физического и нервно-психического развития детей в периоде новорожденности и к первому полугодю жизни. Что касается первой части исследования, то превышения средних значений по весу и, соответственно, по ИМТ, часто описываемое при ДФ вследствие манифестного СД и наблюдаемого при ГСД в HAPO study, нами выявлено не было. Большинство новорожденных имели средние показатели ИМТ при рождении и сохранили их к концу первого полугодия жизни. Из отклонений в этом отношении больший вклад внесли дети с ИМТ ниже среднего (треть обследованных), в том же количестве сохранившиеся к 6 мес. жизни. Что касается группы «выше среднего», то к 6 мес. их число незначительно возросло (с 11 до 18%). В ряде публикаций подчеркивается, что анализ весовой динамики детей, матери которых страдали диабетом во время беременности, не всегда характеризовался превышением веса сразу после рождения. Большее значение имели темповые прибавки веса

в течение последующих лет, реализующие у части детей метаболические риски в более старшем возрасте. Так, в когорте индийских детей, рожденных от женщин, имевших ГСД во время беременности, не было найдено отклонений ИМТ на первом году жизни, а лишь впоследствии у девочек наблюдали более высокий ИМТ, наряду с повышением уровня инсулина и гипергликемии в возрасте до 5 лет [9]. Несколько других исследований, включивших наблюдение детей в возрасте препубертата, не выявили ассоциаций материнской гипергликемии и избытком веса плода и новорожденного [10]. Однако результаты исследования влияния перинатальных причин на развитие детей (Exploring Perinatal Outcomes among Children – EPOCH study) продемонстрировало более высокий прирост ИМТ у детей от женщин с ГСД в возрасте от 27 мес. до 13 лет, особенно возраставший в 10–13 лет [11]. Вероятным объяснением ассоциации риска ожирения и метаболических расстройств в возрасте пубертата у детей, испытавших «мягкую» гипергликемию внутриутробно, большинство авторов считают суммирование в этом возрасте физиологической инсулинорезистентности, генетической предрасположенности и факторов внешней среды, реализующих свои негативные следствия на неблагоприятном перинатальном фоне [12, 13]. Возвращаясь к проведенному нами исследованию, представил интерес факт значительного числа детей с опережением роста при рождении, так как 2/3 обследуемых имели длину тела, превышающую средние значения более чем на 1 стандартное отклонение. К 6 месяцам количество детей с опережением в росте несколько уменьшилось (с 64 до 43%). При этом задержки роста при рождении не было выявлено ни у одного ребенка. Учитывая, что, несмотря на интенсивный контроль и инсулинотерапию у большей части беременных, целевой гликемии в соответствии с установленными параметрами у них достигнуто не было, можно предположить, что влияние материнской гликемии и гиперинсулинизма в обследуемой нами группе детей результировались в большей степени ростстимулирующим эффектом, нежели избытком веса.

Были изучены количественно и качественно пять основных сфер нервно-психической активности с расчетом индекса развития и последующим заключением о психическом состоянии в целом и по каждой группе реакций

Что же касается оценки роли инсулина, используемого с целью лечения ГСД, то никаких различий в параметрах роста и ИМТ, ассоциированных с типом терапии, в нашем исследовании установлено не было. Дети как с нормальными значениями, так и с отклонениями в росте и ИМТ с сопоставимой частотой встречались в группе женщин, получавших диетотерапию и инсулинотерапию, что позволило сделать заключение об отсутствии возможного неблагоприятного влияния последней на отклонения в физическом развитии и вероятность гипогликемий.

Обсуждая заключительную часть проведенного нами исследования, хочется еще раз подчеркнуть, что оценка развития детей раннего возраста имеет высокую значимость. Среди причин нарушения развития нервной системы в детском возрасте могут быть условия внутриутробного развития ребенка, течения родов и периода новорожденности, инфекционные и травматические процессы, дефицитные состояния. Так, известно, что дефицит микроэлемента йода может привести к серьезной задержке развития нервной системы [14]. Многие инфекционные заболевания детского возраста способны негативно повлиять на психическое развитие младенцев [15].

Анализ полученных нами результатов показал, что повышение уровня гликемии матери в третьем триместре беременности в большей мере сказывалось на развитии сенсорной сферы и сферы взаимодействия ребенка с предметами

Нарушения метаболизма, включая углеводный гомеостаз, также могут рассматриваться в качестве факторов, повреждающих нервную систему плода и новорожденного ребенка, тем более что классические проявления ДФ сопровождаются морфофункциональной незрелостью центральной и вегетативной регуляции деятельности многих систем организма. Анализ полученных нами результатов показал, что повышение уровня гликемии матери в третьем триместре беременности в большей мере сказывалось на развитии сенсорной сферы и сферы взаимодействия ребенка с предметами. В меньшей степени отмечалось влияние на становление эмоциональной и голосовой сферы, и практически отсутствовала связь ГСД матери с развитием двигательной сферы нервно-психической деятельности ребенка.

Выводы

1. Физическое развитие детей, рожденных от женщин с гестационным сахарным диабетом и нецелевым метаболическим контролем, в периоде новорожденности характеризовалось преобладанием опережающих значений длины над ИМТ. К первому полугодю жизни увеличивалось количество детей, имеющих средние показатели физического развития, однако удельный вес дефицитного ИМТ оставался неизменным.
2. Инсулиноterapia во время беременности не оказывала значимого влияния на частотные характеристики детей с отклонениями в физическом развитии.
3. Отклонения в нервно-психическом развитии детей 6-месячного возраста, рожденных от женщин с гестационным сахарным диабетом и нецелевым метаболическим контролем, в большей степени были представлены нарушениями сенсорной сферы и взаимодействия с предметами; в меньшей степени – развитием эмоциональной и голосовой сфер. Наименьшие отклонения у детей данной группы были установлены в отношении развития двигательной сферы.
4. Для снижения риска нежелательных для здоровья детей последствий необходимо мотивировать беременных женщин с ГСД на поддержание гликемии в установленном целевом диапазоне, что ассоциировано с корректным выполнением терапевтических рекомендаций и обучением регулярному самоконтролю уровня сахара крови на протяжении всего периода гестации.



Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (проект №15-14-30012).

ЛИТЕРАТУРА

1. Metzger EB, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Rajavithi ChU, Coustan DR et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome. *New Eng J Med*, 2008, 358(19): 1991-2002.
2. Coustan DR, Lowe LP, Dyer AR, Metzger BE. The HAPO Study: Paving The Way For New Diagnostic Criteria For GDM. *Am J Obstet Gynecol*, 2010, 202(6): 654.e1-654.e6.
3. Дедов И.И., Краснопольский В.И., Сухих Г.Т. Проект Российского консенсуса «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение». *Сахарный диабет*, 2012, 2: 6-12.
4. Schaefer-Graf UM, Wendt L, Sacks DA, KilavuzÖ, Gaber B, Metzner S, Vetter K, Abou-Dakn M. How many sonograms are needed to reliably predict the absence of fetal overgrowth in gestational diabetes mellitus pregnancies? *Diabetes Care*, 2011, 34(1): 39-43.
5. Buchanan TA, Kjos SL, Schafer U, Peters RK, Xiang A, Byrne J et al. Utility of foetal measurements in the management of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 1998, 21(Suppl 2): B99-106.
6. Ультразвуковая фетометрия (справочные таблицы и номограммы). Под ред. М.В. Медведева. М.: Реал Тайм, 2006.
7. Михно В.А., Никитина И.Л. Дисфункция эндотелия как фактор риска сахарного диабета и сердечно-сосудистой патологии. *Забайкальский медицинский вестник*, 2009, 1: 53-64.
8. Баженова О.В. Диагностика психического развития детей первого года жизни. М.: Издательство МГУ, 1986. 85 с.
9. Krishnaveni GV, Hill JC, Leary SD, Veena SR, Saperia J, Saroja A et al. Anthropometry, glucose tolerance and insulin concentrations in Indian children: relationships to maternal glucose and insulin concentrations during pregnancy. *Diabetes Care*, 2005, 28: 2919-2925.
10. Thaware PK, McKenna S, Patterson SS, Hadden DR, Pettitt DJ, McCance DR. Unrelated mild hyperglycemia during pregnancy and anthropometric measures of obesity in offspring at age 5-7 years. *Diabetes Care*, 2015, 38: 1701-1706.
11. Crume TL, Ogdan L, Daniels S, Hamman RF, Norris JM, Dabelea D. The impact of in utero exposure to diabetes on childhood body mass index growth trajectories: the EPOCH study. *J Pediatr*, 2011, 158: 941-946.
12. Dabelea D, Crume TL. Maternal environment and the transgenerational cycle of obesity and diabetes. *Diabetes*, 2011, 60: 1849-1855.
13. Bozkurt L, Göbl CS, Rami-Merhar B, Winhofer Y, Baumgartner-Parzer S, Schober E, Kautzky-Willer A. The Cross-Link between Adipokines, Insulin Resistance and Obesity in Offspring of Diabetic Pregnancies. *Horm Res Paediatr*, 2016, 86: 300-308.
14. Никитина И.Л. Особенности йоддефицитных заболеваний у детей Забайкальского региона. Автореф. дис... д-ра мед. наук. М., 2002. 48 с.
15. Примак Т.Д., Долгих В.В. Реабилитация нервно-психической активности детей раннего возраста при острых инфекционных заболеваниях. Новосибирск: Наука, 2004. 86 с.

ТРАДИЦИИ ВСКАРМЛИВАНИЯ И ВОСПИТАНИЯ ДЕТЕЙ

В РЕСПУБЛИКЕ МОРДОВИЯ

В статье представлены статистические данные по численности и составу населения Республики Мордовия, приведены обычаи и исторические факты жилищно-бытовых условий, особое внимание уделено беременности, деторождению и вскармливанию детей раннего возраста с учетом национальных особенностей.

Ключевые слова: дети, рождение, вскармливание.

L.A. BALKOVA, MD, Prof., A.A. KOSAREVA

Ogarev Mordovia State University

FEEDING AND UPBRINGING TRADITIONS IN THE REPUBLIC OF MORDOVIA

The article provides statistical data on the size and composition of the population of the Republic of Mordovia, their customs and historical facts about the living conditions. The focus is on pregnancy, childbirth and feeding of young children taking into account the national characteristics.

Keywords: children, childbirth, feeding.

В Республике Мордовия проживают несколько национальностей, объединенных общей историей и добрососедскими отношениями. Традиции воспитания и вскармливания детей во многом схожи, хотя и имеют некоторые особенности. Численность населения республики, по данным Росстата, составляет 808 888 человек [11], национальный состав: русские – 443 737 (53,4%), мордва (мокша + эрзя) – 333 112 (40,0%), татары – 43 392 (5,2%) [11].

МОРДВА. ТРАДИЦИИ И ОБРЯДЫ ДЕТСКОГО ЦИКЛА

Мордва – в настоящее время самый крупный по численности финно-угорский народ в Российской Федерации. Этноним *мордва* (мордвины, мордовцы) связан с иранскими языками («*mord*» – человек, мужчина) [1], состоит из двух этнических групп – мокши и эрзя, говорят на двух близкородственных языках – мокшанском и эрзянском, относящихся к финно-угорской языковой группе уральско-юкагирской языковой семьи. Впервые как отдельный народ упоминается в летописях VI в. Этническая территория древнемордовских племен располагалась на обширных пространствах Волго-Очья, сплошь покрытых хвойно-широколиственным лесом, что, несомненно, наложило свой отпечаток на хозяйство, культуру, быт и этнопсихологию мордвы.

Длительный и сложный процесс вхождения мордовских земель в состав Русского государства окончательно завершился с падением Казанского ханства (1552 г.). Адаптация мордовского народа к условиям проживания в составе России проходила достаточно сложно.

В результате значительная часть мордвы с конца XVI в. оказалась втянута в переселенческие процессы, что способствовало ее расселению по всей территории государства.

На коренной территории мордва оказалась в этническом меньшинстве – преобладающей частью населения стало русское. С этого же времени начинается христиани-

зация мордвы, которая отразилась на образе жизни и культурных традициях народа (рис. 1).

Письменность была создана на основе русского алфавита. Верующие – преимущественно православные; в XVIII–XIX вв. были приверженцы старообрядчества и протестантских конфессий (духоборов, молокан и др.). Родильные обряды и обряды детского цикла мордвы формировались и развивались под влиянием условий жизни и религиозных воззрений. В конце XIX – начале XX в. в народный быт прочно вошли христианские обряды: крещение младенца, причащение матери и ребенка в церкви. Вместе с тем во многих традициях прослеживаются остатки языческих верований [1].

БЕРЕМЕННОСТЬ И ПОДГОТОВКА К РОДАМ

«Тядясь шачфты-касфты, алясь сафты-тонафты» (мокш.) – «Мать родит-растит, отец наставляет-учит» [7].

В мордовской крестьянской семье рождение детей издавна сопровождалось разнообразными обрядами,

Рисунок 1. Мордовская семья из села Рыбкино, 1920 г.



основной смысл которых заключался в стремлении обеспечить безопасность новорожденному и роженице.

О будущем потомстве начинали заботиться с момента вступления в брак. Обеспечить деторождение были призваны такие обряды, как обсыпание молодой жены зерном или хмелем. При этом приговаривали: «Сколько в поле хмелинок, столько в доме детинок!»

Беременные женщины-мордовки работали до самых родов (рис. 2).

Рисунок 2. Мордовская семья в поле, 1920 г.



Поэтому нередко были выкидыши. Для предохранения от них использовали нитки, которыми женщина перевязывала живот в случае опасности.

Известно, что во время беременности женщина должна была соблюдать некоторые запреты. Будущей роженице запрещалось бить животных, смотреть на калек, нищих, посещать больных, ходить на похороны. Считалось, что в этих случаях она могла родить калеку, урода или мертвого ребенка. В случае нанесения обиды животному новорожденный мог якобы появиться на свет весь в шерсти. Нельзя было также класть за пазуху яйца – «ребенок будет золотушным», семечки – «ребенок может заболеть корью», орехи – «у ребенка будут шишки». То есть эти запреты были из области имитативной магии – «по образу и подобию», свойства людей, животных или предметов «могут» перейти на новорожденного. Но эти запреты были продиктованы и опасениями за здоровье беременной и будущего младенца. Действительно, увидев калеку или присутствуя на похоронах, будущая мать могла испугаться или сильно разволноваться, а ударив животное, могла получить ответный удар. Предосудительным также считалось отказать беременной женщине в желанной пище, ибо отказ мог привести к тому, что ребенок якобы всю жизнь будет ощущать недостаток в этой пище.

В традиционных крестьянских семьях предпочтение отдавалось рождению мальчиков: они считались продол-

жателями рода, семьи, а девочки были обузой. Это подтверждают следующие поговорки: «Отца, мать кормлю – долг плачу, сыновей в люди вывожу – взаимы даю, дочь снабжаю – за окно бросаю». Когда дети спрашивали, откуда появился в семье маленький ребенок, то при рождении мальчика отвечали: «Ведь ава подарила», если рождалась девочка, то говорили: «Ведь ава бросила».

Чтобы узнать пол будущего ребенка, вели наблюдение за беременной женщиной. Считали, что если на лице женщины много пигментных пятен, то родится сын. Большой продолговатый живот, обращенный более к правой стороне, также указывал на рождение сына. О поле первенца гадали и во время свадьбы. Когда молодые прибывали в дом жениха, свекровь кидала гостям кольцо: если его ловил мужчина, то у молодых первым должен был родиться сын, если женщина – дочь.

Так как женщины-мордовки нередко работали до самых родов, ребенок мог появиться прямо в поле. Местом рождения мог быть также дом, сеник или баня. Случалось, что женщины рожали без всякой помощи, особенно если это был не первый ребенок. Но часто на помощь им приходила повитуха *бабушка (идень бабай)*. Она пользовалась большим уважением. На Пасху все женщины, которым повитуха помогала при родах, приходили к ней с подарками. Дети, которых она принимала, называли ее бабушкой, а она их *унок* – мои внуки. Когда повитуха умирала, то женщины, рожавшие с ее помощью, приносили ленты, куски полотна, тесьму или вышитые полотенца, ими обвязывали руки умершей. Считалось, что на «том свете» все они превращались в цветы. Такой же обычай существовал и у русских. Они думали, что «по этим лентам повитуху узнают умершие младенцы, которым она помогла появиться на свет».

Женщины-повитухи обладали, несомненно, определенным минимумом медицинских знаний и навыков, которые передавались по наследству. В частности, при трудных родах поили роженицу мыльной водой или сырыми яйцами, вызывая этим рвотные судороги. Применялись и магические приемы: для облегчения родов расплетали роженице косы, развязывали все узлы на одежде, вынимали серьги, открывали двери, размыкали замки, просили священника открыть алтарные врата. Данные приемы широко применялись еще в 20–30-е гг. XX в.

НОВОРОЖДЕННЫЙ В ДОМЕ И УХОД ЗА НИМ

«Эйкакш марто кудось – уцяскав кудо» (эрс.) – «Дом с детьми – счастливый дом» [1].

Самыми опасными для здоровья ребенка считались первые шесть недель. Все это время его старались уберечь от «дурного глаза», поэтому не показывали посторонним. Большую роль в борьбе со злыми силами отводили воде. Сразу после родов три дня подряд топили баню, куда молодая мать вместе с повитухой и новорожденным ходили мыться.

«Лишь только младенец появится на свет в мордовской семье, то мать-рожицу ведут в баню, с ней несут и новорожденного, которого так же моют и парят, как мать.

Рисунок 3. Колыбель – нюрям (зыбка)



Выходя из бани, уносят все вещи роженицы, даже веник, которым ее парили, а то злые духи могут испортить ее. Для предохранения ребенка от «ведуна», чтобы не съел сердце его, мать после крестин ежедневно в течение 6 недель, укладывая ребенка в зыбку (рис. 3), три раза крестит его ножом, затем кладет нож под подушку младенца» [2].

Хорошим защитным средством у всех народов считался огонь и все производные от него: угли, зола, головни. Перед тем как первый раз положить младенца в зыбку (нюрям), ее окуривали дымом от мусора, который оставался на берегах после половодья. Иногда вместо этого просто три раза обводили внутри зыбки горячей свечой или лучиной, а с утверждением христианства для этой цели стали применять ладан. Золой в течение шести недель посыпали подоконники и пороги. Хорошим защитным средством считались также ветки от веника, которым повитуха парила ребенка в бане. Их хранили в люльке до 40 дней.

После третьей бани совершался обряд выкупа ребенка – *идень идема*, когда повитуха «вручала» младенца матери. Держа в одной руке ребенка, а в другой хлеб, она спрашивала женщину: «Что тебе нужно: хлеб или ребенка?» Мать отвечала: «Ребенка». Бабушка отдавала ей ребенка со словами: «Вот твоя ноша» [1].

Желанием благополучия потомству были вызваны и магические действия с плацентой *идь куд*, *аванькс*. От нее отрезали кусочек и вместе с пуповиной бросали: у мальчика – в конюшню, «чтоб у него водились кони и он вырос хорошим хозяином», вешали на соху – «чтобы стал пахарем и всегда имел хлеб»; у девочки – забивали в прялку или ткацкий станок – «чтобы была хорошей ткачихой или пряхой» [1].

Большое значение для жизни ребенка имело его имя. До христианизации его давала повитуха или отец ребенка. Иногда младенца называли по месту или времени его рождения: Нуяльге (если появился во время жатвы, *нума* – жать), Пизай (если во время дождя, *пиземе* – дождь), Паксай (если родился в поле, *пакся* – поле). В XIX в. языче-

ские имена были заменены на христианские, которые давались во время крещения. В то же время в зависимости от возраста ребенок имел и общеупотребимое прозвище. Сын – *цера*, дочь – *стирь*, *стирькай*. Ребенок до 3 лет – *потай идь*, *иняка*. От 3 до 7 лет – *тетмак*, до 15 лет – *идьмор*. Единственного ребенка в семье называли *ажданя* (дитяtko), последнего ребенка – *пекиварькс*.

ПЕРВЫЙ ГОД ЖИЗНИ РЕБЕНКА

«Цебярь идень мархта семьясь (кудсь) – павазу семья (куд)» (мокш.) – «С хорошими детьми семья – счастливая семья» [7].

Кормить грудью у мордвы всегда было принято долго, до 2–3 лет, а на работу мать выходила рано, оставляя новорожденного на попечение матери, свекрови или старшей девочки в семье. В это время, чтобы ребенок не плакал, когда проголодается, ему готовили «тряпочную грудь» – *лоскодонь потя*, или *жевок*, она представляла собой квадратный кусок домотканого льняного полотна, в который помещали вареный картофель или хлеб с сахаром, предварительно пережеванные няней, и давали в рот ребенку вместо соски. Такое кушанье могли «готовить» только мать или бабушка ребенка, другие члены семьи, особенно мужчины, считались для этого нечистыми. Иногда бабушка-сиделка давала ребенку свою грудь, «чтобы он спокойно спал до прихода матери с работ».

В некоторых семьях грудным детям давали *ану* – пережеванной пищей обмазывали палец и вкладывали в рот ребенку. С 3–4 месяцев жизни ребенку начинали давать пережеванный вареный картофель, пшеничную кашу на молоке; с 6–7 месяца – мясной суп и другие продукты. Когда у ребенка появлялись зубы, давали пищу для самостоятельного пережевывания.

УХОД ЗА ГРУДНЫМ РЕБЕНКОМ

По словам А.А. Автаева: «После рождения ребенка заворачивали в пеленки из домотканого конопляного полотна – *пази*, серого, иногда коричневого цвета. В семьях бедных и многодетных это могли быть старые рубахи матери. Так как частая стирка белья была невозможна в избах, то мокрые пеленки сворачивали и клали в остывающую печь, где они высыхали. После сушки в печи с пеленок стряхивали остатки органических загрязнений и перетирали руками «для мягкости». После этого ребенка снова заворачивали в полотно».

Когда ребенок начинал ползать и ходить, ему надевали штанишки, которые шили домочадцы. Из соображений гигиены и упрощения ухода за ребенком в штанишках в области паха и ягодиц делался большой вырез. Когда ребенок совершал физиологические отправления, достаточно было только вымыть пол.

Беременные и кормящие женщины строго соблюдали православные посты вместе с другими членами семьи. «В Великий пост часто делали окрошку на квасе, – рассказала Кельгаева М.П., – после того, как матери ее кушали, у детей всегда начинался понос, и что тогда творилось в доме!»

Рисунок 4. Татарское жилище

Важными моментами в жизни ребенка считались появление первого зуба, первые шаги, первая стрижка волос. Все они сопровождались определенными обрядами. Появление первого зуба обычно замечали старшие дети, которые смотрели за малышами. Тому, кто его обнаруживал, дарили подарок: девочке – платок, мальчику – рубашку. В этот же день пекли лепешки – *танцити цюкорнят, кокоркат*, и первую из них отдавали тому, кто обнаружил зуб.

Когда ребенок начинал ходить, то совершали обряд «разрезания пут» – *тырть керан*. Для этого ребенка ставили посередине стола и три раза проводили ножом между его ног, приговаривая: «Путы разрезаю». Затем ему давали ржаную соску – «впускали внутрь Норов аву», чтобы она берегла младенца и помогала ему расти.

Одним из важных моментов в жизни младенца была стрижка волос. Впервые ребенка стригли, когда ему исполнялся год. До этого времени, чтобы он беспрепятственно рос, стричь волосы и ногти воспрещалось. Ногти мать, по мере роста, откусывала зубами. Обряд первой стрижки выполняли крестные родители в присутствии многочисленных гостей. Мальчика стриг наголо крестный отец, а у девочки крестная мать выстригала прядь волос через кольцо, что должно было способствовать их росту. Остриженные волосы не выбрасывали, их хранили за потолочной балкой или сжигали. Считалось, что если их подберет птица и использует для своего гнезда, то это вызовет слабоумие ребенка или частые головные боли.

До настоящего времени народные обряды, связанные с рождением ребенка, кое-где сохранились, но носят характер шуточной церемонии [1].

ТРАДИЦИИ ВОСПИТАНИЯ И ВСКАРМЛИВАНИЯ У ТАТАР-МИШАРЕЙ

«Балалы ей – базар, баласыз ей – мазар» – «Дом с детьми – базар, дом без детей – кладбище».

Татары (самоназвание) – тюркоязычный народ. Общая численность 6,6 млн человек (1989). Основное население Республики Татарстан – 1,9 млн человек (51,3%); в Республике Мордовия – 46,3 тыс. человек (5,2%; 2002).

Делятся на 3 основные этнотерриториальные группы: волго-уральские, сибирские и астраханские татары. Наиболее значительные по численности – волго-уральские татары, куда входят казанские, касимовские татары, тептяри и мишари. Говорят на различных диалектах татарского языка. Верующие татары – мусульмане-сунниты, часть татар исповедует православие (кряшены, нагайбаки) [6].

Проникновение тюркских племен (волжские булгары, буртасы) на территорию мордовского края, начавшееся в первом тысячелетии н. э., происходило на протяжении столетий. Полагают, что буртасы, испытавшие воздействие волжских булгар, с XI–XII вв. – кипчаков (половцев), стали этнической основой татар-мишарей. В Мордовии татары издавна проживали компактно в более чем 130 сельских населенных пунктах.

Их численность отмечалась во всех переписях населения. В 2002 г. в Мордовии было зафиксировано более 60 татарских населенных пунктов.

Традиционными занятиями татар были пашенное земледелие, скотоводство, охота, борничество. Землеведение и землепользование были общинными: пахотные земли, луга и леса распределялись между отдельными хозяйствами, как правило, по числу мужчин. Возделывали рожь, овес, ячмень, яровую пшеницу, просо, полбу, гречиху, горох, чечевицу, лен и коноплю. Разводили лошадей, коров, овец, коз, кур, гусей, уток. Как и другие народы края, осваивали различные ремесла и промыслы, в том числе кожевенный, ювелирный, золотошвейный. С XVIII в. занимали ведущее место в торговле. Основной тип жилища татар – бревенчатая изба с печным отоплением (рис. 4). В одежде татар, как и во всей материальной культуре, сочетались традиции степных кочевников и оседлых народов. В пище татар преобладали мучные, а также мясные и молочные изделия.

Татары-мишари – одна из основных этнографических групп, в связи с особенностями своей этнической истории обладающая рядом специфических этнокультурных черт, часть которых связана с длительными контактами с мордовскими племенами (рис. 5) [9].

Татары издавна считаются одним из наиболее чистоплотных народов, так как Коран обязывает мусуль-

Рисунок 5. Мещерякская юрта

ман совершать частые омовения и соблюдать чистоту. Перед молитвой и перед праздниками совершали малое и полное омовение, для омовения используют кувшин (кумган). Зубы до 1950 г. чистили специальной палочкой из дерева с размочаленным концом или указательным пальцем. Одежда и обувь всегда были чистыми. Большое внимание уделяли чистоте головы и тела. Повсеместно голову мыли кислым молоком, яйцами, ополаскивали отваром ромашки. В прошлом мыло нередко производили в личном хозяйстве, в некоторых селах были специальные мыловарни.

Родильные обряды и традиции вскармливания проживающих национальностей на территории Республики Мордовия являются во многом схожими, что обусловлено общими природно-климатическими условиями, взаимно-культурными контактами и желанием сохранить жизнь и здоровье подрастающего поколения

Большое значение придавали внутренней чистоте жилища. Простую уборку в доме делали по четвергам и субботам, полную – 4 раза в год: в конце апреля – начале мая, осенью после сбора урожая и к двум большим праздникам – Ураза-байрам и Курбан-байрам. Потолки, полы и стены повсеместно были некрашеными; стены и полы скоблили ножом или железной сеткой и мыли водой с ромашкой. В сенях всегда вешали рукомойник и полотенце. В доме Кораном категорически запрещено держать грязное белье; тряпки, особенно к праздникам, обязательно надо было постирать или сжечь, но не выбрасывать.

Татары с давних пор высоко ценят баню, отводят ей значительную роль в сохранении и укреплении здоровья. Она служила не только для поддержания чистоты тела, снятия усталости после физического труда, но и лечения различных недугов. Наличие бани зависело от материального состояния семьи, обеспеченности деревни лесными угодьями. Баню топили по четвергам и обязательно перед праздниками, так как полное омовение перед пятничной молитвой для татар является обязательным. Она занимала значительное место и в обрядовой жизни. Ее топили перед свадьбой подруги невесты, обязательно на 2-й день свадьбы для обоих молодых, в течение недели после родов для роженицы и ребенка.

Согласно народным верованиям, некие сверхъестественные существа, вредившие матери, могли подменить младенца как во время его внутриутробного развития, так и после рождения. Как правило, подменой объясняли рождение неполноценных, с явными физическими недостатками детей, а также отставание некоторых детей в физическом и умственном развитии. Сразу после рождения было принято протирать ротовую полость ребенка полотнищем красного цвета, это считалось защитой от болезней. Вместо пустышки в рот ребенку клали *имязек* – хлебный мякиш, завернутый в лоскут. Кормить грудью было принято длительно, до 3 лет.

Большой популярностью пользовались бабушки-повитухи (*эби, кендек эбие* – «бабушка, режущая пупок»). После родов их приглашали на праздники и сажали на самое почетное место. Как и у других народов, исповедующих ислам, у татар было принято обрезать крайнюю плоть. Обряд обрезания (*сеннэт*), по сведениям информаторов, проводили на третьем году жизни, а иногда раньше, его совершал специальный старик (*сеннэтче бабай*), реже – мулла. Обряд обрезания у темниковских мишарей назывался *пике ке-лэве*, в с. Мельцапино Лямбирского района – *сеннэт туй* («праздник обрезания»). Для профилактики, чтобы не было заражения или осложнения, в прошлом плоть посыпали деревянной гнилушкой, просеянной через сито, и обычно через неделю рана заживала. В с. Черемешево Лямбирского района ранку промывали мочой ребенка, а на второй день ребенка парили в бане березовым веником.

Для предохранения от сглаза на шею ребенка в мешочке вешали листок с молитвой из Корана (Аятел-Керси); более взрослые дети на цепочке носили полумесяц; к вороту пришивали монету или цветную пуговицу, чтобы злой человек сначала посмотрел не на ребенка, а на пуговицу; на руку привязывали кусочек веточки можжевельника или рябины; на лбу углем ставили точку; лицо мыли водой, чтобы изгнать злых духов; родниковую воду носили в доме по кругу. Особенно опасными в жизни ребенка считались первые 40 дней, в это время его старались не оставлять без присмотра; в крайнем случае, уходя из дома, рядом с ребенком клали в качестве оберега железный предмет (чаще нож) [9].

Таким образом, родильные обряды и традиции вскармливания проживающих национальностей на территории Республики Мордовия являются во многом схожими, что обусловлено общими природно-климатическими условиями, взаимно-культурными контактами и желанием сохранить жизнь и здоровье подрастающего поколения.



ЛИТЕРАТУРА

1. «Мордва». Очерки по истории, этнографии и культуре мордовского народа. Саранск: Мордовское книжное издательство, 2004.
2. Минх А.Н. Народные обычаи, обряды, суеверия и предрассудки Саратовской губернии. СПб., 1890.
3. <http://erza.ucoz.ru/news/2009-08-01-1>.
4. <http://xn--80agbqqs.xn--80asehdb/wiki/mordva>.
5. www.zubova-poliana.narod.ru.
6. Мордовия. Энциклопедия в 2 томах. Гл. редактор А.И. Сухарев. Саранск, 2004.
7. Мордовские пословицы, присловицы и поговорки. Саранск, 1986.
8. Мордовия: Статистический ежегодник. Саранск: Мордовиястат, 2010.
9. Научная библиотека диссертаций и авторефератов disserCat <http://www.dissercat.com/content/etnokulturnye-traditsii-tatar-misharei-respubliki-mordoviya-v-sisteme-ikh-zhizneobespecheniy#ixzz3ndEw3Z8o>.
10. Оценка численности постоянного населения на 1 января 2015 года и в среднем за 2014 год (опубликовано 17 марта 2015 год).

И.Н. ЗАХАРОВА¹, д.м.н., профессор, И.Н. ХОЛОДОВА¹, д.м.н., профессор, А.И. БРАГИН², к.м.н., В.В. НЕЧАЕВА²¹ Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования Минздрава России, Москва² Детская городская поликлиника №122 г. Москвы

ПИТАНИЕ ЗДОРОВОГО РЕБЕНКА ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ:

ТАК ЛИ ВСЕ ОЧЕВИДНО И ВСЕ ЛИ МЫ ЗНАЕМ?

В статье авторы поднимают вопрос о роли козьего молока в питании детей раннего возраста. Обсуждаются свойства козьего молока и его отличие от коровьего. Авторы делятся опытом назначения смесей на основе козьего молока, приводят примеры назначения данных смесей из собственной практики.

Ключевые слова: младенцы, грудное вскармливание, козье молоко, искусственные смеси, функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта.

I.N. ZAKHAROVA¹, MD, Prof., I.N. KHOLODOVA¹, MD, Prof., A.I. BRAGIN², PhD in medicine, V.V. NECHAEVA²

¹ Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education, MoH RF, Moscow

² City Children's Polyclinic №122, Moscow

NUTRITION OF A HEALTHY CHILD DURING THE FIRST YEAR OF LIFE: IS IT ALL EVIDENT AND DO WE KNOW IT ALL?

The authors raise the question of the role of goat milk in the nutrition of infants. The properties of goat milk and its difference from cow milk are discussed. The authors share experience in the prescription of goat milk formula, give examples from their own practice.

Keywords: infants, breastfeeding, goat milk, formula, functional disorders of the gastrointestinal tract.

Рациональное вскармливание детей первого года жизни является залогом здоровья в будущем, обеспечивает гармоничный рост, адекватное функциональное созревание различных органов и систем, оптимальные параметры интеллектуального и психомоторного развития, правильное формирование иммунитета и адекватную адаптацию к внеутробному существованию. Неоспоримой аксиомой современной нутрициологии является утверждение, что грудное молоко матери – «золотой стандарт» вскармливания ребенка первого года жизни [1]. Однако в случае развития у матери гипогалактии или полного отсутствия грудного молока необходимо быстро и правильно с учетом всех особенностей малыша подобрать ему искусственную смесь.

С современных позиций молочные смеси, рекомендуемые для питания детей первого года жизни, должны соответствовать всем международным требованиям, предъявляемым к ним. Особое внимание следует уделить качеству, безопасности и соответствию стандартам: Good Agricultural Practice GAP (Надлежащая Сельскохозяйственная Практика), Good Manufacturing Practice GMP (Надлежащая Производственная Практика), Good Clinical Practice GCP (Качественная Клиническая Практика). Также необходимо осуществить подбор искусственных смесей с учетом особенностей пищеварения ребенка и наличия функциональных расстройств (например, лактазная недостаточность, колики, запоры, непереносимость белка коровьего молока, срыгивания и др.).

В научной литературе и на конгрессах врачей в последнее время часто поднимается вопрос о возможности использования козьего молока в питании детей первого года жизни. В 2012 г. Европейское ведомство по

безопасности пищевых продуктов EFSA опубликовало заключение о допустимости использования козьего молока в качестве источника протеинов для начальных и последующих формул [2]. В августе 2013 г. данное решение было окончательно внесено в Directive 2006/141/EC. То есть на сегодняшний день назначение адаптированных молочных смесей и других продуктов детского питания на основе козьего молока детям первого года жизни разрешено законодательно.

В чем же особенность и каковы показания к применению смесей на основе козьего молока в питании детей первого года жизни?

К сожалению, приходится констатировать факт, что около 70% детей в настоящее время имеют функциональные гастроинтестинальные нарушения (ФГИН): упорные срыгивания, колики, запоры, рвоту, которые связаны, прежде всего, с незрелостью ЦНС, органов и систем, что обуславливает нарушение переваривания пищи и ее продвижения по отделам желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [3]. Поэтому дети первого года жизни нуждаются в адаптированном питании, которое будет легко перевариваться и будет способствовать снижению нагрузки на ЖКТ и снижению частоты ФГИН.

Большое влияние на состав, адаптацию и легкое переваривание смесей оказывает ее молочная основа. С точки зрения схожести с грудным молоком козье имеет несколько важных преимуществ перед коровьим по белковому, жировому и углеводному профилю, которые сохраняются и при изготовлении искусственных смесей.

Основной казеиновой фракцией козьего и грудного молока является бета-казеин, а основной сывороточной фракцией – альфа-лактальбумин [4]. В то время как в

коровьем молоке большая часть казеиновых белков представлена альфа-s1-казеином, а сывороточных – бета-лактоглобулином [4]. В экспериментальных работах S. Clark [5] показано, что альфа-s1-казеин является самым трудноперевариваемым белком, и его количество положительно коррелирует с плотностью и твердостью творожистого сгустка. Поэтому переваривание белков козьего молока с низким содержанием альфа-s1-казеина сопровождается образованием мелко рыхлого творожистого сгустка, легко доступного для взаимодействия с протеолитическими ферментами [6]. Кроме того, альфа-s1-казеин является «транспортёром» для других высокомолекулярных белков, например бета-лактоглобулина. Исследования *in vivo* и *in vitro* показывают, что скорость гидролиза бета-лактоглобулина козьего молока значительно выше скорости гидролиза бета-лактоглобулина коровьего молока [7–9]. Что еще раз подтверждает более легкое переваривание белкового компонента козьего молока, особенно значимое для профилактики ФГИН у ребенка первого полугодия жизни.

В козьем молоке также отсутствует генетический вариант белка А1 бета-казеина, характерного для коровьего молока. В процессе переваривания А1 бета-казеина под действием ферментов ЖКТ образуются биологически активные опиоидные пептиды бета-казоморфины-7 (БКМ-7). В ряде исследований показано, что БКМ-7 вызывает воспаление в кишечнике, увеличивает продукцию муцина и замедляет моторику. Кроме того, под воздействием воспаления может ухудшаться состав микробиоты кишечника и, как следствие, всасывание лактозы [10]. Таким образом, отсутствие варианта белка А1 бета-казеина в козьем молоке снижает риск воспаления ЖКТ и оказывает положительное влияние на его функционирование (уменьшает боли и нормализует консистенцию стула), тем самым снижая риск возникновения функциональных расстройств у ребенка.

Неоспоримой аксиомой современной нутрициологии является утверждение, что грудное молоко матери – «золотой стандарт» вскармливания ребенка первого года жизни. Однако в случае развития у матери гипогалактии или полного отсутствия грудного молока необходимо быстро и правильно с учетом всех особенностей малыша подобрать ему искусственную смесь

Жировая фракция козьего молока также имеет свои особенности. Жиры козьего молока характеризуются высоким содержанием (34%) коротко- и среднецепочечных жирных кислот (КЖК и СЦТ: капроновая, каприловая, капровая, лауриновая, миристиновая), что оказывает влияние и на размер жировых глобул. В козьем молоке преобладают глобулы размером от 0,1 до 2 мкм, в коровьем молоке – от 2 до 4 мкм [11]. СЦТ всасываются в кишечнике без участия желчных кислот сразу в венозную сеть, и это в очередной раз объясняет лучшую усвояемость козьего молока [12–14].

Углеводный компонент козьего молока, как и коровье, представлен лактозой и небольшим количеством олигосахаридов. Содержание олигосахаридов, которые не расщепляются и не усваиваются в верхних отделах ЖКТ, но ферментируются микрофлорой толстого кишечника и стимулируют ее рост и жизнедеятельность, в козьем молоке в 10 раз больше, чем в коровьем [16, 17]. Это является важным фактором для формирования кишечной микрофлоры у детей первого года жизни и уменьшения частоты ФГИН.

Дети первого года жизни нуждаются в адаптированном питании, которое будет легко перевариваться и будет способствовать снижению нагрузки на ЖКТ и снижению частоты ФГИН. Большое влияние на состав, адаптацию и легкое переваривание смесей оказывает ее молочная основа

В Университете Гранады (Испания) в Институте Питания и Пищевых технологий изучалась биодоступность макро- и микронутриентов при употреблении козьего и коровьего молока. Результаты лабораторных испытаний *in vivo* (крысы) показали лучшую абсорбцию и удержание Fe, Ca, Cu, P, Zn, Se при употреблении в диете козьего молока по сравнению с коровьим [15]. Это дает возможность предположить, что продукты на основе козьего молока в питании детей раннего возраста способствуют лучшему усвоению макро- и микронутриентов и, как следствие, могут обеспечивать профилактику алиментарно-зависимых состояний (рахита и железодефицитной анемии).

В последние годы на российском рынке появились смеси и каши на основе козьего молока для детей грудного возраста производства компании МАМАКО®. Адаптированные смеси МАМАКО® изготавливаются в Испании на заводе Industrias Lácteas Asturianas, S.A. (ILAS S.A.). Каши МАМАКО® производятся на немецко-сербском заводе FLORY по технологиям, разработанным в Германии в Институте Питания ComidaMed® GmbH. Состав смесей и каш МАМАКО® соответствует рекомендациям НИИ Питания РАМН, российским и европейским стандартам качества для питания детей раннего возраста. Особенность данных продуктов в том, что они изготовлены на основе козьего молока, собранного из сертифицированных фермерских хозяйств стран ЕС и прошедшего многоступенчатый контроль качества и безопасности.

Учитывая современные тенденции, белковый компонент смесей МАМАКО® дополнительно обогащен сывороточными белками козьего молока. Соотношение сывороточных и казеиновых белков в смеси МАМАКО® подобрано таким образом, чтобы аминокислотный профиль смеси максимально соответствовал аминокислотному профилю грудного молока, поэтому смесь МАМАКО® легко усваивается и обеспечивает потребности ребенка во всех незаменимых аминокислотах. Углеводный компонент характеризуется высоким содержанием лактозы, оказывающей положительное влияние на микрофлору и на абсорбцию минеральных веществ.

Для профилактики колик и запоров у ребенка 1-я и 2-я формулы МАМАКО® содержат широко изученный [17] комплекс пребиотиков ГОС и ФОС (в соотношении 9/1), нормализующий частоту и кратность стула ребенка. Третья формула МАМАКО® содержит пребиотик *Bifidobacterium lactis*. Смеси также обогащены оптимальным количеством ДПНЖК (ARA/DHA = 2:1) для стимулирования когнитивного развития ребенка, нуклеотидами, L-карнитином, витаминами и микроэлементами. Следует отметить, что все три формулы смесей содержат адекватные количества кальция, железа и йода для профилактики алиментарно-дефицитных состояний (рахита, железодефицитной анемии и йододефицита) в соответствии с возрастными потребностями ребенка. [4]. Источником кальция в смесях служит его растворимая легкоусвояемая форма – цитрат кальция.

Все вышперечисленное говорит о том, что смеси МАМАКО® на основе козьего молока легко перевариваются и обеспечивают ребенка всеми необходимыми и полезными нутриентами. При употреблении смесей МАМАКО® у детей раннего возраста наблюдается нормализация прибавки в весе и росте, снижается частота ФГИН и частота встречаемости алиментарно-зависимых состояний. Ниже приведены промежуточные результаты научно-исследовательской работы «Изучение роли продуктов на основе козьего молока в питании детей раннего возраста на примере смесей и каш МАМАКО®».

В настоящее время у нас завершено наблюдение 30 здоровых доношенных младенцев в возрасте от 1 до 6 мес., которые ввиду гипогалактии у их матерей полу-

Рисунок 1. Прибавка массы тела у детей в различных группах (г)

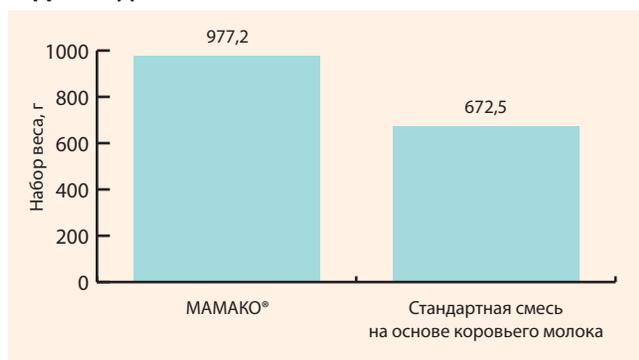


Рисунок 2. Динамика роста у детей различных групп (см)

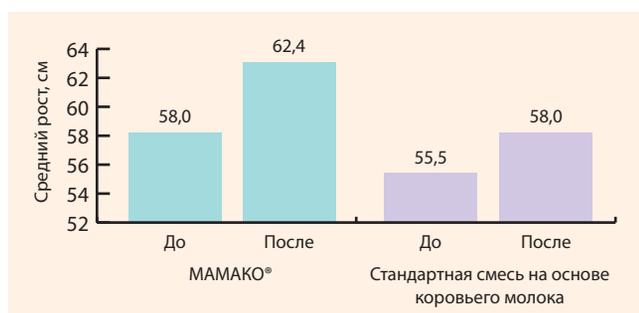
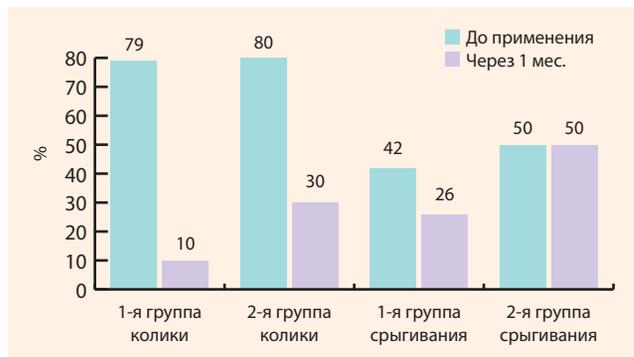


Рисунок 3. Наличие функциональных расстройств у детей различных групп (%)



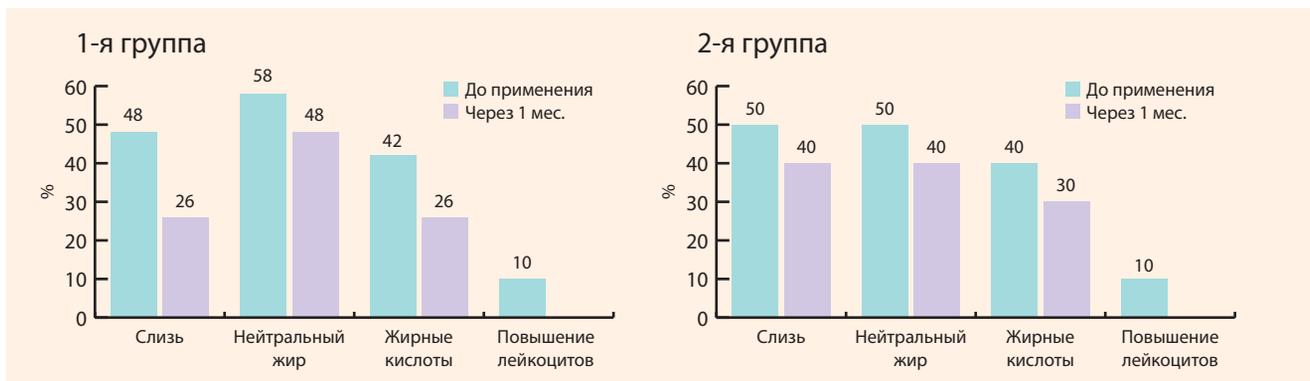
чали искусственную смесь: у 20 из них использовали смесь МАМАКО®1 на основе козьего молока (1-я группа МАМАКО®); 10 младенцев кормили стандартной смесью на основе коровьего молока с пребиотиками (2-я группа – контрольная). Средний возраст, когда дети брались под наблюдение, составил: 1-я группа – $2,4 \pm 1,3$ мес.; 2-я группа – $2,6 \pm 1,1$ мес. У всех младенцев оценивалась переносимость смеси, наличие функциональных гастроинтестинальных расстройств, прибавка массы тела и роста. Кроме этого, изучались показатели копрологического анализа фекалий, уровень фекального кальпротектина и содержание в фекалиях короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) до начала исследования и через 1 месяц после. В дальнейшем дети продолжали наблюдаться клинически и получать смеси до введения прикорма. В качестве прикорма детям 1-й группы вводили каши МАМАКО®, дети 2-й группы получали каши других производителей.

Содержание олигосахаридов, которые не расщепляются и не усваиваются в верхних отделах ЖКТ, но ферментируются микрофлорой толстого кишечника и стимулируют ее рост и жизнедеятельность, в козьем молоке в 10 раз больше, чем в коровьем

Через 1 месяц приема смесей нами было отмечено, что дети 1-й группы имели лучшие показатели физического развития: большую прибавку роста и веса ($p < 0,05$) (рис. 1, 2). Кроме этого, в группе детей МАМАКО® произошло значительное уменьшение таких функциональных расстройств, как срыгивания и колики, что косвенно свидетельствует об улучшении процесса переваривания пищи ($p < 0,05$) (рис. 3). Необходимо подчеркнуть, что практически у всех детей 2-й группы сохранялись срыгивания после 1 мес. приема стандартной смеси на основе коровьего молока с пребиотиками, в то время как в 1-й группе детей (МАМАКО®) произошло существенное уменьшение количества младенцев со срыгиваниями ($p < 0,001$).

Оценивая показатели копрологического анализа фекалий, нами обнаружено, что на фоне приема смесей количество детей, у которых определялось большое коли-

Рисунок 4. Частота встречаемости различных показателей копрологического анализа фекалий у детей (%)



чество (++) или (+++) слизи, нейтрального жира, жирных кислот, уменьшалось в обеих группах, что косвенно свидетельствует об улучшении функции печени и поджелудочной железы. Более выраженное уменьшение числа детей со слизью в фекалиях может говорить в пользу уменьшения воспаления у этих младенцев. После месяца приема смесей в обеих группах отсутствовали в фекалиях лейкоциты и эритроциты (рис. 4).

Снижение значений фекального кальпротектина в 1-й группе (МАМАКО®) позволило нам предположить, что у детей, получающих смеси МАМАКО® на основе козьего молока, не только улучшается процесс переваривания пищи, но и уменьшается воспалительный процесс в кишечнике

Снижение значений фекального кальпротектина в 1-й группе (МАМАКО®) позволило нам предположить, что у детей, получающих смеси МАМАКО® на основе козьего молока, не только улучшается процесс переваривания пищи, но и уменьшается воспалительный процесс в кишечнике, о чем косвенно свидетельствовало снижение показателей в копрологии слизи, лейкоцитов и эритроцитов. Во 2-й группе детей, получающих стандартную молочную смесь на основе коровьего молока с пребиотиками, нами зафиксировано увеличение фекального кальпротектина. Малый объем выборки не позволяет нам делать какие-либо выводы, но обуславливает дальнейшее изучение данного феномена (рис. 5, 6).

Известно, что анаэробные полезные бактерии гидролизуют простые углеводы с образованием короткоцепочечных жирных кислот – уксусной, пропионовой и масляной – ацетата, пропионата, бутирата. КЖК быстро всасываются в кровь и являются основным источником энергии для клеток слизистой толстого кишечника. Они стимулируют рост и обновление клеток слизистой, образование слизи, кровотока в слизистой, увеличивают всасывание воды и солей, регулируют кислотно-щелочной баланс, поддерживают микробное равновесие. КЖК – главный источник дыхательного субстрата и ацетилкоэнзима А, необходимых для метаболизма в клетках слизистой, для синтеза липидов и строительства клеточ-

ных мембран, для сохранения целостности клеток слизистой и регенерации клеток тканей. Секретированные в просвет кишечника жирные кислоты регулируют pH (создают слабокислую среду) и тем самым обеспечивают колонизационную резистентность. Тормозится рост и размножение патогенных штаммов бактерий, которые в большинстве своем питаются белковыми субстратами – обладают протеолитическим метаболизмом. Это способствует подавлению гнилостных процессов и уменьшению образования аммиака, сульфидов, эндогенных канцерогенов, ароматических аминов. Очень важный механизм – участие КЖК в регуляции кишечной моторики, поддержание активной перистальтики, что способствует и осуществлению дезинтоксикационной функции –

Рисунок 5. Среднее значение кальпротектина у детей различных групп (мг/кг)

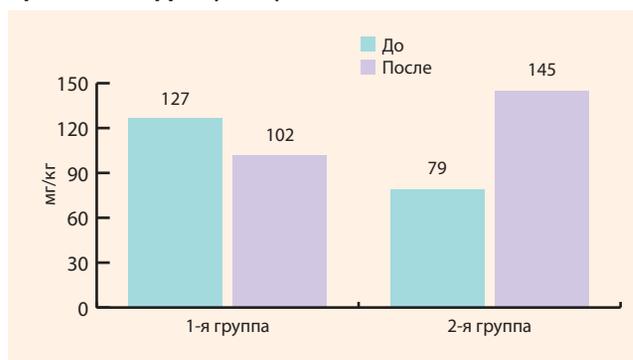


Рисунок 6. Среднее изменение кальпротектина (мг/кг)



выведению продуктов метаболизма белков, токсинов, канцерогенов. Кишечник обладает собственной лимфоидной тканью, доказана роль КЖК в активации местного и системного иммунитета. Выраженным антимикробным эффектом обладают молочная, уксусная, масляная, пропионовая кислоты в отношении клебсиелл, протеев, псевдомонад, грамотрицательных энтеробактерий, других патогенных микроорганизмов [19].

Данные научной литературы, а также проведенный анализ и клинические наблюдения за детьми позволяют рекомендовать адаптированные смеси на основе козьего молока для здорового питания детей в случае гипогалактии у их матерей

Использование в качестве питания смесей МАМАКО® на основе козьего молока приводило к росту метаболической активности микрофлоры кишечника, в среднем общий уровень КЖК возрос, отмечено достоверное повышение экскреции уксусной и масляной кислот ($p < 0,05$), снижалось значение капроновой кислоты (табл. 1). Отмечалась тенденция к увеличению содержания пропионовой кислоты. Важным является отсутствие роста разветвленных изоформ КЖК. Такая динамика КЖК свидетельствует об улучшении метаболизма кишечной микрофлоры, причем важным является факт, что функциональная активность микрофлоры кишечника улучшается за счет сахаролитической микрофлоры, а неблаго-

приятный путь метаболизма по протеолитическому пути не активируется. Важным аспектом является активизация синтеза бутирата (масляной кислоты) – наиболее важного продукта жизнедеятельности микрофлоры кишечника, регулирующего процессы пролиферации слизистой кишечника и являющегося естественным онкопротектором [19].

Во 2-й группе, где получали смеси на основе коровьего молока, такой закономерности обнаружено не было.

В заключение приводим выписку из истории развития ребенка М., родившегося 10.07.2016 от IV беременности, протекавшей с токсикозом в 1-м триместре II срочных самостоятельных родов без особенностей. Вес при рождении 2945 г, длина 50 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Период новорожденности – без особенностей, грудное вскармливание с рождения.

В возрасте 2 месяца стали отмечаться обильные частые срыгивания на грудном вскармливании (после каждого кормления по 2–3 ложки). Мать безмолочную диету соблюдала. В 2,5 мес. консультирован гастроэнтерологом, маме было рекомендовано отменить грудное вскармливание (!), перевести ребенка на адаптированную смесь на основе коровьего молока.

Положительный эффект от кормления смесью был в течение 2 недель, далее опять появились обильные срыгивания. Стул при этом 2 раза в сутки, оформленный, без патологических примесей. Кожных проявлений аллергии никогда не было.

В 3 мес. 10 дней консультирован участковым педиатром, был выставлен диагноз: «Функциональные наруше-

Таблица 1. Изменение КЖК в кале у детей сравниваемых групп

КЖК	1-я группа		2-я группа	
	до	после	до	после
Уксусная кислота C2	3,0 ± 0,99	4,5 ± 1,6	2,1 ± 0,7	2,63 ± 1,27
Пропионовая кислота C3	0,59 ± 0,2	0,69 ± 0,17	0,5 ± 0,2	0,66 ± 0,28
Масляная кислота C4	0,24 ± 0,14	0,39 ± 0,11	0,16 ± 0,099	0,24 ± 0,21
Изомаляная кислота iC4	0,096 ± 0,03	0,12 ± 0,03	0,09 ± 0,04	0,11 ± 0,05
Валериановая кислота C5	0,013 ± 0,007	0,013 ± 0,005	0,04 ± 0,03	0,039 ± 0,04
Изовалериановая кислота iC5	0,09 ± 0,04	0,14 ± 0,03	0,09 ± 0,03	0,1 ± 0,06
Капроновая кислота C6	0,007 ± 0,004	0,005 ± 0,004	0,0011 ± 0,0003	0,001 ± 0
Изокапроновая кислота iC6	0,012 ± 0,007	0,009 ± 0,004	0,006 ± 0,004	0,007 ± 0,007
Анаэробный индекс Ai	- 0,34 ± 0,17	- 0,34 ± 0,09	- 0,36 ± 0,13	- 0,56 ± 0,56

Таблица 2. Данные копрологического анализа фекалий

Возраст	Консистенция	Форма	Запах	Цвет	Нейтральный жир	Слизь	Мыла	Лейкоциты
3 мес.	мягкая	не оформлен	кислый	бело-желтый	+++	+	+++	1–2
4 мес.	кашицеобразная	не оформлен	кислый	желто-зеленый	+	+	+	0

Примечание. Реакция – щелочная, мышечные волокна, жирные кислоты, растительная клетчатка, йодофильная флора, эритроциты, простейшие, я/елист, дрожжевые грибы – отсутствуют.

ния ЖКТ, синдром срыгиваний». Введена адаптированная молочная смесь МАМАКО®1.

На момент введения смеси МАМАКО®1 вес ребенка 5250 г (прибавка в весе за 3 мес. составила 2305 г: прибавка в первый месяц жизни – 790 г, во второй – 910 г, третий – 605 г), рост 59 см. Стул 1 раз в 1–2 дня, неоформленный.

К 4-му месяцу прибавка веса за месяц составила 1070 г (вес 6320 г, рост 62 см), срыгивания редкие, маленьким объемом, стул 1–2 р/сут, неоформленный.

Возраст 5 мес. – ребенок на адаптированной смеси МАМАКО® 1, введена каша МАМАКО®. Срыгиваний нет. Стул – 1 раз в день, без особенностей.

Следовательно, у данного ребенка отмечено улучшение в клинической картине: жалоб нет, стул – 1 раз в день, кашицеобразный, срыгиваний нет, хорошая прибавка в весе и росте, психомоторное развитие соответствует возрасту. Кроме этого, произошло улучшение и в лабораторных показателях: консистенция стула стала более оформленная, лейкоци-

тов нет, уменьшилось количество нейтрального жира и мыла, значение кальпротектина уменьшилось со 147 мкг/г (норма 50 мкг/г) до 47 мкг/г. Все это косвенно свидетельствует об улучшении процессов пищеварения и о снижении уровня воспаления в слизистой кишечника (табл. 2).

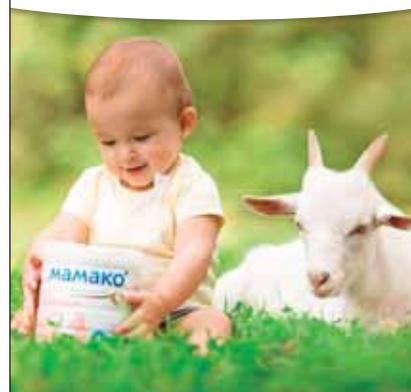
Таким образом, данные научной литературы, а также проведенный анализ и клинические наблюдения за детьми позволяют рекомендовать адаптированные смеси на основе козьего молока, например смеси МАМАКО®, для здорового питания детей в случае гипогалактии у их матерей. Применение смесей на основе козьего молока для здоровых доношенных детей обеспечивает комфортное пищеварение, улучшает всасывание макро- и микронутриентов, способствует нормализации массо-ростовых показателей, профилактирует появление и уменьшает частоту функциональных расстройств ЖКТ, уменьшает выраженность микровоспаления слизистой кишечника, способствует повышению уровня КЖК, выполняющих важные функции в организме ребенка. 

ЛИТЕРАТУРА

1. Конь И.Я. Питание детей первого года жизни: современные представления. *Педиатрия*, 2006, 1: 63-71.
2. Протокол заседания EFSA 2012;10(3):2603. Suitability of goat milk protein as a source of protein in infant formulae and in follow-on formulae 7 *EFSA Journal*, 2012, 10(3): 2603.
3. Холодова И.Н., Ильенко Л.И., Рубцова А.А. Тактика лечения функциональных нарушений ЖКТ у детей раннего возраста. *Медицинский Совет*, 2015, 1: 46-50.
4. Тутельян В.А. Детское питание. Руководство для врачей. МИА, 2015: 309-311.
5. Clark S. Alpha_{s1}-casein, milk composition and coagulation properties of goat milk. *Small Ruminant Research*. 2000.
6. Aleme Asresie Bioactive Properties of Goat Milk: It's Hypoallergenic, Nutritional and Therapeutic Significance: A Review. *Global Journal of Animal Scientific Research*, 2014, 2(4): 315-320.
7. Lara-Villoslada F et al. Goat milk is less immunogenic than cow milk in a murine model of atopy. *Journal of Pediatric Gastroenterology*, 2004, 39: 354-60.
8. Pintado ME. Hydrolysis of ovine, caprine and bovine whey proteins by trypsin and pepsin. *Bioprocess Engineering*, 2000, 23: 275-82.
9. Prosser C. Digestion of milk proteins from cow or goat milk infant formula. Abstract of poster paper. Paediatric Society of New Zealand 56th annual meeting. Queenstown 26-29 August 2003.
10. Кузьменко Н.Б. Роль β-казеина в питании детей первых лет жизни. *Лечащий врач*, 2016, 1: 16-19.
11. Скидан И.Н. Жировые глобулы как детерминанты пищевой и биологической ценности козьего молока. *Вопросы питания*, 2015, 84(2).
12. Kaminski S et al. *J Appl Genet*, 2007, 48(3): 189-198.
13. Truswell A et al. *European J of Clinical Nutrition*, 2005, 59: 623-631.
14. Hag M et al. *European J of Nutrition*, 2014, 53(4): 1039-49.
15. Inmaculada López-Aliaga. Javier Diaz Castro A review of the nutritional and health aspects of goat milk in cases of intestinal resection. *Dairy Sci. Technol*, 2010, 90: 611-622.
16. Tannock GW. Comparison of the compositions of the stool microbiotas of infants fed goat milk formula, cow milk-based formula, or breast milk. *Appl Environ Microbiol*, 2013 May, 79(9).
17. Boehm G, Moro G. Structural and functional aspects of prebiotics used in infant nutrition. *J Nutr*, 2008 Sep, 138(9).
18. Кондракова О.А., Затевалов А.М., Затевалова Е.А., Холодова И.Н. и др. Определение метаболической активности анаэробной микрофлоры для характеристики дисбиотических состояний кишечника и ротовой полости у детей по содержанию летучих жирных кислот в кале и слюне (метод газожидкостной хроматографии). Пособие для врачей. М.: ГОУ МНИИЭМ им. Габричевского МЗ РФ, 2004.
19. Mariadason JM, Velcich A, Wilson AJ et al. Resistance to butyrate-induced cell differentiation and apoptosis during spontaneous Caco-2 cell differentiation. *Gastroenterology*, 2001, 120: 889-899.

мамако®

ДЕТСКОЕ ПИТАНИЕ НА КОЗЬЕМ МОЛОКЕ



Адаптированные смеси и каши МАМАКО® на козьем молоке рекомендованы:

- ✓ Для здоровых детей и малышей с недостаточной прибавкой в весе
- ✓ Для профилактики функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта
- ✓ Для профилактики алиментарно-дефицитных состояний



- ✓ 3 формулы смеси МАМАКО® (0+, 6+, 12+ месяцев)
- ✓ 9 видов каш МАМАКО® (4+, 5+, 6+ месяцев)

Грудное вскармливание – самое лучшее питание для ребенка. Смеси МАМАКО® рекомендованы только в случае гипогалактии у матери.

Противопоказания:

1. Аллергия к белкам козьего молока
2. Лактазная недостаточность

УХОД ЗА КОЖЕЙ НОВОРОЖДЕННОГО

В статье авторы подробно освещают анатомо-физиологические особенности кожи новорожденных детей, роль первородной смазки, особенно выделена группа недоношенных детей. Приводятся примеры факторов риска развития кожных патологий, пути их предотвращения и способы первой помощи.

Ключевые слова: кожа, новорожденные, уход, декспантенол.

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

Kulakov Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Moscow
NEWBORN SKIN CARE

In this article the authors provide a detailed description of anatomic and physiological peculiarities of the newborn children, the role of the vernix caseosa, a group of premature children is described as a separate group. Examples of skin pathology development risk factors, ways to prevent them and first aid measures are provided.

Keywords: skin, newborns, care, Dexapantenol.

Анатомо-физиологические особенности кожи новорожденных, и особенно недоношенных, детей предполагают уязвимость кожных покровов и повышенную чувствительность к различным факторам окружающей среды. Особенности кожи в различные возрастные периоды, влияния различных факторов на структуру и определение функции кожи у новорожденных лежат в основе современных рекомендаций по уходу за кожей ребенка, профилактике заболеваний и повреждений кожи.

Кожа развивается из одного слоя клеток эктодермы у эмбриона до трех слоев, включая промежуточный слой к середине второго триместра, когда образуется эпидермис и дерма [1]. Кожа, так же как и мозг, развивается из эктодермального листка, в процессе внутриутробного развития кожа покрывает мозговую ткань и «изолирует» нервные ганглии, обеспечивая уникальное взаимодействие между ЦНС и окружающей средой. Формирование изолирующего барьера, предотвращающего потерю жидкости и проникновение инфекционных агентов, является чрезвычайно важным для выживания ребенка во внеутробной жизни. Эпидермис дифференцируется в третьем триместре беременности и содержит роговой слой stratum corneum, stratum granulosum (слой зернистых клеток), stratum spinosum (остистый слой) и stratum germinativum (базальный и прорастающий клеточный слой), которые состоят из кератиноцитов [2]. Эпидермис новорожденных, в отличие от детей более старшего возраста и взрослых, намного тоньше и отличается по структуре. Он легко повреждается под влиянием различных механических и химических воздействий. Из-за слабого развития базальной мембраны эпидермис легко отслаивается от дермы, что способствует возникновению эпидермолиза. Роговой слой (корнеоциты, липидные бислои и десмосомы) обеспечивает воздушно-жидкостный барьер и блокирует проникновение физических агентов в кожу. Роговой слой содержит такие факторы гуморального иммунитета, как лизоцим и лактоферрин, препятствующие проникновению бактерий. Клетки базального слоя, в отличие от кожи взрослого человека, значительно

меньшего размера. Верхний слой дермы, сосочковый слой, еще не сформирован, в нем много незрелых соединительнотканых клеток и тонких коллагеновых волокон. Нижний, сетчатый слой, содержит зрелые фибробласты и толстые коллагеновые волокна, что свидетельствует о том, что созревание дермы у новорожденных начинается с ее нижних отделов. У новорожденных снижена способность клеток кожи к образованию пигмента меланина, потовые и сальные железы начинают функционировать позднее. Клетки Лангерганса и меланоциты не образуются из эпидермиса, а мигрируют в эпидермис ближе к концу первого триместра.

Одна из важнейших функций кожи – защита от проникновения инфекции, что прямо зависит от pH кожи. Низкий pH и определенная температура рогового слоя (кислотная мантия) необходимы для нормальной функции ферментов. При рождении поверхность кожи относительно нейтральна (pH-фактор приблизительно 6,5) и постепенно становится более кислой в течение нескольких недель после рождения. Кислая реакция pH кожи формируется в результате изменений на ее поверхности после рождения (выделение пота, кожного сала, микроорганизмов), молочная кислота и свободные жирные кислоты – от метаболических процессов в пределах страты corneum. Значение pH кожи 5,5 обеспечивает кислую реакцию кожи, которая обладает антибактериальным действием, препятствуя росту патогенных бактерий. Окисление также поддерживает эпидермальную целостность барьера, стабилизируя двойную чешуйчатую структуру внутриклеточных липидов. У доношенных новорожденных после 4 дней жизни кожа характеризуется кислой реакцией (pH менее 5), тогда как у недоношенных кожа приобретает кислую реакцию не ранее 8 дней жизни.

Профилаггрин, белок-предшественник филаггрина, находится в клетках гранулированного слоя, деградирует в свободные аминокислоты, урокаиновую кислоту и пирролидинкарбоновую кислоту, известные как естественные факторы увлажнения, и влияет на гидратацию рогового слоя, снижая pH кожи. Десквамация рогового слоя –

это строго регулируемый процесс, в котором участвуют протеазы, ингибиторы протеазы и *pH* кожи, вызывая шелушение. Плотное прилегание клеток зернистого слоя эпидермиса создает жидко-жидкостный барьер, который важен для регулирования трансэпителиальной потери жидкости (TEWL). Скорость TEWL является мерой проницаемости барьера кожи, высокие значения которой определяются при поврежденной коже. TEWL меняется у новорожденных в течение первых недель после рождения [3]. Снижению бактерицидных свойств кожи способствуют ее обезжиривание (спирт, эфир), охлаждение организма, раздражение кожи мочой и калом, приводящее к разжижению так называемой водно-липидной мантии эпидермиса. Купание с щелочным мылом может быть причиной изменения *pH* кожи, что также способствует развитию бактериальных инфекций [4].

Снижению бактерицидных свойств кожи способствуют ее обезжиривание (спирт, эфир), охлаждение организма, раздражение кожи мочой и калом, приводящее к разжижению так называемой водно-липидной мантии эпидермиса. Купание с щелочным мылом может быть причиной изменения *pH* кожи, что также способствует развитию бактериальных инфекций

Кожа новорожденного является мощным иммунологическим барьером, являясь составной частью врожденного иммунитета [5–7]. Важную роль в барьерной функции выполняет кожный микробиом, на который влияет прежде всего способ родоразрешения [8]. Капоне и соавт. (2011) показали, что развитие микробиома ребенка в течение первого года жизни влияет на восприимчивость к инфекции [9]. Первоначальная колонизация кожи зависит от колонизации кишечника и является важным фактором адаптации ребенка после рождения. Кожа новорожденного – первая линия защиты макроорганизма, имеет большое количество иммунных факторов. К защитным механизмам относится не только роговой слой *stratum corneum*, являющийся анатомическим барьером, и кислая *pH*, как уже ранее упоминалось, но и материнская микрофлора, а также антибактериальные пептиды и фагоциты. Стоит уделить особое внимание грудному вскармливанию новорожденного, т.к. одним из его преимуществ является колонизация не только кишечника, но и кожи новорожденного микроорганизмами матери [10].

В период внутриутробного развития кожные покровы плода окружены амниотическими водами, которые поддерживают необходимую температуру и химический состав кожи, защищают ее от физических раздражителей и инфекции. В первую минуту после рождения кожа ребенка реагирует с «агрессивной» внешней средой, что во многом и является причиной первого крика новорожденного, запускающего механизмы расправления легких. При правильном уходе за здоровым новорожденным его кожа в течение первой недели жизни приобретает розовый цвет.

После 9 месяцев внутриутробного развития ребенок рождается со зрелой кожей и *stratum corneum*. Кожа новорожденного покрыта родовой смазкой (*vernix caseosa*), которая на 80,5% состоит из воды, белков, липидов (холестерин, свободные жирные кислоты, фосфолипиды, церамиды) и антимикробных пептидов [11]. Предположение, что *vernix* – это своего рода «жир», который облегчает процесс рождения, не соответствует действительности, так как у зрелых и переносенных детей смазки очень мало. Скорее *vernix caseosa* – естественное моющее средство, которое обладает противомикробным, антиоксидантным, увлажняющим и заживляющим действием. Возможно, вместо того, чтобы удалять *vernix* с кожи новорожденного младенца, необходимо его втирать. Показано, что *vernix* способствует скоплению влаги в коже и обеспечивает более высокий уровень исходной гидратации, а удаление первородной смазки повышает *pH* кожи новорожденного [12].

Vernix синтезируется в течение последнего триместра беременности и состоит из эмбриональных корнеоцитов, которые содержат большое количество воды, и этим объясняется способность первородной смазки защищать кожу ребенка от потери жидкости. Есть предположение, что легочный сурфактант, синтезирующийся в эмбриональных легких, также играет определенную роль в отделении *vernix* от поверхности кожи в процессе внутриутробного созревания ребенка, он смешивается с амниотической жидкостью, вызывая помутнение амниотической жидкости, что является признанным маркером зрелости легкого. Развитие относительно непроницаемого кожного барьера является важным условием адаптации новорожденного к внеутробному существованию, не менее важным, чем адаптация сердечно-сосудистой и дыхательной систем. В момент рождения *stratum corneum* защищает организм новорожденного от потери воды, от проникновения инфекции, участвует в терморегуляции и защите от ультрафиолетового света, а также от химических агентов. В первородной смазке содержатся многочисленные противомикробные, противогрибковые и противопаразитарные вещества, которые защищают кожу ребенка от патологической колонизации патогенными микроорганизмами [13].

Низкий *pH* и определенная температура рогового слоя (кислотная мантия) необходимы для нормальной функции ферментов. При рождении поверхность кожи относительно нейтральна (*pH*-фактор приблизительно 6,5) и постепенно становится более кислой в течение нескольких недель после рождения

До недавнего времени считалось, что первородная смазка, так же как кровь, меконий, амниотические воды, загрязняет кожу и ее надо сразу же после рождения удалить. Однако удаление первородной смазки и купание новорожденного сразу после рождения нарушают *pH* кожи. Современные клинические рекомендации,

Рисунок 1. Сухость кожи**Рисунок 2. Пластинчатое шелушение кожи у недоношенного ребенка с экстремально низкой массой тела при рождении****Рисунок 3. Токсическая эритема**

в том числе рекомендации ВОЗ, учитывая потенциально неблагоприятный эффект удаления первородной смазки в родильном зале, не рекомендуют удалять первородную смазку с кожи новорожденных, а купание должно быть отсрочено, по крайней мере на 6 часов после рождения [14, 15].

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ КОЖИ

Для многих детей характерно физиологическое шелушение кожи, которое не требует лечения, но за такой кожей необходимо тщательно ухаживать (рис. 1, 2). Любое заболевание ребенка в периоде новорожденности сопровождается изменением состояния кожных покровов. При многих патологических состояниях в неонатальном периоде кожа приобретает мраморный рисунок, цвет кожи варьирует от ярко-красного до синюшного. Изменение цвета кожи, тургора, появление патологических образований является важным диагностическим признаком, характеризующим состояние новорожденного. У многих здоровых детей первых дней жизни можно выявить признаки закупорки сальных желез кожи. У части доношенных детей (21–41% новорожденных) в возрасте 24–48 ч жизни выявляется токсическая эритема, которая по своей природе является аллергоидной реакцией на заселение кишечника ребенка условно-патогенными микроорганизмами (рис. 3). У половины детей на 3–7-й день жизни отмечается физиологическая желтуха, которая в отдельных случаях требует проведения фототерапии.

В первую минуту после рождения кожа ребенка реагирует с «агрессивной» внешней средой, что во многом и является причиной первого крика новорожденного, запускающего механизмы расправления легких. При правильном уходе за здоровым новорожденным его кожа в течение первой недели жизни приобретает розовый цвет

Состояние кожи напрямую зависит от адекватного питания ребенка. Как правило, у детей с низким весом при рождении и у новорожденных в тяжелом состоянии невозможно обеспечить потребность в калориях и питательных веществах только за счет энтерального питания, поэтому назначается парентеральное питание. Потребность в аминокислотах варьирует от 2,5 до 4,5 г/кг/сут, чем меньше ребенок, тем выше потребность для обеспечения активного роста.

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КОЖИ

Дефекты ухода могут привести к инфекции кожи даже у здорового новорожденного.

Нарушение температурного режима, тугое пеленание, редкое купание и перегрев ребенка могут быть причиной появления потницы, которая не относится к тяжелым поражениям кожи, однако может быть причиной плохого

самочувствия – ребенок становится беспокойным, плохо сосет грудь, срыгивает (рис. 4).

Развитие относительно непроницаемого кожного барьера является важным условием адаптации новорожденного к внеутробному существованию, не менее важным, чем адаптация сердечно-сосудистой и дыхательной систем

Пеленочный дерматит является неспецифическим термином, используемым для описания любых воспалительных реакций кожи в области промежности (подгузника), и одним из наиболее распространенных заболеваний кожи у новорожденных и младенцев [16, 17]. Частота пеленочного дерматита, по данным различных авторов, составляет 25–50% в зависимости от возраста и методов, применяемых в конкретных исследованиях, кроме того, врачи и родители не сообщают о многих случаях, потому что они исчезают через несколько дней без медицинского лечения [18–21]. В патогенезе пеленочного дерматита большое значение имеет сочетание факторов, из которых наиболее важным является длительный контакт кожи с мочой и фекалиями [22, 23]. Редкая смена подгузника увеличивает гидратацию кожи и повышает ее pH, в то время как воздействие фекальных ферментов нарушает целостность кожного барьера и повышает его проницаемость, делая кожу восприимчивой к раздражению и микробной инвазии, приводя к локализованному воспалению кожи (рис. 5, 6). Ранние признаки пеленочного дерматита проявляются в виде бессимптомной легкой эритемы на ограниченной поверхности кожи, с минимальной мацерацией и натиранием. Областями кожи, которые больше всего поражены, являются ягодицы, гениталии, брюшная полость, перианальная область и бедра. По мере прогрессирования заболевания может развиваться умеренная эритема с мацерацией, площадь поверхности поврежденной кожи увеличивается, появляются экссудация и или изъязвления. При неблагоприятных условиях инфицирование поврежденной кожи может привести, в свою очередь, к развитию септического процесса.

Современные методы интенсивной терапии новорожденных включают большое количество инвазивных процедур, нарушающих целостность кожных покровов. Нередко повреждения кожи возникают при фиксации многочисленных катетеров и датчиков на коже больных новорожденных детей.

Предотвращение повреждений кожи (травма, ожог, химические повреждения (ожог раствором йода, марганцовки), потертости, пролежни, воспаление), уход за кожей – сложная, но чрезвычайно важная задача всего персонала.

При каждом осмотре ребенка необходимо оценить состояние кожных покровов и фиксировать результаты осмотра в истории развития новорожденного или в амбулаторной карте. Оценку кожи в баллах рекомендуется проводить каждый день, отмечая положительную или

Рисунок 4. Потница у новорожденного



Рисунок 5. Пеленочный дерматит



Рисунок 6. Пеленочный дерматит



отрицательную динамику показателей. Оценка кожи новорожденного проводится начиная с волосяного покрова головы, заушных областей, кожи лица и заканчивая кожей стоп. Оценивается, как правило, цвет, сухость или гидратация, тургор, наличие эритемы, образований и повреждений кожи (рис. 7). Нормальная кожа обычно оценивается как розовая, эластичная, чистая, без патологических образований.

Рисунок 7. Сухость кожи и инфицирование

Однако такой субъективный подход не дает возможность количественно определить такие свойства кожи, как сухость или интенсивность эритемы.

Для того чтобы сделать более объективной оценку кожи, предлагаются различные шкалы, например, оценивается сухость, покраснение кожи и повреждение (табл.) [24].

Использование такой шкалы показало достаточно высокое совпадение оценки кожи медицинским персоналом [25].

Существует убедительное доказательство того, что различные процедуры очищения не оказывают клинического влияния на функцию кожи, pH кожи, потерю жидкости, а также на степень микробной колонизации и колонизации *Candida* [26–29].

В повседневном уходе за кожей новорожденного необходимо использовать различные средства для смягчения сухой кожи, уменьшения потерь воды через кожу (например, при фототерапии), для заживления поврежденной кожи или для защиты кожи от повреждений. С этой целью рекомендуется использовать средства по уходу, содержащие пантотеновую кислоту или ее производное – декспантенол, которые стимулируют эпителизацию кожи, нормализуют клеточный метаболизм и обладают противо-

воспалительным действием. Например, препарат, соответствующий европейским стандартам качества, Д-Пантенол на основе 5%-ного декспантенола в форме крема или мази (по 25 и 50 г), а также в виде косметического средства – спрея (200 мл). Мазь Д-Пантенол используют при уходе за сухой кожей, так как в ней содержится ланолин, способствующий быстрому впитыванию, увлажнению и усвоению активного вещества мази. Крем имеет более легкую текстуру в отличие от мази, поэтому его рекомендуют применять для профилактики и лечения опрелостей. Крем желательно наносить после купания и при каждой смене подгузника. Необходимо наносить средства на кожу тонким слоем, очень бережно, мягко, не растирать, особенно у глубоко недоношенных детей. Удобен в использовании спрей Д-Пантенол, благодаря распылителю нанесение средства исключает контакт с поврежденной кожей.

Согласно данным различных исследований и клинических наблюдений, применение Д-Пантенола при первых проявлениях пеленочного дерматита и опрелостей у детей достаточно эффективно [30, 31]. Кроме этого, Д-Пантенол можно рекомендовать для ежедневного ухода за кожей ребенка с профилактической целью.

В 2009 г. были опубликованы первые Рекомендации Европейского круглого стола по купанию и использованию очищающих средств у новорожденных в процессе ежедневного ухода, которые были пересмотрены и обновлены в свете новых появившихся доказательств, а также устранены неточности [30].

Купание новорожденного можно проводить без вреда для ребенка при соблюдении основных мер безопасности. Во время купания можно использовать только специально разработанные жидкие моющие средства, которые не нарушают процесс нормального созревания кожи. Зона подгузника должна быть чистой и сухой; с самого рождения зону подгузника необходимо осторожно очищать с помощью ватных шариков/квадратиков и воды или с помощью специально разработанных салфеток. Средства для ухода соответствующего состава могут использоваться для поддержания и повышения барьерной функции кожи. Средства, предназначенные для ухода за кожей новорожденных и детей раннего возраста, должны обладать буферными свойствами и поддерживать pH поверхности кожи младенцев приблизительно 5,5. Кроме того, все средства, а также компоненты, входящие в их состав, должны быть исследованы на безопасность и долго храниться. Следует избегать использования средств, содержащих агрессивные поверхностно-активные вещества, в частности, такие как лаурилсульфат натрия.

Таблица. Клинические проявления для оценки состояния кожи

Признак	Клинические проявления	Баллы
Сухость	Нормальная кожа, признаков сухости нет	1
	Сухая кожа с участками шелушения	2
	Очень сухая кожа с обильным шелушением, трещинами, повреждениями	3
Эритема	Нет покраснения/эритемы	1
	Видимое покраснение/эритема (<50% поверхности тела)	2
	Видимое покраснение/эритема (>50% поверхности тела)	3
Повреждение	Нет очевидных	1
	Маленькие и/или локализованные области повреждения	2
	Обширные участки повреждения кожи	3

ЛИТЕРАТУРА

- Loomis C, Koss T, Chu D. Fetal skin development. In: Eichenfield L, Frieden I, Esterly N, eds. Neonatal dermatology, 2nd ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2008: 1–17.
- Shwyder T, Akland T. Neonatal skin barrier: structure, function, and disorders. *Dermatol Ther*, 2005;18: 87–103.
- Fluhr JW, Darlenski R, Lachmann N, et al. Infant epidermal skin physiology: adaptation after birth. *Br J Dermatol* 2012, 166: 483–490.

4. Adam R. Skin Care of the Diaper Area. *Pediatric Dermatology*, 2008, 25(4): 427–433.
5. Dorschner RA, Lin KH, Murakami M, et al. Neonatal skin in mice and humans expresses increased levels of antimicrobial peptides: innate immunity during development of the adaptive response. *Pediatr Res*, 2003 53: 566–572.
6. Walker VP, Akinbi HT, Meinzen-Derr J, et al. Host defense proteins on the surface of neonatal skin: implications for innate immunity. *J Pediatr*, 2008, 152: 777–781.
7. Levy O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7: 379–390.
8. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 11971–11975.
9. Capone KA, Dowd SE, Stamatias GN, et al. Diversity of the human skin microbiome early in life. *J Invest Dermatol*, 2011, 131: 2026–2032.
10. Jost T, Lacroix C, Braegger CP, et al. New insights in gut microbiota establishment in healthy breast fed neonates. *PLoS One*, 2012, 7: e44595.
11. Pickens WL, Warner RR, Boissy YL, et al. Characterization of vernix caseosa: water content, morphology, and elemental analysis. *J Invest Dermatol*, 2000;115:875–881.
12. Visscher MO, Narendran V, Pickens WL, et al. Vernix caseosa in neonatal adaptation. *J Perinatol*, 2005, 25: 440–446.
13. Tollin M, Bergsson G, Kai-Larsen Y, et al. Vernix caseosa as a multi-component defence system based on polypeptides, lipids and their interactions. *Cell Mol Life Sci*, 2005, 62: 2390–2399.
14. Базовая помощь новорожденному – международный опыт. Под ред. Н.Н. Володина, Г.Т. Сухих, науч. ред. Е.Н. Байбарина, И.И. Рюмина. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2008. 208 с.
15. Избранные клинические рекомендации по неонатологии. Под ред. Е.Н. Байбариной, Д.Н. Дягтерева. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2016. 240 с.
16. Berg RW. Etiology and pathophysiology of diaper dermatitis. *Adv Dermatol*, 1988, 3: 75–98.
17. Visscher MO, Hoath SB. Diaper dermatitis. In: Maibach H, ed. Handbook of irritant dermatitis. Berlin: Springer, 2006: 37–51.
18. Jordan WE, Lawson KD, Berg RW et al. Diaper dermatitis: frequency and severity among a general infant population. *Pediatr Dermatol*, 1986, 3: 198–207.
19. Philipp R, Hughes A, Golding J. Getting to the bottom of nappy rash: ALSPAC survey team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. *Br J Gen Pract*, 1997, 47: 493–497.
20. Visscher MO, Chatterjee R, Munson KA et al. Development of diaper rash in the newborn. *Pediatr Dermatol*, 2000, 17: 52–57.
21. Visscher MO. Recent advances in diaper dermatitis: etiology and treatment. *Pediatr Health*, 2009, 3: 81–98.
22. Berg RW. Etiology and pathophysiology of diaper dermatitis. *Adv Dermatol*, 1988, 3: 75–98.
23. Atherton D. Maintaining healthy skin in infancy using prevention of irritant napkin dermatitis as a model. *Community Pract*, 2005, 78: 255–257.
24. The Royal Women's Hospital. Clinical Practice Guideline – Skin Care for Newborn Babies. 2016.
25. Lund CH and Osborne JW. Validity and Reliability of the Neonatal Skin Condition Score. *JOGNN Clinical Research*, 2004, 33(3) 320–327.
26. Lavender T, Furber C, Campbell M et al. Effect on skin hydration of using baby wipes to clean the napkin area of newborn babies: assessor-blinded randomised controlled equivalence trial. *BMC Pediatr*, 2012, 12: 59.
27. Garcia Bartels N, Massoudy L, Scheufele R et al. Standardized diaper care regimen: a prospective, randomized pilot study on skin barrier function and epidermal IL-1alpha in newborns. *Pediatr Dermatol*, 2012, 29: 270–276.
28. Adam R, Schnetz B, Mathey P et al. Clinical demonstration of skin mildness and suitability for sensitive infant skin of a new baby wipe. *Pediatr Dermatol*, 2009, 26: 506–513.
29. Garcia Bartels N, Scheufele R, Prosch F et al. Effect of standardized skin care regimens on neonatal skin barrier function in different body areas. *Pediatr Dermatol*, 2010, 27: 1–8.
30. Белоусова Н.А., Горелов А.В., Семеновых Е.Г. Лечение пеленочного дерматита у новорожденных с применением мази Д-пантенол. *Педиатрия*, 2002, 4: 54.
31. Студеникин В.М., Студеникина Н.И. Уход за кожей детей первых лет жизни: нейрорпедиатрические аспекты. *Леч. врач*, 2008, 3: 66–70.
32. Blume-Peytavi U, Lavender T, Jenerowicz D, Ruymina I, Stalder J-F, Torrero A, Cork MJ. Recommendations from a European Roundtable Meeting on Best Practice Healthy Infant Skin Care. *Pediatric Dermatology*, 2016 1-11.

Д-Пантенол

Д-ПАНТЕНОЛ СПОСОБСТВУЕТ ВОССТАНОВЛЕНИЮ ПОВРЕЖДЕННОЙ КОЖИ¹

ФОРМЫ ВЫПУСКА:

мазь **25 и 50 г** **крем** **25 и 50 г**

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

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

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ,
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ
С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПОЛУЧИТЬ
КОНСУЛЬТАЦИЮ СПЕЦИАЛИСТА

DPN_Modul_1/244_02_17 Реклама

ЗДОРОВЫЙ РЕБЕНОК

Л.Н. ДРОБОТКО¹, к.м.н., Л.П. КИСЕЛЬНИКОВА¹, д.м.н., профессор, А.Г. СЕДОЙКИН¹, к.м.н., И.А. ДРОНОВ², к.м.н.¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, кафедра детских болезней

ГРИБКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЛОСТИ РТА

Проблема кандидоза полости рта актуальна как среди взрослого населения, так и у детей ввиду частого рецидивирования, наличия большого числа предрасполагающих факторов, отсутствия соблюдения гигиенических мероприятий по уходу за ротовой полостью. Наиболее частым возбудителем кандидоза полости рта являются грибы *C. albicans*. В статье рассматриваются факторы риска развития данного заболевания с учетом возрастных особенностей, приводится клинико-морфологическая характеристика острых и хронических форм кандидоза полости рта. Местная этиотропная терапия изолированного кандидозного поражения полости рта 1%-ным раствором клотримазола (Кандид) эффективна как у детей, так и взрослых. Профилактические мероприятия, проводимые по окончании курсов этиотропной терапии, направлены на уменьшение числа рецидивов кандидоза полости рта.

Ключевые слова: кандидоз, слизистая оболочка полости рта, острый кандидоз (молочница), хронический кандидоз (микотическая заеда).

L.N. DROBOTKO¹, PhD in medicine, L.P. KISELNIKOVA¹, MD, Prof., A.G. SEDOYKIN¹, PhD in medicine, I.A. DRONOV², PhD in medicine¹ Evdokimov Moscow State Medical Stomatological University² First Moscow state University named after I.M. Sechenov, department of children's diseases

FUNGAL DISEASE OF THE ORAL CAVITY

The problem of oral candidiasis is topical for the adult population and children due to frequent recurrence, the presence of a large number of predisposing factors, lack of compliance with hygienic measures for the care of the oral cavity. The most common causative agent of oral candidiasis is the fungi *C. albicans*. The article discusses the risk factors for the development of this disease taking into account age-related factors, provides clinical morphological characteristics of acute and chronic forms of oral candidiasis. Local causal treatment of isolated candidal lesions of the oral cavity by 1% solution of clotrimazole (Candid) is effective both in children and adults. Preventive care after the course etiotropic therapy are aimed at reducing the number of relapses of oral candidiasis.

Keywords: *Candida*, the mucous membrane of the mouth, acute candidiasis (stomatomycosis), chronic candidiasis (mycotic angular cheilosis).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ КАНДИДОЗА ПОЛОСТИ РТА

За последнее десятилетие во всех экономически развитых странах заметно увеличилось количество больных, страдающих кандидозом, который, в отличие от других оппортунистических микозов, относится к эндогенным инфекциям.

Главный возбудитель кандидоза – *C. albicans* – обнаруживается в полости рта у 60% взрослого населения, другие виды *Candida* составляют 10–20% орального кандидоносительства. Частота встречаемости кандидоза полости рта у взрослых больных достигает 42,9%, у новорожденных – 5%, у грудных младенцев – 10%. В популяции пожилых людей данный вид инфекции встречается у каждого десятого [1, 2, 7].

К основным предрасполагающим факторам развития микотических поражений слизистой полости рта относят: лечение антибиотиками, глюкокортикостероидами и цитостатиками. Особую опасность представляет бесконтрольное применение и нерациональное назначение антибактериальных препаратов. Частота кандидоносительства у госпитализированных пожилых пациентов, получающих антибактериальную терапию, достигает 88%. Кандидоз полости рта наиболее часто развивается у взрос-

лых с нарушениями саливации, кариесом, пародонтитами. Кандидозная колонизация полости рта увеличивается при сахарном диабете (до 67%), красном плоском лишае (до 76%) и лейкоплакии (до 82%).

У пожилых людей, постоянно носящих зубные протезы, существенно возрастает риск колонизации (около 60%), особенно в случае недостаточного соблюдения гигиены полости рта, оставления протезов во рту на ночь. Грибы *Candida* хорошо растут на поверхности съемных протезов из акриловых пластмасс, поддерживая хроническое воспаление слизистой оболочки под протезом (рис. 1, 2, 3) [3].

В настоящее время кандидоз полости рта является ВИЧ-ассоциированным заболеванием и встречается у трети ВИЧ-инфицированных и 90% больных СПИДом [1].

Рисунок 1. Хронический кандидоз твердого нёба при пользовании съемными зубными протезами



Рисунок 2. Кандидоз твердого нёба слизистой оболочки полости рта при пользовании ортодонтическим аппаратом



Рисунок 3. Ортодонтический аппарат



В отношении экзогенного (особенно внутрибольничного) пути инфицирования детей большая роль принадлежит кандидоносительству среди медицинского персонала лечебных учреждений, частота которого достигает 45%, а также возможному попаданию грибов *C. albicans* с предметов обихода и ухода за детьми (соски, бутылочки, детские игрушки), продуктов питания (овощи, фрукты, ягоды) [4].

Среди новорожденных основными источниками инфицирования грибами *Candida* служат их матери, когда инфицирование может происходить во время родов (особенно при кандидозах влагалища) или ухода за детьми (через руки).

Кандидоз чаще всего возникает у детей раннего возраста, особенно у недоношенных, ослабленных вследствие внутриутробной асфиксии, родовой травмы, рахита, гиповитаминозов, искусственного вскармливания и др. [5].

У этих детей он протекает в более тяжелой форме, что связано с недостаточным развитием и незавершенностью многих защитных механизмов (функциональной недостаточностью клеточного иммунитета, пониженной активностью системы комплемента, низким содержанием IgA и др.), усиливающих восприимчивость организма.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ КАНДИДОЗА ПОЛОСТИ РТА

Грибы рода *Candida* вызывают заболевание только при наличии предрасполагающих факторов, в результате которых происходит биологическая активация грибов – усиленное размножение, а в последующем – проникновение их с поверхности слизистых оболочек и кожи, где они часто присутствуют как сапрофиты, вглубь тканей.

К предрасполагающим факторам развития микотических поражений слизистой полости рта относят:

- нарушение обмена веществ (углеводный и жировой обмен, гиповитаминозы) и эндокринную патологию (сахарный диабет, гипотиреозидизм, гипертиреозидизм), железоздефицитные состояния);
- соматические заболевания, ослабляющие резистентность организма;

- вторичные иммунодефицитные состояния, обусловленные длительно протекающими хроническими заболеваниями;
- кандидоносительство;
- хронические неспецифические заболевания слизистой оболочки полости рта (СОПР);
- лечение антибиотиками, глюкокортикостероидами и цитостатиками;
- продолжительное пребывание в стационарах, отделениях интенсивной терапии.

У новорожденных и детей раннего возраста факторами риска развития кандидоза полости рта являются [4]:

- морфофункциональная незрелость;
- ранний перевод на искусственное вскармливание;
- использование для кормления смесей с повышенным содержанием сахара.

К основным предрасполагающим факторам развития микотических поражений слизистой полости рта относят: лечение антибиотиками, глюкокортикостероидами и цитостатиками. Особую опасность представляет бесконтрольное применение и нерациональное назначение антибактериальных препаратов

К группе риска развития кандидоза относятся часто болеющие дети (особенно с хроническими заболеваниями орофарингеальной зоны, дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта), соматически ослабленные дети с анемией и гипотрофией, дети, страдающие аллергическими заболеваниями, ВИЧ-инфицированные и дети с онкогематологическими заболеваниями.

ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЗБУДИТЕЛЕЙ КАНДИДОЗА

Грибы рода *Candida* имеют сложное строение, неодинаково патогенны и вирулентны, обладают целым набором агрессивных факторов, способны вырабатывать кандидацины, образовывать фильтрующиеся формы, являются активными аллергенами. Наиболее патогенный и часто встречающийся вид – *C. albicans*.

Грибы *Candida* являются факультативными анаэробами, это условно-патогенные микроорганизмы. На основании данных электронной микроскопии установлено, что дрожжевая клетка (бластоспора) имеет типичное для грибов этого рода строение: многослойную клеточную стенку, цитоплазматическую мембрану, цитоплазму с включением гликогена и большого количества рибосом, центральную и несколько мелких вакуолей, крупное ядро.

Имеет значение строение клеточной стенки, так как она активно участвует в клеточном метаболизме. Содержит полисахариды, которые обладают антигенными свойствами. Маннанопротеины клеточной стенки грибов *Candida* играют основную роль в процессах колонизации, адгезии и инвазии грибов этого рода. Благодаря

клеточной стенке и плотной микрокапсуле грибы рода *Candida* защищены от воздействия лекарственных веществ, что в определенной степени может быть причиной недостаточной эффективности проводимой антимикотической терапии.

Грибы рода *Candida* обладают адгезивностью к эпителиальным клеткам. Прикрепление к слизистой оболочке является одним из условий для дальнейшей инвазии микроорганизма в подлежащие ткани [6].

ПАТОГЕНЕЗ КАНДИДОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Развитие кандидозной инфекции проходит ряд основных патогенетических этапов:

- адгезия (прикрепление возбудителя к поверхности слизистой оболочки);
- колонизация (грибы выделяют ряд ферментов, разрушающих эпителий);
- инвазия (вторжение грибов в клетки эпителия).

Первым и обязательным этапом в развитии кандидозной инфекции является адгезия, для этого грибы должны попасть на слизистую оболочку полости рта. Адгезия грибов к поверхности эпителия слизистых оболочек и кожи осуществляется уже в первые минуты их взаимодействия и является начальным, критическим по своей сути этапом в возникновении колонизации инвазивного микотического процесса.

На данном этапе инфекционного процесса определяющими являются два антагонистических механизма – уровень защитных сил входных ворот инфекции и патогенность грибов. Кроме того, нельзя не отметить феномен так называемой ко-адгезии, когда бластоспоры *Candida* связываются друг с другом, образуя агрегаты, в том числе и с уже прикрепившимися к поверхности эпителиоцитов. Создающиеся таким образом «концентраты» грибов на небольших площадях эпителиальных выстилок позволяют более успешно преодолевать поверхностные защитные барьеры, которые в значительной степени зависят от состояния местного иммунитета полости рта, в частности активности sIgA, который тормозит адгезию *Candida*.

Кандидоз чаще всего возникает у детей раннего возраста, особенно у недоношенных, ослабленных вследствие внутриутробной асфиксии, родовой травмы, рахита, гиповитаминозов, искусственного вскармливания и др.

Микроорганизмы после адгезии к поверхности биоматериалов бурно размножаются. В результате активного метаболизма образуется слизистый налет, который накапливается на поверхности колоний.

На процессы колонизации определенное влияние оказывают компоненты слюны. Слюна, помимо своих физико-химических свойств и содержащихся в ней

антимикробных факторов, оказывает противогрибковое действие механического характера. Со слюной удаляются не успевшие закрепиться на поверхности клетки грибов *Candida*. Обтекая твердые поверхности полости рта, слюна препятствует адгезии к ним. Кроме того, со слюной удаляются остатки питательных веществ, особенно углеводов.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ КАНДИДОЗА ПОЛОСТИ РТА

Среди всей кандидозной патологии поражение полости рта и красной каймы губ составляет 41,7% (Родионов А.Н., 1998). Общими симптомами кандидоза является гиперемия слизистой оболочки, диффузная или очаговая десквамация, отечность и налет (рис. 1, 2). По клиническому течению различают острый и хронический (рецидивирующий и персистирующий) кандидоз (рис. 4, 5); по клинико-морфологической картине – псевдомембранозный, эритематозный (атрофический), гиперпластический, эрозивно-язвенный; по степени поражения – поверхностный и глубокий; по распространенности – генерализованный, очаговый; по локализации – фарингит, тонзиллит, стоматит, гингивит, хейлит, глоссит [1].

Острый псевдомембранозный кандидоз

Острый псевдомембранозный кандидоз – самая распространенная, классическая форма кандидоза полости рта, известная как молочница [1]. На отечной и гиперемированной слизистой оболочке щек, губ, языка, неба возникают белые точечные образования, которые постепенно сливаются в более красные пленки творожистого характера (рис. 4, 5). При легком течении заболевания налет снимается без повреждения целостности слизистой оболочки, обнажая отечную и гиперемированную поверхность. При среднетяжелом течении грибкового стоматита налет приобретает вид обширных плотных пленок, которые плохо снимаются, обнажая кровоточащие эрозивные поверхности. При тяжелой форме острого кандидозного стоматита имеет место диффузное поражение практически всей слизистой оболочки полости рта с вовлечением мягкого и твердого неба, миндалин, языка и задней стенки глотки. Наиболее плотный налет грязно-серого цвета с явлениями инфильтрации подлежащих тканей наблюдается на спинке языка, в области щек и нижней губы, в ретенционных зонах. Если молочница вызвана *C. pseudotropicalis*, налет имеет пенный характер в виде пленки вспененного молока.

Заболевание часто поражает новорожденных. У детей более старшего возраста болезнь встречается при рахите, экссудативном диатезе, гиповитаминозах. Во взрослом возрасте болезнь поражает в основном лица с тяжелым вторичным иммунодефицитом – при раке, после применения стероидной терапии, радио- и рентгенотерапии, цитостатиков.

У пожилых и престарелых людей псевдомембранозный кандидоз отмечается чаще. Больные предъявляют

Рисунок 4. Хронический кандидоз при лечении антибиотиками



Рисунок 5. Хронический кандидоз слизистой оболочки полости рта при лечении антибиотиками



жалобы на боль при приеме пищи, жжение и сухость в полости рта, которые возможны даже в покое.

Хронический псевдомембранозный кандидоз

При этой форме кандидоза вовлекаются в патологический процесс все отделы полости рта, характерно образование трудноотделяемых пленок с эрозивным, кровоточащим основанием. Хронический псевдомембранозный кандидоз встречается у ВИЧ-инфицированных больных, при СПИДе и других видах иммунодефицита, характеризуется длительным персистирующим

течением и торпидностью к терапии [1].

Атрофический кандидоз

Другая форма кандидоза – острый атрофический кандидоз, характеризующийся резкой болезненностью, жжением при приеме пищи, сухостью. Слизистая оболочка в очагах поражения ярко гиперемирована, с гладкой, как бы лакированной, поверхностью. При вовлечении языка (атрофический глоссит) его спинка становится красной, гладкой, блестящей, сосочки сглаживаются. Движения языка становятся ограниченными, на его боковых поверхностях наблюдаются отпечатки зубов вследствие отека.

В случае нерационального лечения острых форм кандидоза или совокупного воздействия неблагоприятных факторов возможно распространение кандидозной инфекции на кожу вокруг рта, слизистые оболочки верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря и урогенитальной зоны. В наиболее тяжелых случаях развивается кандидозный сепсис. У части больных острая форма кандидоза переходит в хроническую.



Кандид

для лечения кандидозного стоматита (молочницы) у детей с рождения^{2,3}



¹
Выбрано
Стоматологической
Ассоциацией России

+



²

1

³
УЖЕ С ПЕРВОГО
ДНЯ³

Предназначен только для местного применения в полости рта.
Краткая инструкция по применению.
Регистрационный номер: П №014637/02. Торговое название: КАНДИД. Международное непатентованное название: Клотримазол. Лекарственная форма: раствор для местного применения. Состав: 1 г раствора содержит активные вещества: клотримазол 10 мг, вспомогательные вещества: пропиленгликоль, глицерол (глицерин). Показания к применению: кандидозный стоматит. Противопоказания: гиперчувствительность к компонентам препарата. Беременность и лактация: допускается в тех случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает риск для плода и младенца. Способ применения и дозы: 10-20 капель (1/2-1 мл) Кандида наносят на пораженные участки полости рта 3-4 раза в день. Улучшение состояния наступает обычно на 3-5 день лечения, однако лечение необходимо продолжить до полного устранения клинических проявлений заболевания. Побочное действие: препарат обычно хорошо переносится. В редких случаях, при гиперчувствительности к компонентам препарата, отмечаются аллергические реакции. Особые указания: предназначен только для местного применения в полости рта. Срок годности: 3 года. Условия отпуска из аптеки: без рецепта врача.

1. Свидетельство № 1091 выдано ООО «Гленмарк Импакс» сроком на 5 лет, решение Правления САР от 28 сентября 2013 г.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Кандид раствор для местного применения.
3. Мазанкова Л.Н., Турин И.Е., Шальнева А.П. Кандидозный стоматит у новорожденных: новые подходы к лечению. Consilium medicum. 2004. Т.6, №1. С. 29-31.

ООО «Гленмарк Импакс»: Россия, 115114, Москва, ул. Летниковская, д. 2, стр. 3, Бизнес-центр «Визави Плаза». Тел.: +7 499 951 00 00, Факс: +7 499 951 00 00, доб. 7702/7703. www.glenmarkpharma.com, www.glenmark-pharma.ru




05-17-RUS-007-CMP РЕКЛАМА

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА КАНДИДОЗА ПОЛОСТИ РТА

Лечение кандидоза слизистой оболочки полости рта зачастую представляет собой трудную задачу. Это объясняется тем, что кандидоз является не только инфекционным заболеванием, но и «маской» сниженного иммунного ответа.

В качестве местной терапии применяют препарат Кандид, раствор для полости рта, единственный раствор клотримазола в России для лечения кандидозного стоматита у детей и взрослых без ограничений по возрасту

Этиотропная терапия может быть местной (в случае изолированного кандидозного поражения полости рта) и системной (при распространении инфекционного процесса на нижерасположенные отделы пищеварительного тракта, кожу, другие слизистые оболочки) [1]. В качестве местной терапии применяют препарат Кандид, раствор для полости рта, единственный раствор клотримазола в России для лечения кандидозного стоматита у детей и взрослых без ограничений по возрасту. Положительный эффект достигается уже с первого дня лечения [4], обладает оптимальным спектром противогрибкового и антимикробного действия. Глицерол и пропиленгликоль, входящие в состав препарата в виде вспомогательных веществ, позволяют равномерно распределить активное вещество (клотримазол) по пораженным участкам слизистой полости рта. Кандид обладает сладковатым вкусом, не смывается слюной, не проглатывается, что является преимуществом местной терапии у детей.

Активное вещество клотримазол – противогрибковое средство широкого спектра действия. К клотримазолу чувствительны дерматофиты, дрожжеподобные грибы (рода *Candida*, *Torulopsis glabrata*, *Rhodotorula*), плесневые грибы, а также возбудитель разноцветного лишая *Pityruasis versicolor* и возбудитель эритразмы. Клотримазол оказывает антимикробное действие в отношении грамположительных (стафилококки и стрептококки) и грамотрицательных бактерий (*Bacteroides*, *Gardnerellavaginalis*), а также в отношении *Trichomonas vaginalis*.

При местном применении абсорбция клотримазола со слизистых оболочек незначительна. 10–20 капель (1/2–1 мл) Кандида наносят на пораженные участки полости рта 3–4 раза в день, желателно с помощью ватной палочки. Улучшение состояния наступает обычно на 3–5-й день лечения, однако лечение необходимо продолжить до полного устранения клинических проявлений заболевания.

Удобная форма выпуска делает этот препарат широко применимым на сегодняшний день для лечения заболеваний полости рта.

В качестве примера эффективного лечения кандидоза полости рта приводим выписку из истории болезни ребенка 4,5 года.

Маша Д. находится на ортодонтическом лечении в течение года. Не была на приеме у ортодонта три месяца, находилась на отдыхе в деревне. Жалобы на чувство жжения, неприятный вкус во рту. При осмотре полости рта на твердом небе обнаруживается налет в виде белой пленки, напоминающей створоженное молоко. Налет снимается шпателем, после чего обнажается отечная гиперемизированная слизистая, кровоточащая эрозированная поверхность. Ребенок практически здоров, у специалистов не наблюдается, в анамнезе ОРВИ один-два раза в год. Диагноз «кандидозный стоматит». Ребенку рекомендовано после каждого кормления полоскать рот антисептическим раствором, а также обрабатывать слизистую оболочку полости рта раствором Кандид 3–4 раза в день.

Ребенок явился на прием через три дня – отмечена ликвидация налета на слизистой оболочке полости рта, во избежание рецидива было рекомендовано продолжать лечение в течение шести дней. Через шесть дней на повторном осмотре жалоб нет, слизистая оболочка полости рта розового цвета.

Важную роль в лечении кандидоза полости рта играет соблюдение диеты и назначение витаминных препаратов (особенно группы В), а также санация очагов хронической инфекции в полости рта и лор-органах. Из рациона питания следует исключить рафинированные углеводы, мучные изделия. Рекомендуются кисломолочные продукты, особенно зубиотики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время кандидоз полости рта как у взрослых, так и у детей является достаточно распространенным заболеванием, склонным к частому рецидивированию.

Своевременная этиотропная терапия с использованием современных лекарственных препаратов, в частности Кандида – раствора для полости рта (клотримазол 1%-ный, 15 мл), а также соблюдение мер профилактики и гигиены будут способствовать быстрому купированию симптомов кандидозной инфекции слизистых оболочек полости рта.



ЛИТЕРАТУРА

1. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. 2 изд. М.: Издательство БИНОМ, 2008. 480 с.
2. Арузманян В.Г., Шмелев О.А. Клинически значимые дрожжевые грибы – классификация, антигены и современные методы диагностики. В кн.: Микология сегодня. Т.Ю. Дьяков, А.Ю. Сергеев (ред.). Т. 3. М.: Национальная академия микологии, 2016: 120-123.
3. Кройча Ю., Кузнецова В., Райнис А., Росток А., Ванка А. и соавт. Адгезия *Candida albicans* к пластмассам, используемым при ортодонтическом лечении съемными протезами. *Стоматология*, 2004, 5: 14-16.
4. Мазанкова Л.Н., Турина И.Е., Шальнева А.П. Кандидозный стоматит у новорожденных: новые подходы к лечению. *Consilium Medicum. Педиатрия. (Прил.)*, 2004, 01: 29-30.
5. Детская терапевтическая стоматология. Национальное руководство. Под ред. В.К. Леонтьева и Л.П. Кисельниковой. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2017: 668-670.
6. Хмельницкий О.К., Хмельницкая Н.М. Патоморфология микозов человека. СПб.: Издательский дом: СПбМАПО, 2005, 432 с.
7. Левончук Е.А. Кандидозы слизистых оболочек полости рта. *Современная стоматология*, 2006, 3: 27-32.



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



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

Научная программа будет содержать результаты последних научных достижений в диагностике, лечении и профилактике наиболее распространенных болезней детского возраста. В рамках Конгресса будут проведены мероприятия для молодых ученых: Конференция «Таболкинские чтения» и Конкурс молодых ученых по специальностям педиатрия и стоматология с вручением дипломов.

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

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

Организаторы конгресса:

Прием тезисов до 1 июля 2017 года.

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

2017
Москва, 24-26 октября

СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:

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

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

ПРИМЕНЕНИЕ МЕСТНЫХ ДЕКОНГЕСТАНТОВ В ДЕТСКОЙ ПРАКТИКЕ

В данной статье представлены данные по применению, эффективности и безопасности сосудосуживающих и ирригационных препаратов у детей с воспалительной патологией полости носа и околоносовых пазух.

Ключевые слова: деконгестанты, ирригационная терапия, симптоматическое лечение риносинусита у детей.

A.D. BARATASHVILI, E.P. KARPOVA, MD, Prof.
 Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow
 TOPICAL DECONSTANTS IN PEDITRIC PRACTICE

The article tells about the use, efficacy and safety of vasoconstrictive and irrigation medications in children with inflammatory diseases of the nasal cavity and paranasal sinuses.

Keywords: decongestants, irrigation therapy, symptomatic treatment of rhinosinusitis in children.

На сегодняшний день назальные сосудосуживающие препараты (деконгестанты) являются наиболее популярным средством лечения насморка у детей и взрослых. Так, первые капли от заложенности носа на основе нафазолина появились в продаже еще в 1944 г., и к 1946 г. они стали одними из самых продаваемых лекарственных средств [9].

Однако за более чем 70-летнюю историю применения сосудосуживающих препаратов накоплено достаточно сведений о побочных эффектах, связанных с применением деконгестантов. Этот клинический опыт нашел отражение во всех крупных метааналитических исследованиях, посвященных вопросам медикаментозной терапии в ринологии, где большинство авторов рекомендуют воздержаться от применения сосудосуживающих препаратов в педиатрической практике [6, 7, 10, 12]. Но группа сосудосуживающих препаратов не является однородной, и разные формы лекарственных средств, обладающие вазоконстрикторным действием, имеют разный профиль безопасности. Чтобы оценить, какие сосудосуживающие препараты являются безопасными, а какие нет и от чего зависит профиль безопасности деконгестантов, необходимо более подробно рассмотреть данную проблему.

Общеизвестно, что нос выполняет дыхательную, защитную, резонаторную и обонятельную функции. Через нос развивается положительное и отрицательное давление в грудной и брюшной полостях. При дыхании через рот вдох становится менее глубоким, это ведет к уменьшению отрицательного давления в грудной клетке и, как следствие, нарушению гемодинамики черепа.

ПАТОЛОГИИ ПОЛОСТИ НОСА

Распространенная проблема – риносинусит (воспаление слизистой оболочки полости носа), наиболее часто встречается в детском возрасте. По данным разных авторов, за последние годы частота заболеваний носа и околоносовых пазух у детей составляет 35–37%, из них 50% переходит в хроническую форму. Ежегодно число таких больных увеличивается на 1,5–2% [3].

В этиологии острого риносинусита ведущее значение имеют вирусы, тропные к респираторному эпителию, которые вызывают острое воспаление слизистой оболочки носа. К этим вирусам относятся: аденовирус, риновирус (более 90 серотипов), коронавирус, миксовирус гриппа, миксовирус парагриппа, энтеровирус, синцитиальный респираторный вирус. Слизистая оболочка полости носа является первым барьером на пути инфекционных агентов, она реагирует на изменения окружающей среды (перемена температуры, сухость или влажность воздуха, запыленность, раздражающие запахи и т.д.). Важную роль играет также переохлаждение организма, в результате которого нарушаются защитные нервно-рефлекторные механизмы, что приводит к активации сапрофитирующей флоры в полости носа и развитию вторичного иммунодефицитного состояния и воспаления. В норме микроорганизмы адсорбируются на поверхности слизистой оболочки слизи, выделяемой секреторными клетками поверхностного эпителия, и выводятся благодаря колебательным движениям ресничек однослойного многоядного мерцательного эпителия слизистой оболочки – так называемому мукоцилиарному клиренсу. При несостоятельности защитного барьера слизистой оболочки вирус проникает в клетку, где происходит освобождение его нуклеиновых кислот от белковой оболочки. В клетке созревают зрелые вирионы, которые выходят одновременно с гибелью клетки. В дальнейшем присоединяется вторичная инфекция – бактериальная флора. Целостность слизистой оболочки нарушается, она становится проницаемой для вирусов и постоянно вегетирующей в верхних дыхательных путях условно-патогенной бактериальной микрофлоры. Именно в силу незрелости адаптивных систем дети, особенно раннего возраста, так часто болеют риносинуситом [15].

Также не менее редко в практике оториноларинголога встречается аллергический ринит. В настоящее время аллергия является глобальной медико-социальной проблемой. Так, по приблизительным подсчетам, около 40% людей страдают тем или иным аллергическим заболеванием: у каждого третьего жителя Земли отмечаются сим-

птомы аллергического ринита и у каждого десятого – бронхиальной астмы. Только за последние 10 лет распространенность аллергических заболеваний удвоилась. По официальным данным, распространенность аллергического ринита в России на 2005 г. составила 441,3 на 100 тыс. детского населения [17]. При этом ни у кого не вызывает сомнений, что истинное число детей, страдающих аллергическим ринитом, значительно выше. Причем, по последним прогнозам, если тенденция ежегодного роста аллергического ринита в Европе сохранится, то на 1 ребенка, не имеющего аллергический ринит, будет приходиться 2 ребенка с аллергическим ринитом (Canonica G.W. et al., 2012). Сам по себе аллергический ринит не представляет угрозы по развитию опасных для жизни состояний, однако нередко значительно ухудшает качество жизни пациентов. Большое внимание уделяется нарушению когнитивных способностей детей на фоне обострений аллергического ринита (Bousquet J. et al., 2008). Практикующему врачу необходимо помнить, что осложнением аллергического ринита часто являются различные заболевания ЛОР-органов. Так, известно, что у пациентов с аллергическим ринитом более чем в 75% случаев рано или поздно развивается хронический риносинусит [18]. По данным исследования итальянских оториноларингологов, около 16,5% детей с аллергическим ринитом имеют экссудативный средний отит (Caffarelli C. et al., 1998).

Дети раннего возраста, особенно первого года жизни, в связи с анатомо-физиологическими особенностями строения носоглотки значительно тяжелее переносят нарушение носового дыхания. Относительно большой язык, занимающий почти всю полость рта, не позволяет им дышать ртом при возникновении отека носовых ходов. Нарушение носового дыхания затрудняет процесс кормления: ребенок не может сосать, вынужден часто прерываться, заглатывает воздух, вследствие чего появляются срыгивания, метеоризм, ухудшение сна и нарушение общего состояния [15].

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Деконгестанты

Учитывая анатомические и физиологические особенности детей раннего возраста, существует риск возникновения осложнений ОРВИ, таких как острый средний отит, риносинусит, трахеобронхит, пневмония. Таким образом, при возникновении воспалительных явлений в полости носа у детей раннего и старшего возраста требуется назначение препаратов, улучшающих носовое дыхание: деконгестантов и солевых растворов.

Однако при длительном и бесконтрольном применении сосудосуживающих средств возникает риск развития медикаментозного ринита. Проблема медикаментозного ринита более актуальна у детей школьного возраста и взрослых, т. е. в группах пациентов, где возможен бесконтрольный прием препарата. При этом есть данные клинических исследований, продемонстрировавших, что у лиц,

не страдающих вазомоторным или аллергическим ринитом, применение препаратов ксилометазолина или оксиметазолина возможно до 4 недель, что не приводит к значительным функциональным и морфологическим изменениям в слизистой оболочке носа [4]. У пациентов с аллергическим вазомоторным ринитом даже кратковременный курс лечения назальными деконгестантами приводит к развитию медикаментозного ринита. В патогенезе этого заболевания в различной степени участвуют два механизма: α-адреномиметики при длительном и частом применении угнетают эндогенную продукцию норадреналина, синтезируемого в адренорецепторах, а также вызывают снижение чувствительности гладкой мускулатуры сосудов полости носа к эндогенному норадреналину. В результате этого происходит как увеличение объема крови в расширенной кавернозной сосудистой сети носовых раковин, так и отек интерстициального слоя слизистой оболочки. Считают, что первый механизм присутствует у здоровых людей и носит обратимый характер. Развитие второго механизма – тахифилаксии возможно у предрасположенных лиц с уже имеющимися явлениями назальной гиперреактивности (вазомоторного ринита, вегетососудистой дистонии) и ведет к формированию стойкой медикаментозной зависимости [2, 4].

По данным разных авторов, за последние годы частота заболеваний носа и околоносовых пазух у детей составляет 35–37%, из них 50% переходит в хроническую форму. Ежегодно число таких больных увеличивается на 1,5–2%

Основным клиническим проявлением системного побочного эффекта, связанного с применением деконгестантов, является кардиотоксическое действие, которое возникает при попадании сосудосуживающего препарата в системный кровоток и воздействии на α-адренорецепторы сосудов сердца, что, в свою очередь, приводит к развитию у ребенка выраженной брадиаритмии, а при парадоксальной реакции у подростков с проявлениями вегетососудистой дистонии – тахикардии. Таким образом, наивысшим риском развития системного токсического действия обладают пероральные формы сосудосуживающих препаратов, запрещенные к применению в России у детей младше 12 лет. Однако в Северной Америке до настоящего времени одними из самых часто назначаемых препаратов при простуде у детей остаются пероральные формы фенилэфрина и псевдоэфедрина [11, 13].

Риск развития кардиотоксического действия, связанного с применением назальных сосудосуживающих препаратов, напрямую зависит от степени системной биодоступности (проникновения в системный кровоток) основного действующего вещества. Это, в свою очередь, определяется двумя факторами: формой выпуска препарата и резорбтивной способностью действующего вещества. Форма, в которой выпускается назальный препарат, определяет не только его эффективность и удобство примене-

ния, но и безопасность. Так, использование сосудосуживающих препаратов в виде капель является самой нерациональной формой выпуска ввиду неточного дозирования препарата, повышая риск передозировки. Кроме того, капля раствора лекарственного средства стекает по нижней стенке общего носового хода, попадает в носоглотку, проглатывается и попадает в желудок, где действующее вещество всасывается в системный кровоток. Поэтому наиболее эффективная форма выпуска назальных препаратов – назальный спрей с дозирующей помпой, обеспечивающий равномерное распределение лекарства по слизистой полости носа.

Кроме того, необходимо обращать внимание на разницу резорбтивной способности селективных α-адреномиметиков: максимальную резорбтивную способность имеет нафазолин (системная биодоступность более 50%), а минимальную – ксилометазолин (около 1%). Это обуславливает тот факт, что отравления препаратами нафазолина являются одной из самых частых причин госпитализации в детские токсикологические отделения [5, 14]. Сходные результаты были получены и по данным наших исследований. Так, из 1 520 детей, госпитализированных в токсикологическое отделение ДГКБ №13 им. Н.Ф. Филатова, 371 пациент (24,4%) был с отравлением деконгестантами. Это являлось самой частой причиной, требующей госпитализации ребенка в отделение токсикологии. Состояние 32 (8,6%) пациентов потребовало их пребывания в условиях реанимационной палаты токсикологического отделения. Наиболее часто отравление деконгестантами отмечали у детей в возрасте от 1 года до 3 лет – 252 ребенка (67,9%), в возрасте младше 1 года – 66 детей (17,8%). Основной причиной развития токсического эффекта было применение препаратов нафазолина – у 354 (95,4%). Отравления препаратами тетризолина, оксиметазолина, ксилометазолина и фенилэфрина составили 6 (1,6%), 4 (1,1%), 4 (1,1%) и 3 (0,8%) случая соответственно. Отмечено, что в 157 (42,3%) случаях токсический эффект от применения препаратов был обусловлен нестандартизированным методом применения лекарственных средств: у 103 (27,8%) – промывание носа методом перемещения раствора деконгестанта и у 54 (14,6%) – прием раствора деконгестанта внутрь, в том числе случаи, связанные с недосмотром за ребенком.

По приблизительным подсчетам, около 40% людей страдают тем или иным аллергическим заболеванием: у каждого третьего жителя Земли отмечаются симптомы аллергического ринита и у каждого десятого – бронхиальной астмы. Только за последние 10 лет распространенность аллергических заболеваний удвоилась

В 143 (38,5%) случаях отравления стали следствием повышения разовой дозы и кратности применения препаратов. У 53 (14,3%) детей применялись препараты с концентрацией, адаптированной для более старшего возраста. Только у 18 (4,9%) пациентов, со слов родите-

лей, токсическое действие появилось при применении препарата согласно инструкции [5].

Анализируя причины возникновения побочных эффектов, ассоциированных с приемом сосудосуживающих препаратов, можно предложить пути их профилактики (табл.).

Таблица. Меры профилактики развития побочных эффектов, связанных с применением сосудосуживающих препаратов

Побочный эффект	Меры
Цилиотоксический эффект	Использование назальных препаратов без консервантов
Медикаментозный ринит	Отказ от бесконтрольного применения деконгестантов Длительность курса не более 10 дней
Системный токсический эффект	Использование современных форм имидазолинов (ксилометазолин, оксиметазолин), отказ от применения препаратов нафазолина Отказ от применения пероральных форм сосудосуживающих препаратов в педиатрической практике Использование препарата с минимально необходимой концентрацией действующего вещества Не превышать разовую дозу препарата Использовать формы назальных препаратов с дозирующей помпой

Учитывая все вышесказанное, можно вывести формулу самого безопасного сосудосуживающего препарата. Для повышения профиля безопасности применения деконгестантов в педиатрической практике следует отдавать предпочтение назальным спреям с дозирующей помпой на основе низкоконцентрированных растворов ксилометазолина, например Отривин для детей 0,05% с 2 лет (Виброцил на основе фенилэфрина можно с 1 года), или оксиметазолина, не содержащих антисептиков-консервантов.

Ирригационная терапия

В последние годы в отечественные стандарты и международные рекомендации EPOS-2012 и ARIA-2008 по лечению острых и хронических риносинуситов, аллергических ринитов включена ирригационная терапия с использованием солевых растворов, близких по осмотическому составу к плазме крови. Она хорошо зарекомендовала себя как в детской, так и во взрослой практике. Промывание полости носа солевыми растворами способствует элиминации вирусов, бактерий и аллергенов с поверхности слизистой оболочки полости носа. Микроэлементы, входящие в состав препаратов, увлажняют слизистую носа, поддерживают физиологию слизистой, обладают антисептическим, лечебным и трофическим эффектами [16].

Одним из наиболее эффективных и безопасных средств для детей является изотонический раствор в форме спрея Отривин Бэби на основе натуральной морской соли без содержания консервантов и капель Отривин Бэби во флаконах-капельницах (5 мл) для орошения носа, применение которого возможно у детей с рождения. В состав капель входит стерильная изотоническая солевая

жидкость без стабилизаторов (физиологический раствор), натрия хлорид 0,74%, натрия гидрофосфат, натрия фосфат, макрогола глицерилрицинолеат (кремофор RH40), очищенная вода. Отривин Бэби выполняет функцию очищения и смягчения слизистой оболочки носа, способствуя повышению защитных функций слизистого эпителия. Морская вода в изотонической концентрации способствует поддержке естественных физиологических функций слизистой оболочки, а именно мерцательного эпителия. Спрей Отривин Бэби способствует разжижению скопившейся слизи, что облегчает ее отток и самостоятельное восстановление слизистой, освобождает нос от бактерий, вирусов, аллергических компонентов, пыли, сухих корочек.

Препарат рекомендуется для ежедневного туалета носа и увлажнения слизистой, при нахождении в сухом помещении; в комплексном лечении с сосудосуживающими, кортикостероидными, гормональными лекарственными препаратами, антибиотиками для предварительной подготовки и очистки носа, что улучшает эффективность воздействия средств.

Таким образом, применение по показаниям топических деконгестантов и изотонических солевых растворов эффективно уменьшает симптомы заболевания, способствует повышению клинического эффекта лечения риносинусита, восстанавливая назальную проходимость, значительно улучшает качество жизни.



ЛИТЕРАТУРА

1. Васина Л.А. Влияние местных деконгестантов, содержащих раствор ксилометазолина, на цилиарную активность реснитчатых клеток. *Российская ринология*, 2008, 3: 14-17.
2. Заплатников А.Л. Топические деконгестанты в педиатрической практике: безопасность и клиническая эффективность. *Педиатрия*, 2006, 6: 69-75.
3. Карпова Е.П., Тулулов Д.А., Воробьева М.П. Простуда у детей. Как лечить насморк? *Медицинский Совет*, 2016, 16: 56-60.
4. Лопатин А.С. Сосудосуживающие препараты: механизм действия, клиническое применение и побочные эффекты. *Российская ринология*, 2007, 1: 43-49.
5. Карпова Е.П., Тулулов Д.А. К вопросу безопасности применения назальных сосудосуживающих препаратов у детей. *Вестник оториноларингологии*, 2011, 5: 206-207.
6. Brozek JL, Bousquet J et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126(3): 466-476.
7. Fokkens W, Lund V, Mullol J and Nasal Polyps group. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EP³OS). *Rhinology*, 2012, 50(Suppl.23).
8. Hofmann T, Koidl B, Wolf G et al. Influence of preservatives and topical steroids on ciliary beat frequency in vitro. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg*, 2004, 130(4): 440-445.
9. Ramey JT, Bailen E, Lockey RF. Rhinitis medicamentosa. *J Invest Allergol Clin Immunol*, 2006, 16(3): 148-155.
10. Shaikh N, Wald ER, Pi M. Decongestants, antihistamines and nasal irrigation for acute sinusitis in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010 Dec 8, 12: CD007909.
11. Shefrin AE, Goldman RD. Use of over-the-counter cough and cold medications in children. *Canadian Family Physician*, 2009, 55: 1081-1082.
12. Taverner D, Latte J. Nasal decongestants for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007 Jan 24, 1: CD001953.
13. Vernacchio L, Kelly JP, Kaufman DW, Mitchell AA. Cough and Cold Medication Use by US Children, 1999–2006: Results From the Slone Survey. *Pediatrics*, 2008, 122(2): e323-e329.
14. Wenzel S, Sagowski C, Laux G. Course and therapy of intoxication with imidazoline derivative naphazoline. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2004, 68(7): 979-83.
15. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. М.: Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2002.
16. Мальцева Г.С., Будковая М.А. Обоснование патогенетических аспектов и клинического применения топических деконгестантов. *Consilium Medicum*, 2016, 18(11): 49-54.
17. Намазова-Баранова Л.С. и др. Эпидемиология аллергических болезней у детей. Аллергия у детей: от теории – к практике. М.: Союз педиатров России, 2010–2011: 166-200
18. Fokkens W, Lund V, Mullol J. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps Group. EP³OS 2007: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*, 2007, 45(2): 97-101.

ИНФРАКРАСНЫЙ ОТОСКОП РАСШИРИТ ВОЗМОЖНОСТИ ЛОР-ДИАГНОСТИКИ

Ученые расширили возможности прибора для визуализации среднего уха, используя вместо видимого света коротковолновое инфракрасное излучение.

В настоящее время основным методом диагностики среднего отита служит отоскопия – визуализация барабанной перепонки и находящихся под ней структур среднего уха видимым или околоинфракрасным светом с длиной волны от 400 до 1 000 нм. Такой свет хорошо поглощается, отражается и рассеивается тканями, поэтому, несмотря на полупрозрачность барабанной перепонки, он позволяет увидеть лишь несколько миллиметров за ней и не дает четкого изображения. Из-за этого диагноз среднего отита ставится правильно лишь в 51% случаев (статистика американская). Это ведет к частому назначению ненужных антибиотиков и, как следствие, распространению устойчивости к ним бактерий. Сотрудники Массачусетского технологического института и Университета Коннектикута создали аналогичное отоскопу устройство, в котором вместо видимого света используется

коротковолновое инфракрасное излучение с длиной волны от 900 до 1 700 нм. В этот диапазон входят спектры поглощения воды, липидов и коллагена, что облегчает их визуализацию. Кроме того, при увеличении длины волны излучение меньше поглощается и рассеивается, позволяя четко увидеть более глубокие структуры среднего уха.

Ученым удалось рассмотреть такие структуры среднего уха, как цепь косточек, мыс улитки, ниша круглого окна и барабанная струна. Возможность инфракрасного отоскопа четко визуализировать уровень жидкости (основной объективный симптом среднего отита) успешно проверили на модели среднего уха. В настоящее время ученые испытывают устройство на педиатрических пациентах.

По словам одного из авторов разработки Джессики Карр (Jessica Carr), инфракрасный отоскоп по внешнему виду, габаритам и принципу использования мало отличается от стандартных приборов, и врачам не придется долго привыкать к работе с ним.



Е.В. КАННЕР¹, к.м.н., С.Б. КРУТИХИНА², А.В. ГОРЕЛОВ^{1,2}, д.м.н., профессор

¹ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

ИТОГИ 15-ЛЕТНЕГО ИЗУЧЕНИЯ МЕТАПНЕВМОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В обзоре литературы представлены данные о новом респираторном патогене, открытом в начале XXI века, – метапневмовирусе, описаны эпидемиологические и клинические особенности заболеваний, вызываемых им, приведены данные о патогенезе и диагностике данной болезни. Обращается внимание читателей на частое сочетанное течение метапневмовирусной инфекции с другими респираторными инфекциями.

Ключевые слова: респираторные инфекции, метапневмовирусная инфекция, распространенность, клиника, диагностика, дети.

E.V. KANNER¹, PhD in medicine, S.B. KRUTIKHINA², A.V. GORELOV^{1,2}, MD, Prof.

¹ Central Scientific and Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow

² Sechenov First Moscow State University of the Ministry of Health of Russia

RESULTS OF THE 15-YEAR STUDY OF METAPNEUMOVIRAL INFECTION. A LITERATURE REVIEW

The literature review presents information about a new respiratory pathogen that was discovered in the beginning of the XXI century, the metapneumovirus, epidemiological and clinical features of diseases caused by them and data on the pathogenesis and diagnosis of this disease are provided. Attention is drawn to the frequent combined course of metapneumovirus infection with other respiratory infections.

Keywords: respiratory infections, metapneumovirus infection, prevalence, clinical features, diagnosis, children.

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) – этиологически разнородная группа инфекционных болезней дыхательных путей со сходными механизмами развития, эпидемиологическими и клиническими характеристиками. ОРЗ занимают ведущее место в структуре общей заболеваемости населения и являются наиболее распространенной патологией у детей. Наибольшую актуальность проблема острых респираторных заболеваний (ОРЗ) приобретает в педиатрической практике, что обусловлено значительной распространенностью ОРЗ в детской популяции, высоким риском развития серьезных осложнений и значительным удельным весом этих инфекций в структуре смертности среди детей первых трех лет жизни. Большинство ОРЗ все же имеет относительно легкое, неосложненное течение, однако они влияют на состояние детей, препятствуют их повседневной активности [1, 26].

Общее число вирусов и их серотипов, вызывающих ОРЗ, достигает около 200, и на их долю приходится 95% всех случаев поражений дыхательных путей у детей. Вирусные инфекции нередко осложняются бактериальной инфекцией и обостряют течение хронических заболеваний [2].

В 2001 г. Van den Hoogen et al. выделили с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) ранее неизвестный парамиксовирус из назофарингеальных смывов, взятых у 28 детей [8, 27]. Новый вирус, принадлежащий семейству Paramyxoviridae, получил название «человеческий метапневмовирус» (human Metapneumovirus, hMPV). Позднее он выделен также в Великобритании, США, Турции, Испании и в других странах мира [3]. Детекция антител к этому вирусу в сыворотках крови, полученных от больных острой респираторной инфекцией (ОРИ), в прошедшие десятилетия в разных странах

мира свидетельствует о том, что МПВ не является новым инфекционным агентом и циркулирует среди людей по меньшей мере в течение последних 50 лет.

Метапневмовирус – это РНК-содержащий вирус, относится к семейству парамиксовирусов, близок к метапневмовирусу птиц (APV) серотипа С и респираторно-синцитиальному вирусу [10]. Вирионная РНК метапневмовируса кодирует 8 структурных и неструктурных белков: нуклеопротеин (N), фосфопротеин (P), матриксный белок (M), белок слияния (F), фактор элонгации/транскрипции (M2), малый гидрофобный поверхностный белок (SH), поверхностный гликопротеин (G) и РНК-зависимую РНК-полимеразу (L). Выделяют основные генетические группы hMPV А и В, первый из которых включает 3, а второй – 2 генетических субтипа. Филогенетический анализ подтвердил существование и одновременную циркуляцию в пределах одного эпидемического сезона изолятов hMPV, принадлежащих к двум генотипам. Сходство нуклеотидных и аминокислотных последовательностей изолятов двух основных типов hMPV составляет 80 и 90% соответственно, что сходно с генотипами А и В РС-вируса [12].

В умеренных климатических широтах метапневмовирус циркулирует преимущественно в конце зимы и ранней весной, пик его активности часто совпадает или следует за пиком активности РС-вируса [4, 5]. По данным отечественных исследователей, у детей наблюдается два сезонных подъема ОРВИ метапневмовирусной этиологии: первый начинается в ноябре, постепенно заканчивается к концу зимы, последовательно уступая место РС-вирусам, гриппу и парагриппу; второй – в мае, который постепенно сменяет РС-вирусы [24, 25]. В странах с тропическим и субтропическим климатом вирус выделялся в апреле–мае–июне – в период сезона дождей [6, 7]. Во многих странах метапнев-

мовирус обнаруживается в течение всего года, хотя весной и летом он находится на более низком уровне [8]. Нередко генотипы метапневмовируса А и В циркулируют одновременно в период одного эпидсезона, при этом спектр циркулирующих вариантов метапневмовируса непостоянен.

Метапневмовирус поражает людей всех возрастных групп, но в основном болеют дети до 5 лет. Чаще всего метапневмовирусную инфекцию переносят дети первого года жизни. По данным исследования, проведенного в нашей стране, наиболее часто hMPV-инфекция диагностирована у детей от 1 до 7 лет, а самой малочисленной группой среди больных метапневмовирусной инфекцией были дети старше 7 лет [24, 25]. У взрослых практически здоровых людей вирус вызывает ОРЗ в легкой форме. Тяжелые и среднетяжелые формы заболеваний, вызванных hMPV, встречаются в основном у детей первых лет жизни, у пожилых и у пациентов с иммунодефицитом [11].

Патогенез метапневмовирусной инфекции у человека изучен недостаточно. Изучение образцов, полученных методом бронхоальвеолярного лаважа, с целью определения метапневмовируса у детей с ОРЗ в первые 4 дня заболевания показало, что вирус поражает в основном эпителий дыхательных путей. При электронной микроскопии обнаружены дегенеративные изменения эпителия, эозинофильные включения внутри эпителиальных клеток, многоядерные гигантские клетки и гистиоциты. Также при гистологическом исследовании биоптатов легких детей с сопутствующей бронхолегочной патологией через месяц после выделения метапневмовируса отмечен рост перибронхиальной лимфоидной ткани, гемосидерин, интраальвеолярные пеннистые макрофаги, указывающий на хроническое воспаление дыхательных путей с сопутствующей обструкцией дыхательных путей и нарушением мукоцилиарного клиренса [13].

Метапневмовирус вызывает преимущественно нетяжелые заболевания. Опубликованные за рубежом клинические наблюдения свидетельствуют, что наиболее частыми симптомами являются кашель (90–100%), насморк (75–92%), одышка (55–83%), лихорадка (50–96,5%), общее недомогание, головная боль (40%), изменения на рентгенограмме – усиление сосудистого рисунка, инфильтраты, расширение корней легких (21–50%) [9, 14, 15]. Длительность кашля в среднем составляет 9 дней, ринореи – 4 дня, экспираторной одышки – 3 дня, лихорадочного периода – 3–5 дней. У 50% детей наблюдается высокая лихорадка >39 °С. У 55,5% детей диагностируют синдром бронхиальной обструкции [16, 17], также у детей может отмечаться рвота в 8,8–36% случаев. Некоторые авторы отмечают в клинической картине диарейный синдром в 8–25,8% [18]. По отечественным данным, у 19,0% пациентов с метапневмовирусной инфекцией отмечаются симптомы кишечной дисфункции: рвота (15,9%), жидкий стул без патологических примесей до 7 раз в сутки (19,0%) длительностью 5–7 суток [24].

Наиболее часто отмечается острое начало (76,2%) заболевания с появления катаральных явлений и подъема температуры. Кашель, ринорея и заложенность носа появляются в первые дни заболевания одновременно [3, 14, 24]. Заболевание чаще протекает на фоне фебрильной температуры

или гипертермии и симптомов интоксикации. В среднем лихорадка сохраняется в течение 4–5 суток. Чаще гипертермия наблюдается у детей старше 3 лет (60,0%) [24, 25].

Анализ лабораторных данных позволил установить изменения в периферической крови у больных метапневмовирусной инфекцией: лейкоцитоз (4,8%), лейкопения (5,3%), лимфопения (17,6%), моноцитоз (25,4%) [19, 24]. На фоне анемии заболевание протекало у 20,6% детей. Ordas J. et al. (2006) отмечают у больных ОРЗ метапневмовирусной этиологии с неосложненным течением лейкоцитоз в 62,5% и высокий уровень С-реактивного белка – 12,5%, ускорение СОЭ – 20,6% [20, 24, 25].

Предполагается, что метапневмовирус вызывает до 10% инфекций нижних дыхательных путей, требующих госпитализации, таких как бронхолит, бронхит, пневмония [3, 5]. Чаще всего госпитализация требуется детям младше 2 лет. В литературе имеются данные о факторах, предрасполагающих к тяжелому течению метапневмовирусной инфекции: это преждевременные роды, сопутствующие заболевания сердца и легких, иммунодефицитные состояния. Jofre M.L. et al. в своем исследовании отметили, что у детей при метапневмовирусной инфекции, в анамнезе которых есть указание на преждевременные роды, часто отмечаются эпизоды апноэ. Бронхолит метапневмовирусной этиологии, перенесенный в раннем детстве, ассоциируется с развитием астмы или других обструктивных заболеваний на третьем и пятом году жизни [21]. Бронхиальная обструкция является общим признаком, наблюдаемым у детей с заболеваниями нижних дыхательных путей, вызванными метапневмовирусом.

Имеются данные о том, что метапневмовирус может приводить к развитию среднего отита у детей за счет obturации евстахиевых труб, способствуя размножению бактерий [22].

По данным Евсеевой Е.Л., метапневмовирусная инфекция протекает преимущественно в виде ринофарингита в среднетяжелой форме, часто в сочетании с поражением нижних дыхательных путей (бронхитами – 39,7%). Предрасполагающими факторами в развитии острых и обструктивных бронхитов у детей, больных метапневмовирусной инфекцией, являются отягощенный аллергоанамнез и раннее искусственное вскармливание. Группа обследованных детей с острыми бронхитами достоверно чаще находилась на раннем искусственном вскармливании по сравнению с группой детей, перенесших ринофарингит [24, 25].

Некоторые исследователи указывают на наличие сочетанной метапневмовирусной инфекции у детей. Наличие комбинации метапневмовируса и РС-вируса увеличивает риск попадания детей в палаты интенсивной терапии [23]. Kaida A. et al. в своем исследовании описали случаи сочетанной метапневмовирусной инфекции с аденовирусной инфекцией. Клиническая картина заболевания при этом не отличалась от таковой при метапневмовирусной моноинфекции. В первой отечественной публикации Евсеевой Е.Л. получены следующие данные: из 88 детей, больных метапневмовирусной инфекцией, 67 детей были с моноинфекцией, а у 21 ребенка выявлена сочетанная вирусная инфекция (метапневмовирус и аденовирус – 8, метапнев-

мовирус и риновирус – 7, метапневмовирус и РС-вирус – 5, метапневмовирус и коронавирусы – 1) [24, 25].

Ранняя этиологическая диагностика острых респираторных инфекций необходима для проведения рациональной этиотропной терапии, прогнозирования тяжести заболевания, предотвращения внутрибольничного заражения и сокращения сроков госпитализации. В настоящее время метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) является самым чувствительным для обнаружения метапневмовируса в острую фазу заболевания. Для выявления специфических антител к метапневмовирусу в сыворотке крови используется метод иммунофлюоресценции, иммуноферментный анализ, реакция нейтрализации. Серологические методы важны для постановки диагноза ретроспективно или в случае необходимости определения реинфекции метапневмовирусом. Так как инфекция широко распространена в детском возрасте, сероконверсия или рост титра антител в 4 и более раз подтверждает наличие недавно перенесенной инфекции [19, 20].

Этиотропная терапия метапневмовирусной инфекции не разработана. В исследованиях *in vitro* показали, что пероральные и аэрозольные формы рибавирина и внутривенный препарат поликлонального иммуноглобулина одинаково активны по отношению к hMPV [3, 8, 26, 27].

В настоящее время изучаются вопросы профилактики метапневмовирусной инфекции, проводятся исследования по созданию живых аттенуированных вакцин. Были получены химерные вирусы, например рекомбинантный вирус парагриппа человека типа 1, экспрессирующий F-белок hMPV. Этот химерный вирус индуцировал сывороточные нейтрализующие антитела, которые защищали хомяков от инфекции изолятами hMPV, относящимися к обоим основ-

ным типам этого вируса. Созданы также химерные вирусы парагриппа человека и быка, содержащие гены hMPV и hRSV. Иммуногенность таких химерных вирусов, несущих F-белок hMPV, оценивалась также при заражении зеленых мартышек, и было показано, что химерные вирусы индуцировали развитие гуморального и клеточного иммунного ответа у иммунизированных (интраназально и интратрахеально) животных и защищали мартышек от последующего заражения диким типом hMPV. В качестве вакцинных кандидатов могут быть также рассмотрены рекомбинантные hMPV, у которых отсутствует ген G, ген SH или оба гена одновременно. Делеционные мутанты также индуцировали высокие титры hMPV-нейтрализующих сывороточных антител и полностью защищали хомяков от инфекции диким типом hMPV. Также были созданы рекомбинантные hMPV, в которых экспрессия белков M2-1 и/или M2-2 была нарушена. При инфицировании хомяков hMPV, дефектным по белку M2-2, вновь синтезированный вирус был обнаружен только у 1 из 12 животных. В то же время у всех 12 животных регистрировались высокие титры hMPV-нейтрализующих антител, и все животные были защищены от последующего заражения вирусом дикого типа [9].

Таким образом, на сегодняшний день метапневмовирусная инфекция недостаточно изучена. Остается неясным до конца патогенез и механизм формирования иммунитета после перенесенной инфекции; требуют уточнения вопросы эпидемиологии, клинической картины, течения, исхода и диагностики метапневмовирусной инфекции. В мире не существует активной профилактики и этиотропного лечения метапневмовирусной инфекции, проводится только симптоматическая терапия.



ЛИТЕРАТУРА

- Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика: пособие для врачей. М.: Союз педиатров России, Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2002. 70 с.
- Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика (руководство для врачей). Под ред. А.А. Баранова, Б.С. Каганова, А.В. Горелова. М.: Издательский дом «Династия», 2004. 128 с.
- Mullins JA, Erdman DD, Weinberg GA et al. Human metapneumovirus infection among children hospitalized with acute respiratory illness. *Emerg. Infect. Dis.*, 2004, 10(4): 700-705.
- Agapov E, Sumino KC, Gaudreault-Keener M et al. Genetic variability of human metapneumovirus infection: evidence of a shift in viral genotype without a change in illness. *J. Infect. Dis.*, 2006, 193(3): 396-403.
- Bouscambert-Duchamp M, Lina B, Trompette A et al. Detection of human metapneumovirus RNA sequences in nasopharyngeal aspirates of young French children with acute bronchiolitis by real-time reverse transcriptase PCR and phylogenetic analysis. *J. Clin. Microbiol.*, 2005, 43(3): 1411-1414.
- Chan PC, Wang CY, Wu PS et al. Detection of human metapneumovirus in hospitalized children with acute respiratory tract infection using real-time RT-PCR in a hospital in northern Taiwan. *J. Formos. Med. Assoc.*, 2007, 106(1): 16-24.
- Rao BL, Grandhe SS, Pavar SD et al. First detection of hMPV in Children with acute respiratory infection in India: a preliminary report (letters to editor). *J. Clin. Microbiol.*, 2004, 42(12): 5961-5962.
- Van den Hoogen BG, van Doornum GJ, Fockens JC et al. Prevalence and clinical symptoms of human metapneumovirus infection in hospitalized patients. *J. Infect. Dis.*, 2003, 188: 1571-1577.
- Мажуль Л.А., Шилдген О., Исаева Е.И. и др. Метапневмовирус как частая причина болезней дыхательных путей. *Вопросы вирусологии*, 2007, 52(5): 4-8.
- Van den Hoogen B.G., Bestebroer T.M., Osterhaus A.D. et al. Analysis of the genomic sequence of a human metapneumovirus. *Virology*, 2002, 295(1): 119-132.
- Boivin G, Abed Y, Pelletier G et al. Virological features and clinical manifestations associated with human metapneumovirus: a new paramyxovirus responsible for acute respiratory-tract infections in all age groups. *JID*, 2002, 186: 1330-1334.
- Медицинская вирусология. Под ред. Д.К. Львова. М.: «Медицинское информационное агентство», 2008. 656 с.
- Vargas SO, Kozakewich HPW, Perez-Atayde AR, Mcadam AI. Pathology of Human Metapneumovirus Infection: Insights into the Pathogenesis of a Newly Identified Respiratory Virus. *Pediatric and Developmental Pathology*, 2004, 7: 478-486.
- Esper F, Boucher D, Weibel C. Human Metapneumovirus Infection in the United States: Clinical Manifestations Associated With a Newly Emerging Respiratory Infection in Children. *Pediatrics*, 2003, 111(6): 1407-1410.
- Esper F, Martinello RA, Boucher D et al. A 1-year experience with human metapneumovirus in children aged <5 years. *JID*, 2004, 189: 1388-1396.
- Garcia-Garcia ML, Calvo C, Martin F, Lopez HMR et al. Respiratory infections due to metapneumovirus in hospitalized infants. *An. Pediatr. (Bare.)*, 2004, 61(3): 213-218.
- Wang SM, Liu CC, Wang HC et al. Human metapneumovirus infection among children in Taiwan: a comparison of clinical manifestations with other virus-associated respiratory tract infections. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2006, 12: 1221-1224.
- Boivin G, De Serres G, Cote S et al. Human metapneumovirus infections in hospitalized children. *Emerg. Infect. Dis.*, 2003, 9(6): 634-640.
- Ebihara T, Endo R, Kikuta H et al. Human Metapneumovirus Infection in Japanese Children. *J. Clin. Microbiol.*, 2004, 42(1): 126-132.
- Ordas J, Boga JA, Alvarez-Arguelles M et al. Role of Metapneumovirus in Viral Respiratory Infections in Young Children. *J. Clin. Microbiol.*, 2006, 44(8): 2739-2742.
- Jofre ML, Luchsinger FV, Zepeda FG et al. Apnea as a presenting symptom in human metapneumovirus infection. *Revista chilena de infectologia: organo oficial de la Sociedad Chilena de Infectologia*, 2007, 24(issue 4): 313-318.
- Kahn JS. Epidemiology of Human Metapneumovirus. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2006, 19(3): 546-557.
- Semple MG, Cowell A, Dove W et al. Dual infection of infants by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis. *JID*, 2005, 191(3): 382-386.
- Евсеева Е.Л. Клинико-эпидемиологические особенности метапневмовирусной инфекции у детей. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. М., 2009. 24 с.
- Евсеева Е.Л., Горелов А.В., Кондратьева Т.Ю., Яцшина С.Б., Шипулин Г.А. Клинико-эпидемиологические особенности метапневмовирусной инфекции у детей. *Инфекционные болезни*, 2008, 6(3): 27-32.
- Калужин О.В. Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, противовирусный ответ, иммунопрофилактика и иммунотерапия. МИА, 2013. 140 с.
- Haas LEM, Thijesen SFT, van Elden L, Heemstra KA. Human metapneumovirus in adults. *Viruses*, 2013, 5(1): 87-110.



XVIII ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ Мать и Дитя

г. Москва, МВЦ «Крокус Экспо»

27–29
СЕНТЯБРЯ
2017

В РАМКАХ ФОРУМА:

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ И ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ В АКУШЕРСТВЕ, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ

Всероссийский научно-образовательный конгресс

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

ОХРАНА ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА – 2017
XIX Международная специализированная выставка оборудования, лекарственных препаратов по акушерству, гинекологии и неонатологии

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



ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ, ПЛАНИРУЕМЫЕ ДЛЯ РАССМОТРЕНИЯ НА ФОРУМЕ

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

Организаторы:

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



Контактная информация:

Участие в научной программе
Игорь Иванович Баранов
Тел.: +7 (495) 438-94-92
+7 (495) 438-77-44
E-mail: i_baranov@oparina4.ru

Регистрация делегатов
Мария Сизова
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (111)
Моб.: +7 (929) 646-51-66
E-mail: reg@mediexpo.ru

Менеджер проекта
Ранская Светлана
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 108)
Моб.: +7 (926) 610-23-74
E-mail: svetlana@mediexpo.ru

Бронирование гостиниц,
авиа и ж/д билетов
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (105)
Моб.: +7 (926) 095-29-02
E-mail: hotel@mediexpo.ru

Заявки на доклады в научной программе принимаются до 1 июля

Регистрация и подача тезисов осуществляется через личный кабинет на сайте www.mediexpo.ru

ПРИМЕНЕНИЕ АМОКСИЦИЛЛИНА ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

Большинство респираторных заболеваний имеют вирусную этиологию, поэтому не требуют назначения антибактериальной терапии, поскольку она не влияет на течение заболевания, не уменьшает частоту бактериальных осложнений. Причиной тонзиллита, эпиглоттита, пневмонии являются бактериальные возбудители, такие как *Streptococcus pyogenes* (β-гемолитический стрептококк группы А), *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *S. aureus* и *Moraxella catarrhalis*. Внебольничная терапия у детей сохраняет свою значимость во всем мире, поскольку может быть причиной неблагоприятного исхода у детей раннего возраста, в связи с чем вопросы диагностики и рациональной антибактериальной терапии остаются актуальными. Нерациональное использование антибиотиков может способствовать росту резистентности бактериальных возбудителей, повышать частоту побочных реакций терапии и увеличивать стоимость лечения.

Ключевые слова: заболевания органов дыхания, внебольничная пневмония, дети, антибактериальная терапия, амоксициллин.

A.B. MALAKHOV, MD, Prof., N.G. KOLOSOVA, PhD in Medicine
First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov
AMOXICILLIN FOR COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN CHILDREN

The majority of respiratory diseases have viral etiology, and they do not require antibacterial therapy since it does not affect the course of the disease, does not reduce the incidence of bacterial complications. The causes of tonsillitis, epiglottitis, pneumonia are bacterial pathogens, such as *Streptococcus pyogenes* (group A beta-hemolytic streptococcus), *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *S. aureus* and *Moraxella catarrhalis*. Home treatment of children remains a global challenge, as it may be the cause of an unfavorable outcome in young children, and, therefore, the issues of diagnostics and rational antibiotic therapy are still relevant. Irrational use of antibiotics can promote growth of resistance of bacterial pathogens, increase the frequency of adverse reactions of therapy and increase the cost of treatment.

Keywords: respiratory diseases, community-acquired pneumonia, children, antibacterial therapy, amoxicillin.

Наиболее частыми заболеваниями в детском возрасте являются респираторные инфекции, которые в большинстве своем обусловлены вирусами, что не предусматривает назначения антибактериальной терапии. Однако ряд заболеваний, таких как тонзиллит, эпиглоттит, пневмония, имеют бактериальную этиологию, в связи с чем ранняя диагностика и рациональная антибактериальная терапия позволяет ускорить сроки выздоровления, избежать осложнений, а также уменьшить риск хронизации процесса.

По данным ВОЗ, пневмония является главной причиной детской смертности во всем мире. Среди причин летальности у детей до 5 лет на ее долю приходится 17,5%, что ежегодно в мире составляет около 1,1 млн смертельных случаев (это больше, чем СПИД, малярия и корь, вместе взятые). При этом 99% летальных случаев от пневмонии у детей до 5 лет приходятся на слабо- и среднеразвитые страны мира [1]. Данные статистики свидетельствуют о поздней диагностике пневмонии у детей, а также об ошибках в терапии данного заболевания.

Пневмония – острое инфекционное заболевание, различное по этиологии (преимущественно бактериальное), характеризующееся очаговыми поражениями легких с внутриальвеолярной экссудацией, что проявляется выраженными в различной степени интоксикацией, респираторными нарушениями, локальными физикальными изменениями со стороны легких и наличием инфильтративной тени на рентгенограмме грудной клетки.

Внебольничная пневмония (домашняя, амбулаторная) – это пневмония, развившаяся вне больницы или в первые 72 ч госпитализации.

Для различных возбудителей пневмонии возможны несколько путей попадания в нижние отделы респираторного тракта и легкие (табл. 1) [2]. Основным является аэрогенный (в результате аспирации секрета носоглотки или вдыхания аэрозоля, содержащего микроорганизмы). Реже возможны лимфогенный и гематогенный пути в результате распространения микроорганизма из внелегочного очага инфекции.

Основным механизмом инфицирования легких и развития внебольничной пневмонии (ВП) является аспирация содержимого носоглотки. В норме в носоглотке присутствует микробиота, состоящая из различных микроорганизмов, в т. ч. и *S. pneumoniae*, но нижние отделы дыхательных путей

Таблица 1. Основные пути инфицирования легких микроорганизмами

Пути инфицирования	Микроорганизмы
Аспирация секрета из носоглотки	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , грамотрицательные бактерии, анаэробы
Вдыхание аэрозоля	<i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>L. pneumophila</i> , <i>C. psittaci</i>
Гематогенное распространение	<i>S. aureus</i>

при этом остаются стерильными. При микроаспирации секрета носоглотки, преимущественно во время сна, возможно попадание микроорганизмов в нижние отделы, но мукоцилиарный клиренс – сложная защитная система респираторного тракта (мерцательный эпителий, кашлевой рефлекс, антибактериальная активность альвеолярных макрофагов и секреторных иммуноглобулинов), обеспечивающая элиминацию инфицированного секрета из нижних отделов дыхательных путей и их стерильность. При нарушении механизмов самоочищения трахеобронхиального дерева, когда нарушается функция ресничек эпителия бронхов и снижается фагоцитарная активность альвеолярных макрофагов, создаются благоприятные условия для развития ВП. В отдельных случаях самостоятельным патогенетическим фактором могут быть массивность обсеменения или проникновение в респираторные отделы легких, даже единичных, высоковирулентных микроорганизмов [3].

По данным различных исследований, *S. pneumoniae* вызывает 70–88% случаев ВП у детей 3 мес. – 5 лет. Также в ряде случаев у детей до 2 лет определенную роль играет *H. influenzae* типа b – до 10% случаев (табл. 2).

Диагностика пневмонии на основании клинических симптомов сопряжена с существенными трудностями, особенно у детей раннего возраста. Сочетание клинических проявлений в диагностике имеет большее значение. Так, чувствительность сочетания лихорадки, тахипноэ, локальных ослабления дыхания и мелкопузырчатых влажных хрипов составляет около 94% (табл. 3) [2, 5].

Таблица 2. Основные бактерии, вызывающие ВП у детей в различном возрасте [4]

Бактерии	Возрастная группа			
	Новорожденные	1–3 мес.	4 мес. – 4 года	5–18 лет
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	+	+++	++++	+++
<i>Haemophilus influenzae</i>	+	+	+	±
<i>Streptococcus pyogenes</i>	–	+	+	+
<i>Staphylococcus aureus</i>	++	++	+	+
<i>Streptococcus agalactiae</i>	+++	+	–	–
<i>Escherichia coli</i>	++	+	–	–
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	–	+	++	++++
<i>Clamydophyla pneumoniae</i>	–	+	+	++
<i>Legionella pneumophila</i>	+	+	+	+
<i>Chlamydia trachomatis</i>	+	++	–	–
<i>Bordetella pertussis</i>	±	++	+	+

Примечание. ++++ очень часто, +++ часто, ++ относительно нечасто, + редко, ± очень редко, – нет.



АМОСИН®

(амоксициллин)

Обладает широким спектром антибактериального действия

Показания

- инфекции органов дыхания; – инфекции ЛОР-органов;
- инфекции мочеполовой системы; – гинекологические инфекции;
- инфекции органов ЖКТ; – инфекции кожи и мягких тканей

15 лет на отечественном рынке!

Амосин® выпускается в следующих формах и дозировках
 - таб. №250 №10, таб. №500 №10, капс. 250 №20
 однодозовые пакеты типа "саше" (для детей и взрослых) - 125, 250 и 500 мг.

Разве здоровье не чудо?

(А.П. Чехов)

Эксклюзивный поставщик препарата Амосин® на территории РФ - ООО "ПОЛЛО"
 г. Курган (3522) 46-34-31, 46-12-08 www.pollo.ru
 Производство: ОАО "Синтез" (г. Курган)

Ряд симптомов (острое начало, лихорадка) малоспецифичны для пневмонии и могут наблюдаться при ОРВИ. Одним из ключевых признаков пневмонии является тахипноэ и/или диспноэ. Характерные физикальные симптомы наблюдаются у 50–70% детей с пневмонией, в то же время их отсутствие не исключает пневмонии [2, 5, 6].

Общий анализ крови может иметь изменения, характеризующие этиологию ВП. Для ВП, вызванной *S. pneumoniae* и другими типичными бактериями, характерен нейтрофильный лейкоцитоз (более $15 \times 10^9/\text{л}$) и существенное повышение СОЭ, при этом степень лейкоцитоза коррелирует с риском развития деструкции легких. В случае атипичной (микоплазменной, хламидийной) и вирусной этиологии ВП характерных изменений не выявляется, за исключением хламидийной пневмонии у детей первых месяцев жизни, при которой может наблюдаться высокий лейкоцитоз (более $30 \times 10^9/\text{л}$).

В целом изменения в общем анализе крови при ВП обладают низкой диагностической ценностью как для постановки диагноза, так и для уточнения этиологии заболевания [4, 6, 7].

«Золотым» стандартом диагностики ВП остается рентгенография грудной клетки, позволяющая своевременно подтвердить диагноз на основании инфильтрации легочной ткани и определить объем поражения и наличие осложнений. Изменения на рентгенограмме не позволяют судить об этиологии ВП. Однако при выборе эмпирической АБТ нужно учитывать, что для пневмококковой пневмонии более характерна гомогенная тень с четкими границами, а для микоплазменной – неомогенная, без четких границ [3, 7].

В подавляющем большинстве случаев (около 80%) дети с ВП могут эффективно лечиться в домашних условиях, когда первичная медико-санитарная помощь оказывается в амбулаторных условиях и в условиях дневного стационара врачом-педиатром, участковым или врачом общей практики (семейным врачом)

Микробиологическая диагностика ВП ограничена объективными причинами, поэтому в амбулаторных условиях практически не проводится. В современных зарубежных руководствах по ВП у детей не рекомендуют проведение микробиологической диагностики у пациентов, не требующих госпитализации [6].

Диагноз ВП может быть достоверным или вероятным [2].

Достоверный – выявление на рентгенограмме грудной клетки инфильтрации легочной ткани и наличие не менее двух из нижеследующих критериев:

- 1) лихорадка выше 38°C в течение 3 и более суток;
- 2) кашель с мокротой;
- 3) физикальные симптомы пневмонии;
- 4) лейкоцитоз $> 15 \times 10^9/\text{л}$ и/или число палочко-ядерных нейтрофилов $> 10\%$.

Вероятный – наличие лихорадки, кашля и локальных физикальных симптомов пневмонии, но не проведена рентгенография грудной клетки [2, 6].

Таблица 3. Клинические проявления пневмонии

Частые симптомы пневмонии	Лихорадка с ознобом, потеря аппетита, кашель, тахипноэ и/или диспноэ
Нечастые симптомы пневмонии	Боль в грудной клетке и животе, рвота, у детей раннего возраста – нарушение сознания, судороги
Перкуссия легких	Локальное укорочение перкуторного звука
Аускультация легких	Ослабленное или бронхиальное дыхание, крепитация или мелкопузырчатые влажные хрипы, бронхофония

В подавляющем большинстве случаев (около 80%) дети с ВП могут эффективно лечиться в домашних условиях [6–8], когда первичная медико-санитарная помощь оказывается в амбулаторных условиях и в условиях дневного стационара врачом-педиатром, участковым или врачом общей практики (семейным врачом). Госпитализация необходима детям первых 6 месяцев жизни; при тяжелом течении пневмонии, наличии тяжелых фоновых заболеваний – врожденный порок сердца, хронические заболевания легких, сопровождающиеся инфекцией (бронхолегочная дисплазия, муковисцидоз, бронхоэктатическая болезнь и др.), иммунодефицит, сахарный диабет; на фоне иммуносупрессивной терапии. Также госпитализируются дети из социально неблагополучной семьи, плохих социально-бытовых условий (общешитие, дом ребенка, пункт временного размещения и др.). Сохранение высокой лихорадки, нарастание дыхательной недостаточности, изменения со стороны ЦНС (возбуждение или угнетение сознания), указывающие на неэффективность стартовой антибактериальной терапии в течение 48 ч, являются показанием к обязательной госпитализации [2, 6].

Прогноз пневмонии зависит от своевременной и рациональной антибактериальной терапии, поэтому при достоверном диагнозе или у больного в тяжелом состоянии с вероятным диагнозом ее следует начать незамедлительно [8, 9]. Выбор АБТ в каждом случае ВП проводится индивидуально с учетом природной активности препаратов в отношении возбудителя и их возможной приобретенной резистентности, тяжести и течения заболевания, наличия у пациента противопоказаний к использованию тех или иных антибиотиков [9].

Проведенные доказательные исследования показали, что применение амоксициллина перорально даже при тяжелой неосложненной ВП у детей в возрасте от 3 мес. до 5 лет не уступает по эффективности бензилпенициллину или ампициллину, введенному внутривенно [6, 10]. В связи с этим у всех детей с ВП, не имеющих показаний к госпитализации, а также у госпитализированных детей со среднетяжелой ВП целесообразно использование пероральной антибактериальной терапии. У детей в возрасте старше 3 мес. основным антибиотиком для лечения ВП является амоксициллин (в стандартной дозе – 45–50 мг/кг/сут), поскольку данный антибиотик обладает высокой стабильной активностью в отношении самого частого и опасного возбудителя – *S. pneumoniae*,

а также в большинстве случаев активен в отношении *H. influenzae* [10–12].

Резистентность возбудителей инфекции к АБП является нарастающей глобальной проблемой. Высокий уровень резистентности и полирезистентность (утрата чувствительности сразу к нескольким АБП) наблюдается в основном у пациентов с хроническими заболеваниями, часто получающих антибиотики, и у детей, находящихся в закрытых коллективах (интернаты, дома ребенка). Уровень резистентности пневмококков к пенициллину в 2006–2009 г. превысил критическое значение – 10%. Однако чувствительность к амоксициллину, являющемуся препаратом выбора при пневмококковых инфекциях, сохраняется на очень высоком уровне – 99,6%. Пневмококки лишены способности продуцировать β-лактамазы, а механизм их резистентности к β-лактамам антибиотикам обусловлен модификацией пенициллинсвязывающего белка. В этой связи ингибиторзащищенные аминопенициллины не имеют преимуществ перед амоксициллином в отношении данного возбудителя [13].

В настоящее время в педиатрической практике существует большой выбор различных форм амоксициллина, например Амосин® – один из самых современных препаратов, успешно применяемый вот уже 15 лет; форма выпуска – таблетки, капсулы и порошок для суспензий для приема внутрь в дозах 125, 250 и 500 мг, что очень удобно и практично. Для приготовления суспензии необходимо высыпать содержимое пакетика в стакан кипяченой охлажденной воды (если содержание действующего вещества 125 мг, то порошок разводится в 2,5 мл жидкости, 250 мг – в 5 мл и 500 мг – в 10 мл соответственно) и размешать [14]. Такой способ применения позволяет избежать ошибок при приготовлении суспензии и необходимости соблюдения правил хранения препарата. Расчет дозы антибиотиков в педиатрической практике проводится на вес ребенка. Превышение рекомендуемой дозы препарата увеличивает риск развития нежелательных реакций, тогда как применение в дозе меньше рекомендуемой ведет к снижению

эффективности терапии и способствует более интенсивному формированию лекарственной резистентности возбудителей. Инструкции по медицинскому применению амоксициллина позволяют делить суточную дозу препарата на 2 или 3 приема. Двукратное применение повышает compliance и улучшает переносимость. В то же время суточная доза этих антибиотиков, разделенная на 3 приема, ведет к повышению эффективности за счет увеличения показателя $T > \text{МПК}$, где T – время между приемами препарата, когда его концентрация в крови выше минимальной подавляющей концентрации (МПК) для возбудителя инфекции. В связи с этим выбор режима применения амоксициллина должен осуществляться индивидуально, в зависимости от клинической ситуации. При ВП, вызванной типичными бактериями, длительность терапии обычно составляет 7–10 дней, атипичными бактериями – 10–14 дней [2, 11, 12]. АБТ может быть завершена через 3–4 дня после стойкой нормализации температуры тела [2]. При неэффективности терапии в течение 48–72 ч либо при появлении побочных эффектов антибактериальной терапии целесообразно назначение альтернативных антибактериальных препаратов.

Высокий уровень резистентности и полирезистентность (утрата чувствительности сразу к нескольким АБП) наблюдается в основном у пациентов с хроническими заболеваниями, часто получающих антибиотики, и у детей, находящихся в закрытых коллективах (интернаты, дома ребенка)

Таким образом, рациональный выбор антимикробной терапии, целесообразность и своевременность ее назначения при внебольничной пневмонии у детей повысят эффективность проводимого лечения, позволят предупредить развитие серьезных осложнений и снизят уровень детской смертности.



ЛИТЕРАТУРА

- ВОЗ. Информационный бюллетень №331 (ноябрь 2014 г.). URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/>.
- Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации. М.: Оригинал-маркет, 2015. 64 с.
- Torres A, Menendez R, Wunderink R. Chapter 32 – Pyogenic Bacterial Pneumonia, Lung Abscess, and Empyema / Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 5th ed. Copyright © 2010 Saunders, An Imprint of Elsevier.
- Esposito S, Patria MF, Tagliabue C et al. CAP in children. European respiratory monograph 63: Community-acquired pneumonia. Editors: J Chalmers, M Pletz, S Aliberti. 2014: 130-139.
- Bilkis MD, Gorgal N, Carbone M, Vazquez M, Albanese P, Branda MC, Alterman E, Rodriguez D, Orellana L, Pedrosa OB. Validation and development of a clinical prediction rule in clinically suspected community-acquired pneumonia. *Pediatr Emerg Care*, 2010 Jun, 26(6): 399-405.
- Harris M, Clark J, Coote N et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax*, 2011, 66(Suppl): 2-23.
- ERS Handbook: Paediatric Respiratory Medicine. Editors: E Eber, F Midulla. 2013. 719 p.
- Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: российские практические рекомендации. М.: Пре100принт, 2014. 121 с.
- Малахов А.Б., Дронов И.А. Показания для применения и выбор антибактериальной терапии при острых респираторных инфекциях у детей в амбулаторных условиях. *Вопросы практической педиатрии*, 2016, 11(4): 79-84.
- Das RR, Singh M. Treatment of severe community-acquired pneumonia with oral amoxicillin in under-five children in developing country: a systematic review. *PLoS One*, 2013, 25(6): e66232.
- Lodha R, Kabra SK, Pandey RM. Antibiotics for community-acquired pneumonia in children. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2013, 4(6): CD004874.
- Lassi ZS, Das JK, Haider SW et al. Systematic review on antibiotic therapy for pneumonia in children between 2 and 59 months of age. *Arch. Dis. Child.*, 2014, 99(7): 687-693.
- Козлов П.С., Чагарян А.Н., Козлова Л.В., Муравьев А.А. Серологическая характеристика и чувствительность к антибиотикам пневмококков, выделенных у детей в возрасте до 5 лет в отдельных регионах Российской Федерации. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер*, 2011, 13(2): 177-187.
- Инструкция по применению препарата Амосин. https://www.vidal.ru/drugs/amosin_2697.

К ВОПРОСУ О РОЛИ КОЛЛОИДНОГО СЕРЕБРА

В ЛЕЧЕНИИ ПАТОЛОГИИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И УХА

Высокая антибиотикорезистентность возбудителей инфекций, с которой сталкиваются сегодня при лечении острых и хронических заболеваний, особенно в лор-практике, заставляет специалистов искать альтернативные пути, подбирать препараты с широким спектром действия. К ним относятся препараты на основе коллоидного серебра, обладающие доказанными бактерицидными, вируцидными, а также местными защитными и противовоспалительными свойствами.

Ключевые слова: препараты на основе серебра, коллоидное серебро, риносинусит, фарингит, назофарингит.

N.E. BOIKOVA, PhD in medicine, Scientific and Clinical Centre of Otorhinolaryngology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia

ON THE ROLE OF COLLOID SILVER IN THE TREATMENT OF UPPER RESPIRATORY TRACT AND EAR DISORDERS

The high resistance of infectious agents to antibiotics that doctors currently face in therapy of acute and chronic diseases, especially in ENT-practice makes it possible for experts to search for alternative paths and to select drugs with a broad spectrum of action. These include colloid silver based drugs with proven microbicidal, virucidal and local protective and anti-inflammatory properties.

Keywords: Silver-based drugs, colloid silver, rhinosinusitis, emphysema, nasopharyngitis.

Использование микроэлементов в медицине – практика, проверенная тысячелетиями. Различные минералы входили в состав сложных лекарств, описанных в первом веке до нашей эры древнеримским автором Корнелием Цельсом [9, 12]. В его трактате «Искусства» большой раздел посвящен медицине («О медицине»). В арабской медицине также широко использовались минералы, о чем свидетельствуют трактаты Ибн Сины (Авиценны) (X–XI вв.). Начало учению о минеральных веществах положили работы алхимиков, которые «легли в основу литотерапии, а позднее и химиотерапии». Одним из основателей арабской литотерапии (литос – камень, терапия – лечение) считается Джабир-ибн-Хаян (VIII в.), который «ввел в практику применение кальцинации при выплавке металлов из руд, новые приемы выпаривания, дистилляции, кристаллизации и плавления веществ». Рецепты минеральных лекарств с органическими веществами как для наружного, так и для внутреннего употребления были разработаны арабским врачом Закария-ар-Рази (IX–X в.). Для внутренних лекарств он использовал жемчуг, кораллы, лазурит, железо, сульфаты, окислы меди, камфора [22].

Лечению минеральными веществами посвящены целые разделы средневекового тибетского трактата «Чжуд-ши», в котором, в частности, указывалось, что «серебро сушит болезни, гной и кровь». О способности этого химического элемента предотвращать размножение патогенных микроорганизмов было известно еще в эпоху Гиппократов (ок. 460 – ок. 370 гг. до н. э.).

До начала использования антибиотиков в 40-х годах прошлого века альтернативой этим препаратам во врачебной практике служили средства на основе серебра. Различные формы серебра использовались, чтобы лечить буквально сотни болезней: инфекции дыхательных путей

(пневмонию, туберкулез и плеврит), заболевания, передающиеся половым путем (гонорейю и сифилис), кожные патологии (травмы кожных покровов, язвы на ногах, пустулезная экзема, импетиго), острый менингит и эпидемический цереброспинальный менингит, инфекционные заболевания (средиземноморская лихорадка, сыпной тиф, брюшной тиф), инфекционную патологию глаз (дакриоцистит, язвы роговицы, конъюнктивит и блефарит), различные формы сепсиса (послеродовая лихорадка, перитонит, септические последствия аборта и др.).

Еще в 1939 г. Холм и Пиллсбери перечисляли 94 рецепта приготовления растворов серебра, однако в эру антибиотиков серебро практически ушло в небытие. В настоящее время, когда к большинству антибиотиков у современных микроорганизмов развилась резистентность, специалисты вынуждены подбирать новые схемы лечения. К 1990-м годам появилось множество мутирующих штаммов, резистентных практически ко всем классам антибиотиков (*E. coli*, некоторые виды стрептококков, микобактерии туберкулеза, резистентные к хлорохинолу малярийные паразиты). К основным факторам, способствующим возникновению антибиотикоустойчивых «супербактерий», следует отнести необоснованное назначение антибиотиков (в частности, при катаральном отите и вирусном риносинусите), несоблюдение курсового лечения, применение малых доз антибиотиков в корме животных [1]. Поэтому сегодня медицинские специалисты активно прибегают к использованию различных форм серебра, т. к. часто даже при очень низких концентрациях серебро убивает антибиотикоустойчивые микробы.

Среди антимикробных агентов серебро уникально по широте спектра действия, включающего 650 патогенов. В отличие от антибиотиков серебро эффективно убивает

микроорганизмы всех основных типов: грамположительные и грамотрицательные бактерии, спорообразующие бактерии, грибы/дрожжи, вирусы и протозойные паразиты. Например, Ag sulfadiazine (Silvadene) используется в ожоговых стационарах для предотвращения серьезных осложнений, т.к. убивает десятки различных бактерий. К нему чувствительны 95% всех штаммов вируса герпеса (известно 72 штамма) и возбудитель малярии. Silvadene также убивает различные виды грибов, включая *Aspergillus*, *Mucor pusillus*, *Rhizopus nigricans* и различные штаммы *Candida albicans* [15].

Однако здесь есть один важный момент. Поскольку соли серебра, и в частности его нитрат, обладают раздражающим действием, их часто используют в качестве прижигающих, вяжущих препаратов (например, в оториноларингологии для туширования гранул задней стенки глотки, прижигания зоны Киссельбаха при носовых кровотечениях).

Серебро в коллоидном состоянии оказывает более выраженный антимикробный эффект, даже в малых дозах. Эксперименты показали, что активность Ag(e) превосходила активность AgNO₃ в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий и *S. Albicans*, а высокий потенциал электрически произведенного серебра продемонстрировал, что серебряные ионы – очень эффективные агенты даже при низких концентрациях и не оказывают токсического действия на клетки организма [15].

По словам Г. Марграфа, «серебро является лучшим из всех известных борцов с микробами». В медицине прошлого столетия использовалось большое разнообразие его форм: соли серебра (например, нитрат Ag, фосфат Ag, йодид Ag, и т. д.), а также комплексные препараты серебра (например, Ag sulfadiazine, Ag arsphenamine, цинк-Ag allantoinate). В первой половине XX в. многие врачи, применявшие серебро, предпочитали коллоидную форму Ag или в комплексе с белком, что расширяло спектр действия препарата [18].

У большинства антибиотиков есть оптимальная эффективность против ограниченного количества микробов, вызывающих заболевание. Даже антибиотики широкого спектра действия могут убить только от 10 до 20 типов бактерий. Кроме того, большинство антибиотиков, которые убивают бактерии, не действуют на грибы, протозойные паразиты или вирусы. И наоборот, противогрибковые агенты не убивают бактерии, вирусы, паразиты и т. д. Фактически все вирусы неуязвимы для антибактериальных препаратов.

Еще в XIX в. было установлено, что лечебным свойством обладает не само серебро, а его ионы. Raulin (1869), von Behring (1890) и von Nageli (1893) первыми изучили воздействие малых количеств серебра и нитрата серебра на бактерии и грибы. В 1897 г. В.С. Crede в Университете Джона Хопкинса провел исследование по созданию и использованию соединений серебра против инфекций при обработке ран. Антисептик доктора Crede (порошок нитрата серебра) и его мазь (коллоидное серебро в виде мази) использовались для лечения ран и кожных заболеваний [12, 18].

В XX в. была создана новая форма этого химического элемента – **коллоидное серебро** (взвесь мельчайших заряженных частиц в дистиллированной воде). Для изготовления коллоидного серебра применяется электромагнитный заряд, который растворяет частички серебра в воде, таким образом получается раствор. В нем содержится серебро самой высокой пробы, размер таких частиц около 0,005–0,015 мкр. Коллоидное серебро не содержит в своем составе дополнительных красителей, стабилизаторов и других химических ингредиентов. Включение белковых соединений в состав серебра сделало его безопасным для тканей человеческого организма. Например, в США препарат протеината серебра выпускается с 1938 г. в виде растворов с разными концентрациями (1, 10, 15% во флаконах и тубиках-капельницах). Показаниями к применению являются: лечение глазных инфекций, предоперационная подготовка в офтальмологии, предупреждение эндофтальмита как осложнения хирургических операций. Единственным побочным эффектом его может быть окрашивание конъюнктивы (серые пятна) при длительном применении [1]. При этом для наступления лечебного эффекта концентрация Ag должна быть достаточно высокой. В XX в. было, наконец, официально признано, что серебро можно отнести к группе антибактериальных и антимикробных металлов. Большая работа в этом направлении была проведена академиком Кульским Л.А. и доктором Гарри Марграфом.

В отличие от антибиотиков, серебро эффективно убивает микроорганизмы всех основных типов: грамположительные и грамотрицательные бактерии, спорообразующие бактерии, грибы/дрожжи, вирусы и протозойные паразиты

С 1938 г. аргирол широко использовался в США. Многочисленные исследования тех лет показали его эффективность, однако позже, с появлением антибиотиков, использование препаратов серебра неуклонно снижалось. Только в 1960-х гг. Мойер восстановил интерес к растворам нитрата серебра [13].

Коллоид серебра является природным и естественным раствором для человеческого организма. Взаимодействуя с клеткой-патогеном, ионы серебра связываются с атомами органических веществ оболочки клетки. Образуется внутрикомплексная химическая связь и серебро проникает в клетку патогена. Серебро блокирует дыхательные ферменты патогенного микроорганизма, подавляя жизнедеятельность бактерий и снижая их способность к репродукции [25]. Коллоид создает среду, в которой патогенные микробы не могут существовать и размножаться. При этом его потенциал не истощается. Одновременно серебро стимулирует тучные клетки, скопления которых имеются на слизистых оболочках дыхательного и пищеварительного трактов, в коже. В результате происходит блокировка вредных веществ и усиливается иммунная реакция организма [2].

Рациональным является использование коллоида серебра, растворенного в дистиллированной воде: вода является нейтральным продуктом, что позволяет живой клетке организма оставаться полноценной и выполнять свои функции. Это свойство коллоида особенно ценно при инфекциях, возбудители которых проникают внутрь клетки: уреаплазмозе, хламидиозе, микоплазмозе, токсоплазмозе и других заболеваниях. Исследования показали, что чувствительность патогенной микрофлоры к коллоидному серебру значительно выше, чем чувствительность здоровых клеток. Это обеспечивает безопасность препарата для всех многоклеточных организмов – растений, животных и самого человека [24].

Ф. Макрэ [14] упоминает о том, что введение минимального количества коллоида в состав антибиотиков в 1 000 раз повышает эффективность этих препаратов и снижает вероятность врачебных ошибок при подобной терапии.

Американский ученый, биоинженер Бостонского университета Дж. Коллинз (2013) своим исследованием доказал, что антибактериальный препарат с серебром легко проникает через клеточную мембрану патогенных бактерий. Серебро помогает справиться с ситуацией при резистентности к различным видам антибиотиков [19]. Активность традиционных препаратов из группы антибиотиков значительно возрастает в отношении грамотрицательных бактерий под воздействием коллоидного серебра.

Коллоидное серебро одновременно убивает патогенную микрофлору и saniрует воспалительные очаги, созданные в связи с ее жизнедеятельностью. Это дает отличные результаты при лечении эрозивных гастритов, холецистита, афтозного стоматита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Серебро активно в отношении *Helicobacter pylori*, что позволяет лечить хронические язвенные процессы. Коллоидное серебро – незаменимый продукт для борьбы с инфекционными процессами и их профилактики. Оно применяется для ингаляций, антисептических промываний, компрессов, обеззараживания воды, аппликаций, сохранения пищевых продуктов и др. [13, 16, 21].

В России традиционно 1–2%-ный раствор протеината серебра использовался для местного лечения бактериальных инфекций верхних дыхательных путей, глаз, органов мочеполовой системы [11]. В Советском Союзе протеинат серебра выпускался с 1964 г. в форме 2%-ного раствора под названием Протаргол.

Использование Протаргола в течение десятков лет показало высокую эффективность коллоидного серебра в оториноларингологии и офтальмологии. Однако неудобство заключалось в малом сроке хранения (2 недели) и необходимости изготавливать порошок в специальных аптеках, создающих различные лекарственные формы [2].

В наши дни в связи с развитием антибиотикорезистентности высоким процентом аллергозов, высокой частотой развития нежелательных лекарственных реакций на применение антибиотиков (НЛР) препараты коллоидного серебра переживают второе рождение [4]. Способность воздействовать на вирусы, а также на грибы

и бактерии позволяет использовать эти препараты топически, уничтожая биопленки на слизистых оболочках дыхательных путей.

Протаргол (протеинат серебра) представляет собой серебросодержащее белковое соединение, обладающее антисептическим, противовоспалительным и вяжущим действием. Он активен в отношении грамположительных бактерий, таких как стафилококки (в т. ч. *Staph. aureus*) и стрептококки (в особенности *S. pneumoniae*), *Moraxella catarrhalis*, некоторых групп грамотрицательных бактерий, в частности гонококка, менингококка, гемофильной палочки, синегнойной палочки, а также возбудителей грибковых инфекций [10, 20].

Рациональным является использование коллоида серебра, растворенного в дистиллированной воде: вода является нейтральным продуктом, что позволяет живой клетке организма оставаться полноценной и выполнять свои функции

Сегодня Протаргол выпускается в новой форме, позволяющей приготовить раствор в домашних условиях. В упаковку препарата входит флакон с очищенной водой и «серебряная» таблетка, которая имеет длительный срок хранения в сухом виде. При растворении таблетки в воде образуется коллоидный раствор, содержащий свободные ионы серебра.

Протаргол обладает бактериостатическим и бактерицидным действием (в зависимости от концентрации), что подтверждается данными микробиологического исследования, проведенного на базе НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи [11]. По данным исследователей, 2%-ный раствор протеината серебра (таблетки для приготовления раствора 200 мг) оказывает бактерицидное действие на *St. aureus*, *S. haemolyticus*, *S. epidermidis*, *S. cohnii*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *M. catarrhalis*, *Ps. aeruginosa*, *Neisseria subflava* при количественном содержании указанных возбудителей 10³, 10⁴, 10⁵, 10⁶, 10⁷ КОЕ/мл. Получены показатели минимальной ингибирующей (бактериостатической) концентрации и минимальной бактерицидной концентрации для всех вышеназванных возбудителей.

Свободные активные ионы серебра проходят сквозь бактериальную стенку и реализуют цитотоксический эффект. Бактериостатическое действие малых концентраций осуществляется за счет разрушения ДНК клетки-патогена, в результате чего нарушается обмен веществ, прекращаются все активные жизненные процессы, в первую очередь размножение, а при создании в очаге воспаления постоянно высокой концентрации ионов серебра (2%) бактерии погибают (бактерицидный эффект).

А.И. Крюков и соавт. в 2004 г. [8] провели сравнительное изучение активности местных антисептиков Протаргола, Мирамистина, Хлоргексидина и фотодинамической терапии в отношении полирезистентного штамма *Candida tropicalis*, выделенного от больного ребенка с

грибковым аденоидитом. Была оценена способность антисептиков к инактивации взвеси бластоспор штамма гриба *Candida tropicalis* (5×10^7 КОЕ/мл) после предварительной инкубации с раствором метиленового синего в концентрации 5 мкмоль/л. Авторами была установлена минимальная подавляющая концентрация антисептиков, в частности протаргола – 0,1%.

Доказано вируцидное действие коллоидного раствора серебра в различных концентрациях на культуры клеток, отмечено угнетение репродукции вирусов, вызывающих инфекционный ринотрахеит и вирусную диарею, в концентрации 0,25–0,5% [6].

Авторы рекомендуют в стадии серозной экссудации использовать местные вяжущие средства, содержащие протеинат серебра. Многолетний успешный опыт применения Протаргола при ринофарингитах и риносинуситах позволяет рекомендовать его для воздействия на этиологический фактор инфекционно-воспалительного процесса и подавления жизнедеятельности возбудителей инфекции.

Оказывая бактериостатическое и бактерицидное действие на штаммы *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Moraxella spp.* и др. [5], Протаргол не нарушает эубиоз биотопы микрофлоры слизистых оболочек полости рта и верхних дыхательных путей. Установлено, что патогенная микрофлора более чувствительна к ионам серебра, чем непатогенная, что позволяет протеинату серебра воздействовать избирательно [8, 22].

Доказано местное защитное и противовоспалительное действие коллоидного раствора серебра за счет осаждения белков серебром, что формирует на поверхности поврежденной слизистой оболочки защитную альбуминатную пленку. Пленка уменьшает проницаемость слизистой оболочки для бактерий и обеспечивает нормальное функциональное состояние клеток, способствуя быстрой репарации тканей. Местное противовоспалительное и противоотечное действие связано с уменьшением просвета и проницаемости капилляров слизистой оболочки. Продемонстрированы признаки снижения интенсивности воспалительного процесса уже после первого применения Протаргола [11, 17].

Исследования позволяют оптимистично оценивать перспективы лечения патологии ЛОР-органов, особенно в связи с тем, что вирусная инфекция в структуре острых воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей (ВДП) составляет до 90% [10].

Системная антибактериальная терапия [3] рекомендуется только для лечения бактериального острого риносинусита (ОРС), основными возбудителями которого, по данным российских исследований, являются *S. pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, в единичных случаях – *M. catarrhalis*.

При остром тонзиллофарингите единственным показанием для назначения системной антибактериальной терапии является инфицирование бета-гемолитическим стрептококком группы А (БГСА). Все остальные вирусы, как и бактерии, необходимо лечить топическими препаратами [7].

Таким образом, использование протеината серебра, с учетом его противовирусной, противогрибковой и противовоспалительной активности, оптимально при лечении заболеваний ВДП.

Протаргол успешно используется не только при острой патологии ВДП, но также при хронических ринитах, риносинуситах, гипертрофии аденоидов, хроническом фарингите и наружном отите [4]. Противопоказанием к его применению является индивидуальная непереносимость.

Таким образом, использование коллоидного серебра в оториноларингологии в качестве топического препарата для лечения острой и хронической патологии ВДП и уха перспективно, поскольку позволяет эффективно воздействовать на патогенные биопленки и достигать эубиоза слизистых без развития побочных эффектов.



ЛИТЕРАТУРА

1. Бабенко Г.А. О применении микроэлемента серебра в медицине. Микроэлементы в медицине. Киев, 1977. Вып. 7: 3-8.
2. Безлепко А.В., Гуц И.А. Инструкция по медицинскому применению ионного и коллоидного серебра, 2004.
3. Дайхес Н.А. и др. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов: методические рекомендации. М.; СПб., 2014. 39 с.
4. Еремеева К.В., Петрова Е.И., Свистушкин В.М. Протеинат серебра в ЛОР-практике: новое – это хорошо забытое старое? *PMЖ*, 2015, 23: 1381-1385.
5. Зверева Н.Н. Инфекционно-воспалительные заболевания носоглотки и придаточных пазух носа при ОРЗ. *PMЖ*, 2014, 22(25): 1854-1857.
6. Каннер Е.В., Усенко Д.В., Максимов М.Л., Горелова Е.А. Современные подходы к терапии острого ринофарингита у детей. *PMЖ*, 2014, 21: 1541-1543.
7. Карнеева О.В., Дайхес Н.А., Поляков Д.П. Протоколы диагностики и лечения острых тонзиллофарингитов. *PMЖ*, 2015, 6: 307-311.
8. Крюков А.И., Жуховицкий В.Г. Гнойно-воспалительные заболевания уха, горла, носа и верхних дыхательных путей: актуальность проблемы и пути решения. *Вестник оториноларингологии*, 2004, 1: 3-13.
9. Серебра протеинат (Silver proteinate). Энциклопедия лекарств. Регистр лекарственных средств России. М., 2004.
10. Савватеева Д.М. Место антисептических препаратов в лечении пациентов с острыми инфекционными заболеваниями верхних дыхательных путей. *PMЖ*, 2015, 6: 336-338.
11. Ушкалова Е.А. Значение лекарственных форм для рациональной антибиотикотерапии. *Врач*, 2007, 3: 63-66.
12. Bechhold H. Colloids in biology and medicine, translated by J.G.M. Bullow. D. Nostrand Company: New York, 1919, p. 367.
13. Becker RO. Effects of Electrically Generated Silver Ions on Human Cells and Wound Healing. *Electro and Magnetobiology*, 2000, 19(1): 1-19.
14. EPA, Integrated Risk Information System, Silver (CASRN 7440-22-4). 1996.
15. Eichorn G et al. Interaction of Metal Ions and Biological Systems, with special reference to Silver and Gold, Proceedings of the first International Conference on Gold and Silver in Medicine, pg 3-22, The Gold and Silver Institutes, Suite 101, 1026 16th St., N.W., Washington, D.C. 2003.
16. FDA Center for Drug Evaluation and Research, Pharmacy Compounding Advisory Committee materials, May 7, 1999.
17. Federal Register Vol. 61, No. 200 Tuesday, October 15, 1996 Proposed Rules 53685, 21 CFR Part 310 [Docket No. 96N-0144] Over-the-Counter Drug Products Containing Colloidal Silver ingredients or Silver Salts.
18. Gibbs RJ. Silver Colloids – Do they Work? ISBN: 0967699207, 1999.
19. Moronez-Ramirez JR, Winkler JA, Spina CS, Collins JJ. Silver Enhances Antibiotic Activity Against Gram-Negative Bacteria. *Science Translational Medicine*, 2013: 190RA81.
20. Searle AB., Constable & Company LTD. The Use of Colloids in Health and Disease. London, 1919.
21. Spardo JA. Silver Anode Inhibition of Bacteria, Proceedings of the First International Conference on Gold and Silver in Medicine, pg 245-260, The Gold and Silver Institutes, Suite 101, 1026 16th St., N.W., Washington, D.C. 2003.
22. Svoboda RE. Ayurveda Life, Health and Longevity, Penguin Books, 1992.
23. Thurman RB and Gerba CP. The molecular mechanisms of copper and silver ion disinfection of bacteria and viruses. *CRC Critical Reviews in Environmental Control*, 1989, 18(4): 295, 299, 301, 302.
24. Uljanov JP. Three characteristics of silver, 2003.
25. Williams RL, Doherty PJ, Vince DG, Grashoff GJ, Williams DF. The Biocompatibility of Silver. *Critical Reviews in Biocompatibility*, 1989, 5: 221.

Е.П. МЕРКУЛОВА¹, д.м.н., профессор, С.Н. КОЛЕСНИКОВА²¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск² Гомельская областная клиническая больница, Республика Беларусь

ХРОНИЧЕСКАЯ НАЗАЛЬНАЯ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬ

(СОВРЕМЕННЫЕ КЛАССИФИКАЦИИ, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА)

Назальная гиперреактивность (НГ) – это клинический феномен, проявляющийся повышенной индивидуальной чувствительностью слизистой полости носа к факторам, которые не вызывают симптомов у здоровых людей.

Понятие назальной гиперреактивности принято в мировой литературе и включает в себя повышенную реактивность слизистой оболочки носа, вызванную различными физическими, химическими или фармакологическими раздражителями [1, 2]. У 86% детей с бронхиальной астмой выявляется назальная гиперреактивность.

Ключевые слова: назальная гиперреактивность, классификация, симптоматика, диагностика, лечение.

E.P. MERKULOVA¹, MD, Prof., S.N. KOLESNIKOVA²¹ Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk² Gomel' Regional Clinical Hospital, Belarus

CHRONIC NASAL HYPER-REACTIVITY (CURRENT CLASSIFICATIONS, CLINICAL PATTERN, DIAGNOSIS)

Nasal hyper-reactivity (NG) is a clinical phenomenon manifested by increased individual sensitivity of the nasal mucosa to factors that do not cause symptoms in healthy people.

The concept of nasal hyperreactivity is accepted in the world literature and implies increased reactivity of the nasal mucosa caused by various physical, chemical or pharmacological stimuli [1, 2]. Nasal hyper-reactivity is found in 86% of children with bronchial asthma.

Keywords: nasal hyper-reactivity, classification, symptoms, diagnosis, treatment.

В Европе данные о распространенности аллергического ринита колеблются от 5 до 27%. Считают, что гиперреактивные формы ринита неаллергического генеза отмечаются у 15% населения [3].

Генез НГ: вирусы, бактерии, грибы, простейшие; химические или физические факторы; эндокринные нарушения, беременность, прием гормональных средств, в том числе противозачаточных; загрязнение окружающей среды; вторичный ринит в результате аденоидов, гипертрофии нижних носовых раковин, полипов, опухоли полости носа или носоглотки.

Классификация НГ представлена в таблице 1.

Для обозначения понятия НГ в разных странах мира используют самые разнообразные термины. Понятие «ринит» подразумевает воспаление, термин «ринопатия» является более широким и включает в себя аутоиммунные нарушения и опухолевые процессы.

В англоязычной литературе принят термин «NINA»: Не Инфекционный, Не Аллергический ринит. В немецкоговорящих странах более распространен термин «вазомоторный ринит», который включает в себя вазкулярный компонент в патогенезе заболевания, а также вазомоторный компонент при аллергической реакции.

Основные механизмы развития НГ:

■ специфическая гиперреактивность слизистой оболочки полости носа – аллергическое воспаление [4; 5];

■ неспецифическая гиперреактивность слизистой оболочки полости носа:

- *воздействие вирусов;*
- *анатомические особенности* (гребень перегородки носа с контактом нижней носовой раковины) [6], такой генез заболевания нередко встречается у подростков;
- *повышение активности тучных клеток при нарушении осмолярности* (например, воздействие холодного, сухого воздуха);
- *влияние нестероидных противовоспалительных средств* – блокада циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, приводящая к избытку продукции лейкотриенов;
- *эндокринные патологии:* гипотиреоз, гиперпаратиреоз, болезнь Аддисона, но лидером среди этой патологии является сахарный диабет;
- *токсическое воздействие:* металлы, растворители, другие химические вещества;
- *побочные действия лекарственных препаратов:* антигипертензивных средств, ацетилсалициловая кислота, противозачаточные средства;
- *постинфекционные причины* – это одна из основных причин у детей дошкольного возраста;
- *ринит с эозинофилией в крови и секрете полости носа* (не аллергический ринит – NAR) [7]. В дальнейшем неаллергический ринит с эозинофилией может пере-

Таблица 1. Классификация назальной гиперреактивности

Группа	Этиологические факторы
Аллергия: <ul style="list-style-type: none"> • Сезонная • Круглогодичная • Пищевая • Профессиональная 	Пыльца деревьев, злаковых, сорных трав, домашняя пыль, дерматофагоидные клещи, эпидермис животных, пищевые аллергены (белки коровьего молока и куриных яиц, рыба, соя, фрукты и овощи красной и оранжевой окраски), грибковые аллергены
Побочные действия лекарств: <ul style="list-style-type: none"> • Тип А: истинная аллергия • Тип В: псевдоаллергия 	Любой аллерген-гаптен медикаментозной природы Ацетилсалициловая кислота Гипотензивные препараты Пищевые добавки (глутамат)
Нервно-рефлекторная: <ul style="list-style-type: none"> • Холинергическая • Пептидергическая • Адренергическая 	Острые пищевые приправы Поллютанты (диоксида серы, озон, формальдегид, хром, никель), пестициды «Насморк лыжника» «Насморк атлета» «Насморк пожилого человека»
Ирритативно-токсическая	Передозировка лекарственных средств Поллютанты Беременность Эндокринные заболевания (гипотиреоз, гиперпаратиреоз, сахарный диабет, болезнь Аддисона) Противозачаточные средства
Постинфекционная	После перенесенной вирусной и бактериальной инфекции
Идиопатическая	Этиопатогенетические механизмы неизвестны
Отдельные формы с неясным механизмом	Назальный мастоцитоз, неаллергический ринит с эозинофилией

ходить в полипозный риносинусит, характеризующийся быстрым прогрессирующим ростом полипов и частыми рецидивами после хирургического лечения;

- *идиопатический ринит*, некоторые авторы считают, что причина заболевания, как правило, при отсутствии аллергии трудноустанавливаема, поэтому идиопатический ринит превалирует [7].

Необходимо более подробно остановиться на НГ при эндокринных патологиях. В основе патогенеза НГ при эндокринных заболеваниях лежат общие и местные нарушения деятельности вегетативной нервной системы, поскольку они протекают с сегментарными (периферическими) нарушениями и проявляются вторичным синдромом прогрессирующей вегетативной недостаточности. В ее основе лежит висцеральная полинейропатия, обусловленная вовлечением в патологический процесс вегетативных нейронов боковых рогов спинного мозга и вегетативных ядер ствола головного мозга, нейронов ганглиев симпатической цепочки и периферических ганглиев, расположенных вблизи рабочих органов, а также поражение их аксонов, в том числе и блуждающего нерва. По существу, речь идет о соматоневротическом состоянии, при котором основу сегментарных вегетативных нарушений составляют процессы раздражения и/или выпадения

периферических вегетативных нейронов. Преобладают парасимпатические реакции, что проявляется увеличением кровотока в капиллярах, отеком их, набуханием слизистой носа и ближайших к ним пазух. Клинически это проявляется ринореей, закладыванием одной половины носа, чиханием, гиперреактивностью на запахи. Внутри общего синдрома вегетативной дисфункции выделяют более конкретные синдромы. При эндокринных заболеваниях назальная гиперреактивность носит вторичный характер и обусловлена висцеральной нейропатией.

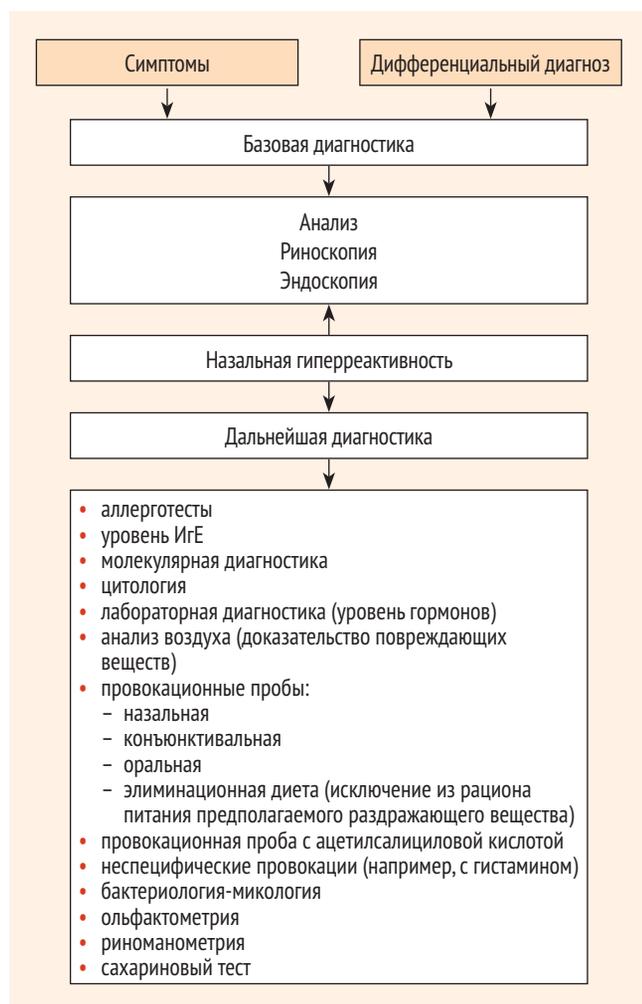
Также отдельно стоит выделить *неиммунные механизмы назальной гиперреактивности*, которые могут быть проявлением дисбаланса вегетативной нервной системы (нейровегетативный ринит, вазомоторный ринит). Известно, что в норме у лиц молодого возраста несколько преобладает тонус симпатической нервной системы, а у лиц пожилого возраста наблюдается физиологическое преобладание парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. В случаях ваготонии у лиц молодого возраста, как правило, возникает нарушение носового дыхания, нередко с гиперсекрецией. У пожилых людей симптом так называемой «висячей капли у носа» является проявлением физиологической ваготонии.

Наконец, неиммунные механизмы назальной гиперреактивности могут быть связаны с понижением гистаминопектической активности плазмы, а также с врожденным дефектом фермента гистаминазы. Имеют значения гистаминолибераторы, влияющие на высвобождение гистамина без участия иммунных комплексов:

- цитрусовые, некоторые медикаменты (резерпин),
- аспириновая триада (астматическая триада, синдром Видаля), помимо ринологических проявлений назальной гиперреактивности, характеризуется тяжелым течением бронхиальной астмы, непереносимостью аспирина и других нестероидных противовоспалительных препаратов.

Клинически эти симптомы могут появиться неодновременно, с разницей от нескольких месяцев до нескольких лет. Повышенная чувствительность к аспирину не является результатом иммунной реакции, что доказано отсутствием специфических антител к аспирину у этих больных. В большинстве случаев диагноз основан на наличии в анамнезе реакции в виде симптомов назальной гиперреактивности после приема салицилатов и нестероидных противовоспалительных средств. Механизм этой реакции обусловлен возможной генетической предрасположенностью, а провоцирующими моментами могут быть синтетические салицилаты в виде пищевого тартразина в напитках, кондитерских и колбасных изделиях, некоторые натуральные продукты (малина, виноград).

У таких аспириновых чувствительных больных активизируется и приобретает определенную направленность метаболизм арахидоновой кислоты, образующейся из мембранных фосфолипидов тучных клеток, базофилов, эозинофилов и макрофагов. Результатом изменений метаболизма арахидоновой кислоты является накопление в тканях лейкотриенов, биологическая активность которых в сотни и тысячи раз превышает активность других медиаторов (простагландинов и гистамина). Лейкотриены вызывают

Рисунок 1. Диагностика назальной гиперреактивности

расширение сосудов, увеличивают сосудистую проницаемость, усиливают секрецию слизи, вызывают гиперергию чувствительных нервных окончаний, хемотаксис эозинофилов (в большей степени), базофилов и нейтрофилов в слизистую оболочку дыхательных путей.

Таким образом, механизмы назальной гиперреактивности очень разнообразны. Поэтому первостепенное значение для решения вопроса о назначении адекватного лечения (как медикаментозного, так и немедикаментозного) имеет дифференциальная диагностика причин назальной гиперреактивности.

Симптоматика: рецидивирующая ринорея слизистого, прозрачного характера, затрудненное дыхание через нос, как правило, внезапно, после причин, которые указывает пациент: изменение температуры, изменение положения тела (чаще на спине), после приема алкоголя и т. д. Головная боль,

заложенность уха, слезотечение, снижение обоняния. Могут отмечаться болевые ощущения, которые сопровождаются гиперсимпатикотонией, повышением температуры.

Диагностика (рис. 1):

- анамнез,
- ЛОР-статус,
- эндоскопия полости носа и носоглотки,
- микробиологическое исследование мазка из полости носа,
- риноманометрия (до- и после использования сосудосуживающих капель),
- исследование обоняния;
- провокационные тесты, единой методологии проверки реакции слизистой оболочки на различные стимулы не существует, используют: метахолин, гистамин, аденозин-5 монофосфат, холодный воздух, дистиллированную воду [8];
- рентгенологическое исследование околоносовых пазух носа (рис. 2).

В отдельных случаях необходимо дополнительно:

- ультразвуковое исследование;
- цитологическое исследование;
- биопсия (при наличии гранулем или опухоли);
- междисциплинарный консилиум (эндокринолог, пульмонолог).

Дифференциальная диагностика (рис. 3):

- инородное тело полости носа;
- атрезия хоан;
- полипозный риносинусит;
- спонтанное дренирование кисты верхнечелюстной пазухи;
- риноликворея;
- хронический синусит; гипертрофический ринит;
- опухоль полости носа;
- специфические заболевания: сифилис, туберкулез, риносклерома, лепра.
- гранулематоз Вегенера;
- опухоль носоглотки;
- назальный цикл.

Рисунок 2. Данные КТ полости носа и околоносовых пазух с визуализацией увеличенных в размере нижних носовых раковин, уменьшающих просвет полости носа

При постановке диагноза необходимо учитывать физиологический феномен, характеризующийся периодическим изменением резистентности слизистой оболочки поочередно правой и левой половины полости носа по отношению к потоку воздуха. Данное явление было впервые отмечено немецким врачом Рихардом Кайзером в 1895 г. Назальный цикл является необходимым условием хорошей работы мукоцилиарного эпителия и обеспечивается посменной работой венозных сплетений под воздействием вегетативной нервной системы. Благодаря чередованию фаз вазоконстрикции и вазодилатации регулируется объем вдыхаемого и выдыхаемого воздуха. Длительность одного периода колебаний у взрос-

лых изменяется от 50 минут до 7,3 часа, у детей – от 15 минут до 3,5 часа.

ВРАЧЕБНАЯ ТАКТИКА

Консервативная терапия:

- элиминация раздражающего фактора (сигаретного дыма, алкоголя, отмена или замена лекарственного препарата, защитные мероприятия верхних дыхательных путей);
- лечение основного заболевания;
- дыхательная гимнастика;
- физкультура, закаливание;
- аэроионотерапия.

Еще в древности люди замечали, что после дождя улучшается дыхание через нос. В античной Греции в IV в. до н. э. Гиппократ создавал специальные аэрации. Американский ученый Бенджамин Франклин в начале XVIII в. использовал в лечебных целях статическое электричество. Чижевский А.Л. доказал, что отрицательные аэроионы в основном представлены кислородом, а положительные – углекислым газом. Аэроионотерапия способствует улучшению носового дыхания;

- увлажнение слизистой оболочки растворами поваренной соли (физиологическим раствором), что особенно важно в условиях современного экологического стресса. Физиораствор рекомендуется пациентам любого возраста в качестве ухода за полостью носа и при наличии проблем с затрудненным дыханием через нос и ринореей. Предназначен для увлажнения и очищения слизистой оболочки носа при сухости и раздражении во

время простудных заболеваний, неблагоприятных условиях окружающей среды, а также для ежедневной гигиены полости носа: способствует поддержанию нормального физиологического состояния слизистой оболочки носа, разжижению слизи и облегчает ее удаление из носа, усиливает резистентность слизистой оболочки носа к болезнетворным бактериям и вирусам. Физиологический раствор помогает улучшить работу мукоцилиарного эпителия. При аллергическом рините способствует удалению аллергенов со слизистой оболочки носа. Использование препарата целесообразно у детей, страдающих вторичной гиперреактивностью слизистой оболочки на фоне гипертрофии аденоидов, аденоидита, при постинфекционном синдроме;

Механизмы назальной гиперреактивности очень разнообразны. Поэтому первостепенное значение для решения вопроса о назначении адекватного лечения (как медикаментозного, так и немедикаментозного) имеет дифференциальная диагностика причин назальной гиперреактивности

- сосудосуживающие капли в нос при выраженном отеке слизистой оболочки и назальной обструкции (из-за опасности привыкания не более 6–10 дней);
- лекарственные препараты, образующие пленку на слизистой оболочке полости носа. Протеинат серебра помогает защитить мукоцилиарный эпителий, а также обладает антисептическим действием [9]. В педиатрической

Рисунок 3. Дифференциальная диагностика гиперреактивных ринитов

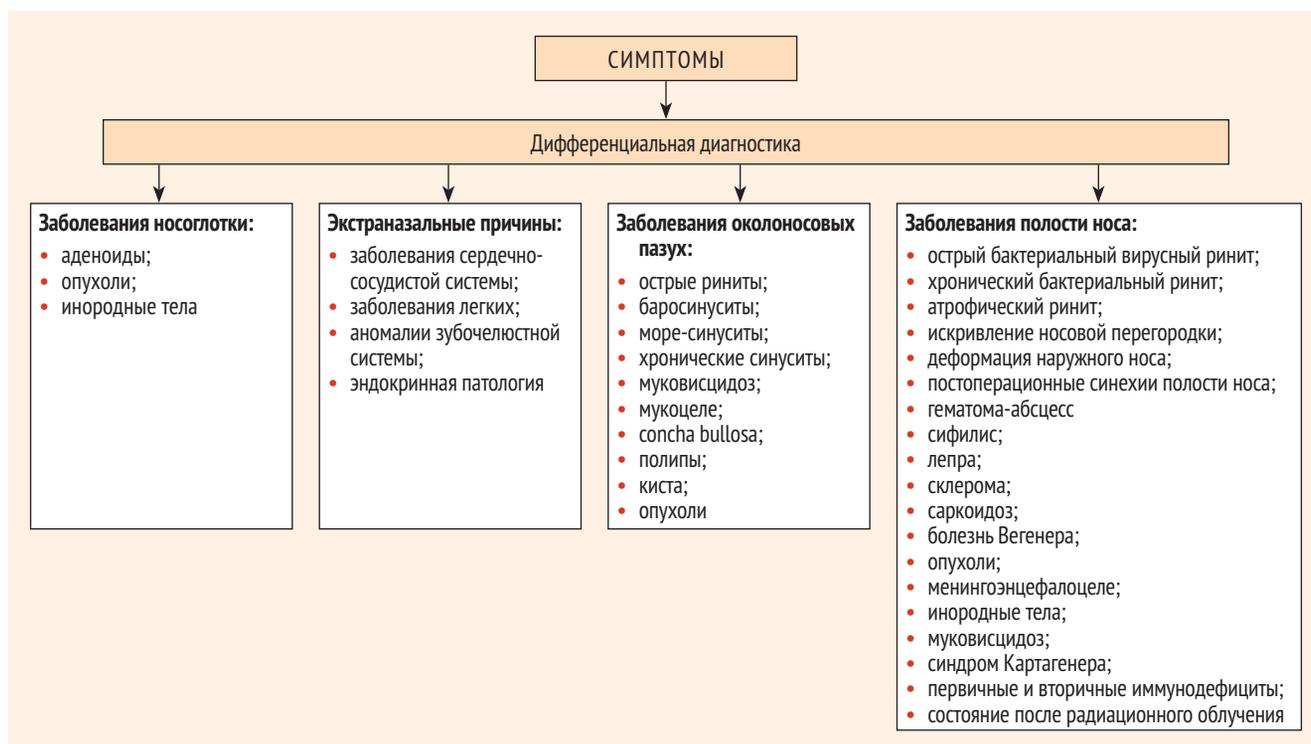


Таблица 2. Лечение различных форм ринитов

Ринит	Аллергический	Нервно-рефлекторный	Ирритативно-токсический	Эндокринный	Пост-инфекционный	Идиопатический
Режим	++	+++	+	+++		
Динатриум-хромогликат – группа	++					+
Системные стероиды	+					
Местные стероиды	+++	++	++	+	++	++
Системные антигистамины	+++	+				+
Местные антигистамины	++					+
Ипратропия бромид	+	+				+
Гипосенсибилизация	++					
Дезактивация		+				
Хирургия	+	+	+			+
Лечение основного заболевания				++		

Примечание: +++ – очень часто, ++ – часто, + – нечасто.

практике рекомендуем при отсутствии показаний к назначению антибактериальной терапии при постинфекционной гиперреактивности слизистой оболочки полости носа. Немаловажен длительный врачебный опыт использования протаргола в оториноларингологической практике с отсутствием побочных эффектов, поэтому препарат рекомендуем для детей и взрослых. Выпускается в форме капель и спрея. Самостоятельно готовится взрослым смешиванием таблетки с растворителем, и через 15 мин препарат готов к использованию.

В таблице 2 представлена схема терапевтических мероприятий при наиболее распространенных формах назальной гиперреактивности.

Хирургическое лечение:

Цель – нормализация нарушенных анатомических соотношений и улучшение вентиляции и дыхания через нос:

- септопластика;
- аденотомия;
- лечение заболеваний околоносовых пазух и глотки;
- использование щадящих методик, не нарушающих слизистой оболочки нижних носовых раковин (вазотомия, ультразвуковая или лазерная деструкция нижней носовой раковины). Целью данных методик является уменьшение объема раковины за счет замещения кавернозной ткани соединительной. На нижних носовых раковинах возможно проведение амбулаторных операций (иметь в виду риск кровотечения!);
- другие операции в полости носа и околоносовых пазухах стационарно.

Прогноз

При установлении причины и ее устранении – благоприятный. В противном случае – персистирующий и рецидивирующий характер течения заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Каждый век рождает свои проблемы, в том числе и в медицине. В последние годы все чаще и чаще произносятся слова «риносинусит» и «гиперреактивность». По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, именно эти заболевания займут важное место в общей структуре заболеваемости в XXI в. Установление причины назальной гиперреактивности порой сложный и кропотливый процесс, в котором участвует пациент и врачи разных специальностей, так как от этого зависит выбор адекватной тактики лечения.



ЛИТЕРАТУРА

1. Segboer CL, Holland CT, Reinartz SM, Terreehorst I, Gevorgyan A, Hellings PW et al. Nasal hyper-reactivity is a common feature in both allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy*, 2013, 68(11): 1427-34.
2. Wang ZY, Jiang MJ, Zhang Y, Cheng Y, Pang XI, Xie YQ et al. Classification of non-allergic rhinitis based on inflammatory characteristics. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 15(10): 17523-9.
3. Zenner H. Encyclopedia of Molecular Mechanisms of Disease. Berlin: Springer Verlag, 2009, pp 1432-1433.
4. Лопатин А.С. Ринит. М.: Литтера, 2010, 417 с.
5. Garrelds IM, de Graaf-in't Veld C, Gerth van Wijk R, Zijlstra FJ. Nasal hyperreactivity and inflammation in allergic rhinitis. *Mediators Inflamm*, 1996, 5(2): 79-94.
6. Shusterman D, Murphy MA. Nasal hyperreactivity in allergic and non-allergic rhinitis: a potential risk factor for non-specific building-related illness. *Indoor Air*, 2007, 4: 328-33.
7. Shusterman D. Nonallergic Rhinitis: Environmental Determinants. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2016, 36(2): 379-99.
8. Lluch-Bernal M, Dordal MT, Antón E, Campo P, Colás C, Dávila I, et al. Nasal hyperreactivity: Nonspecific Nasal Provocation Tests. Review by the Rhinconjunctivitis Committee of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2015, 25(6): 396-407.
9. Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Шаграманян Г.Б., Рябинин В.А. Роль местной терапии в лечении больных с острым риносинуситом в амбулаторных условиях. *РМЖ*, 2016, 21: 1407-1710.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СРЕДНЕГО УХА У ДЕТЕЙ

В данной статье представлены данные по частоте распространения, клинике, диагностике и лечению детей с воспалительной патологией полости среднего уха.

Ранняя диагностика патологии и своевременно назначенная терапия обуславливают предотвращение развития осложнений и хронизации процесса.

Ключевые слова: *средний отит, острый средний отит, экссудативный средний отит, бактериальная микрофлора, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, симптоматическая терапия.*

E.P. KARPOVA, MD, Prof., K.Y. BURLAKOVA

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

INFLAMMATORY DISEASES OF THE MIDDLE EAR IN CHILDREN

This article provides the data on frequency, clinical manifestations, diagnostics and therapy of children with the inflammatory pathology of the middle ear cavity.

The early diagnosis of the pathology and timely indicated therapy precondition prevention of development of complications and the process becoming chronic.

Keywords: *middle ear, acute otitis media, exudative otitis media, bacterial microflora, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, symptomatic therapy.*

Наиболее часто в клинической практике педиатру приходится сталкиваться с заболеваниями дыхательных путей и уха. Воспалительные заболевания среднего уха можно отнести к частому осложнению острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в детском возрасте. При ОРВИ у детей до 5 лет острый средний отит (ОСО) регистрируется у 18–20% детей [1]. По данным М.Р. Богомилского и В.С. Минасяна (2007), 44% детей переносят хотя бы 1 эпизод ОСО на первом году жизни, а 7–8% – 3 эпизода и более. При этом следует отметить, что по числу осложнений ОСО занимает 2-е место среди ЛОР-патологии, у 30% детей он приобретает затяжное течение и склонность к рецидивам. Выделяют «затянувшийся острый средний отит», когда наличие симптомов воспаления среднего уха определяется в течение 3–12 месяцев после одного или двух курсов антибактериальной терапии, и «рецидивирующий острый средний отит», характеризующийся наличием трех или более отдельных эпизодов острого среднего отита в течение 6 месяцев или 4 и более эпизодов за 12 месяцев.

У детей с ОСО в возрасте до 2 лет более выражены симптомы общей интоксикации. А наличие местных симптомов может наблюдаться только в течение суток или не отмечаться совсем. Поэтому педиатру необходимо обращать на это внимание.

Боль в ухе и гиперемия барабанной перепонки не всегда свидетельствуют о течении отита, а могут быть у детей после длительного плача или кашля, при фурункулах слухового прохода или в результате неправильно проводимых гигиенических процедур слухового прохода, также возможна иррадиация болей при прорезывании зубов, фарингите, невралгии. Надо помнить, что метод надавливания на козелок дает немало ложноположитель-

ных реакций. Использование врачами-педиатрами отоскопии обеспечило бы своевременную диагностику и лечение воспалительного процесса в среднем ухе, а также предотвратило развитие возможных осложнений.

У детей с ОСО в возрасте до 2 лет более выражены симптомы общей интоксикации. А наличие местных симптомов может наблюдаться только в течение суток или не отмечаться совсем. Поэтому педиатру необходимо обращать на это внимание

Анатомо-физиологические особенности строения среднего уха в детском возрасте являются одним из основных факторов высокой частоты встречаемости воспалительных заболеваний среднего уха, в том числе как осложнения на фоне течения ОРВИ у детей. В первую очередь это строение евстахиевой трубы, которая является основным проводником инфекции в барабанную полость, особенно в раннем детском возрасте. У детей она короче, шире, расположена более горизонтально, чем у взрослых. Также наличие в полостях среднего уха миксоидной ткани и расположение глоточного отверстия на уровне твердого неба способствуют попаданию слизистого секрета из полости носа и носоглотки в полость среднего уха, а в младенческом возрасте и пищевых масс при срыгивании. При воспалительном процессе нарушается функция мерцательного эпителия, который выстилает слуховую трубу, что способствует замедлению эвакуации слизи, а гипертрофия аденоидных вегетаций, блокирующих устья слуховых труб, приводит к развитию застоя секрета в полости среднего уха.

Катаральная форма ОСО протекает легко, без существенного нарушения общего состояния, с типичной отоскопической картиной и незначительным снижением слуховой функции. Восстановление функции слуховой трубы ведет к скорейшему излечению. Нерациональное и неадекватное лечение этого состояния может способствовать хронизации процесса и развитию экссудативного среднего отита (ЭСО).

В настоящее время мнение ученых разделилось – одни говорят, что ЭСО как самостоятельная нозологическая форма не существует – это стертое течение ОСО [2]. Другие считают ЭСО самостоятельным заболеванием, для которого характерно своеобразное клиническое течение. ЭСО является полиэтиологическим заболеванием, обусловленным сочетанием нескольких факторов. В настоящий момент существует несколько теорий формирования ЭСО: 1) «*hydrops ex vacuo*», то есть состояние, при котором в полости среднего уха вследствие дисфункции слуховой трубы развивается отрицательное давление, что в дальнейшем способствует увеличению проницаемости стенок сосудистого русла; 2) «воспалительная теория», основанная на взаимосвязи процесса образования экссудата в среднем ухе с соответствующими изменениями его слизистой оболочки, при этом в экссудате обнаруживаются характерные для воспаления компоненты; 3) «секреторная теория», согласно которой ведущая роль в патологическом процессе принадлежит гиперплазии бокаловидных клеток и слизистых желез. Однако общепринятым остается мнение, что основной причиной возникновения воспалительных изменений полости среднего уха является тубарная дисфункция, а именно нарушение дренажной и вентиляционной функции слуховой трубы, что зачастую встречается при ОРВИ, гриппе, различных воспалительных процессах в носу, носоглотке, околоносовых пазухах.

Надо помнить, что метод надавливания на козелок дает немало ложноположительных реакций. Использование врачами-педиатрами отоскопии обеспечило бы своевременную диагностику и лечение воспалительного процесса в среднем ухе, а также предотвратило бы развитие возможных осложнений

У детей одним из источников инфекции являются очаги хронического воспаления лимфоидной ткани носоглотки, где в ткани глоточной миндалины часто обнаруживают потенциальных возбудителей отита [4]. Аденоидит рассматривают как очаг хронической инфекции с персистирующей микрофлорой, для которой характерно существование в виде биопленок [6]. Нарушение вентиляции барабанной полости приводит к тому, что содержащийся в ней воздух всасывается слизистой оболочкой, а пополнение его затруднено в связи с нарушением проходимости слуховой трубы. В результате давление в барабанной полости снижается, в ней появляется выпот, создаются благоприятные условия для развития инфекции. При нарушении защитной функции слуховой трубы инфекция

через ее просвет может проникнуть в барабанную полость – развивается острый гнойный средний отит. Реже инфекция попадает в среднее ухо через поврежденную барабанную перепонку при ее травме или через рану сосцевидного отростка – в этом случае развивается травматический средний отит.

Основными возбудителями острой воспалительной патологии среднего уха, согласно исследованиям содержимого барабанной полости, полученного при тимпанопункции, являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*

Гематогенный путь проникновения инфекции в среднее ухо возможен при таких инфекционных заболеваниях, как грипп, корь, скарлатина, тиф, туберкулез и др.

В крайне редких случаях средний отит развивается при распространении инфекции из полости черепа или лабиринта, этот путь обозначается как ретроградный.

Основными возбудителями острой воспалительной патологии среднего уха, согласно исследованиям содержимого барабанной полости, полученного при тимпанопункции, являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, реже – *Moraxella catarrhalis*, менее в 10% случаев встречается *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* или ассоциация микроорганизмов, а у детей младшей возрастной группы значимыми патогенами считаются грамотрицательные палочки семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*), также дискутируется роль *Alloiococcus otitidis*, часто встречающегося у детей как при остром среднем отите, так и при экссудативном среднем отите. Бактерия *Alloiococcus otitidis* впервые была обнаружена у пациентов со средним отитом в 1989 г. [11, 12] и, как установлено, ассоциирована с развитием среднего отита с выпотом (ОМЕ) в 10–41% случаев [13]. 93% детей к 7 годам хотя бы один раз переносят отит [19]. У большинства детей формируется тенденция к его повторному проявлению. У больных с рецидивирующим острым средним отитом (РОСО) в 40–60% случаев не выявляется роста патогенных бактерий при выделении чистых культур. Возможно, это связано с тем, что для патогенных бактерий, участвующих в формировании экссудата в полостях среднего уха, характерно внутриклеточное персистирование или существование в составе биопленок [6]. Таким образом, в настоящее время роль бактериальной флоры активно дискутируется в формировании хронических форм заболевания, в частности экссудативного среднего отита, основной причиной развития которого является перенесенный в прошлом один (или более) эпизод острого среднего отита, не завершившийся выздоровлением [7]. На долю вирусов приходится около 6% всех случаев острого среднего отита.

Именно сочетание перечисленных инфекционных агентов и вирусно-бактериальные ассоциации являются одним из ключевых факторов в формировании дальнейшего хронического инфекционного процесса, а также осложненного и рецидивирующего течения заболевания [8, 9].

Благодаря развитию молекулярно-генетических методов диагностики были описаны новые, неизвестные ранее возбудители инфекций респираторного тракта. Важным этапом развития молекулярно-генетических технологий стала возможность маркерной идентификации возбудителя с помощью метагеномного секвенирования.

В последние годы представлены научные исследования, посвященные изучению микробиоты дыхательных путей ребенка с момента его рождения. Так, крупное голландское исследование [17] ($n = 1\,079$, возраст 0–14 месяцев) выявило, что в первые 14 месяцев жизни происходит активный процесс вариабельной колонизации респираторного тракта ребенка. В ходе исследования микрофлоры рожденных детей была продемонстрирована преимущественная колонизация верхних дыхательных путей *M. catarrhalis*. Данный микроорганизм встречался у 11,8% детей в 1,5-месячном возрасте, а к 6–14 месяцам он колонизировался уже у 30% детей [8].

Результаты исследования Государственного университета Нью-Йорка, где была изучена роль колонизации трех наиболее встречаемых респираторных возбудителей, включая *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis* ($n = 306$), свидетельствовали о том же [10]. В ходе исследования продемонстрированы данные о преимущественном заселении дыхательных путей *M. catarrhalis*. К 12 месяцам 72% детей имели колонию данного возбудителя, 54 и 33% детей имели также колонии *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. Авторами была проведена оценка влияния данной вариабельности возбудителей на встречаемость диагноза «острый средний отит», а также тяжесть течения данного заболевания среди выборки этих детей. По результатам исследования дети, колонизированные бактериями в первые 3 месяца жизни, заболевали ОСО в два раза чаще, чем дети, колонизированные после первых 3 месяцев жизни ($RR = 1,8$, 95% CI = 1,07–2,67). Схожие результаты продемонстрированы и у детей с первичным средним отитом с выпотом ($RR = 2,66$, 95% CI = 1,12–3,45).

Прежде всего терапия должна оказать обезболивающее и противовоспалительное действие, способствовать восстановлению функции слуховой трубы

Доказано, что присутствие *M. catarrhalis* как симбиотического агента (симбионта) является условием для колонизации дыхательных путей другими бактериями и микроорганизмами. В тех случаях, когда в образце находилось более 1 бактерии, в 100% в этом образце присутствовала *M. catarrhalis*. Кроме того, по данным исследований, *M. catarrhalis* ассоциирована с разной структурой комбинированного носительства *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. Колонизации *M. catarrhalis* предшествует заселение *S. aureus* (золотистый стафилококк), тогда как в возрасте 6–8 лет происходит обратный процесс: *Staphylococcus aureus* приходит на место *M. catarrhalis*.

Достижения в области молекулярно-генетических методов важны для быстрой и точной идентификации патогенов и выбора адекватной стратегии терапии, а также для идентификации новых возбудителей инфекционных заболеваний.

Для правильного ведения больного с ОСО и назначения адекватной терапии необходимо учитывать определенную последовательность развития патологического процесса в полости среднего уха. В зависимости от стадии процесса лечение будет различным. Так, ряд препаратов противопоказан для применения при наличии перфорации барабанной перепонки. Именно поэтому врач-педиатр должен владеть методикой отоскопии и назначать соответствующее лечение в случаях, когда консультация отоларинголога не является обязательной.

При осмотре пациента с ОСО важно обращать внимание на отсутствие менингеальных симптомов; отсутствие асимметрии лица, характерной для поражения тройничного нерва; отсутствие нистагма, головокружения, характерного для распространения воспалительного процесса на внутреннее ухо

Течение ОСО принято разделять на 5 стадий [5, 14].

Стадия острого евстахеита (тубоотита) характеризуется появлением шума в ухе, ощущением заложенности, аутофонией. Эта стадия обусловлена нарушением функции слуховой трубы, что и вызывает дальнейшее развитие патологического процесса. Тубарная дисфункция приводит к снижению давления в полостях среднего уха. При отоскопии наблюдается втяжение барабанной перепонки, укорочение светового конуса. Барабанная полость заполняется серозным экссудатом – развивается асептическое воспаление, заболевание переходит во вторую стадию.

Стадия катарального воспаления характеризуется появлением жалоб на заложенность, боль, ощущение шума в ухе, у детей первого года жизни отмечается выраженное беспокойство, отказ от еды, нарушение сна, также отмечается повышение температуры тела до субфебрильных цифр. Боль в этой стадии носит интенсивный характер вследствие сдавливания болевых рецепторов экссудатом и выраженного отека слизистой оболочки. Эта стадия обусловлена асептическим воспалением слизистой оболочки среднего уха с образованием серозного экссудата. При отоскопии выявляется инъекция сосудов, гиперемия, втянутость барабанной перепонки.

Доперфоративная стадия гнойного воспаления характеризуется нарастанием симптомов интоксикации, повышением температуры до фебрильных цифр, слабостью, апатичностью, выраженным снижением слуха, усилением боли с характерной иррадиацией по ветвям тройничного нерва. Эта стадия обусловлена тубогенным инфицированием среднего уха, что в дальнейшем приводит к нагноению экссудата. При отоскопии выявляется гиперемия, инфильтрация и выбухание барабанной перепонки.

Перфоративная стадия гнойного воспаления характеризуется уменьшением болевых ощущений, постепенным снижением температуры тела, купированием симптомов интоксикации, но сохранением нарушений слуха. Эта стадия обусловлена протеолитической активностью и давлением на барабанную перепонку гнойного экссудата, что приводит к ее истончению и перфорации.

Стадия разрешения – перфорация закрывается рубцом. При отоскопии наблюдается мутная, серая барабанная перепонка, рубец в области перфорации. Постепенно происходит восстановление слуха.

В качестве местной анальгезирующей терапии при ОСО часто используют ушные капли, содержащие лидокаин. Входящий в состав капель гидрохлорид лидокаина вызывает быстрое анальгезирующее действие, а феназон – уменьшение воспаления и отека

Существует риск развития отогенных осложнений при течении острого среднего отита, именно поэтому важна ранняя диагностика и своевременно назначенное рациональное лечение. При осмотре пациента с ОСО важно обращать внимание на отсутствие менингеальных симптомов; отсутствие асимметрии лица, характерной для поражения тройничного нерва; отсутствие нистагма, головокружения, характерного для распространения воспалительного процесса на внутреннее ухо; отсутствие оттопыренности ушной раковины, сглаженности заушной складки, пастозности, гиперемии, болезненности в заушной области.

Последовательное развитие воспалительного процесса в полости среднего уха при ОСО у детей определяет лечение, воздействующее на звенья текущей стадии заболевания. Прежде всего терапия должна оказать обезболивающее и противовоспалительное действие, способствовать *восстановлению функции слуховой трубы*. По показаниям назначают местную обезболивающую терапию или НПВС [14, 15]. Проводят анемизацию слизистой оболочки полости носа и устья слуховой трубы [14, 15]. Для улучшения дренажной функции слуховой трубы, полости среднего уха и улучшения эвакуации вязкого секрета назначают мукоурегирующие препараты.

На доперфоративной стадии рекомендовано назначение местной обезболивающей терапии, анальгезирующих препаратов, местной разгрузочной терапии, противовоспалительной терапии, по показаниям – системной антибиотикотерапии. Проведение системной антибактериальной терапии имеет ряд абсолютных показаний. Отечественные и зарубежные рекомендательные документы указывают на обязательное назначение антибиотиков во всех случаях ОСО у детей младше двух лет, при затянувшемся ОСО (ЗОСО) и рецидивирующем ОСО (РОСО), а также пациентам с иммунодефицитными состояниями. В настоящее время большинство педиатров и оториноларингологов рекомендуют выжидатель-

ную тактику без назначения антибактериальной терапии – применение симптоматической и местной терапии и динамическое наблюдение за состоянием пациента в течение 48–72 ч. Подобная тактика позволяет снизить частоту нерационального применения антибиотиков и предупредить возникновение и распространение антибиотикорезистентности [16–18].

Согласно большинству зарубежных и российских позиционных документов, показаниями к назначению системной антибактериальной терапии при ОСО являются:

- возраст ребенка до 6 месяцев;
- возраст ребенка младше 2 лет и подтвержденный двусторонний ОСО;
- оторрея;
- сильная боль в ухе и температура 39 °С и выше (среднетяжелое и тяжелое течение ОСО);
- врожденные аномалии челюстно-лицевой области (дефекты твердого неба);
- отсутствие положительной динамики в течение 48 ч наблюдения [16–18].

Топические осмотически активные ушные капли назначают в первые сутки заболевания для купирования болевого синдрома. Болевой симптом обусловлен отеком барабанной перепонки и ее напряжением за счет давления накопившегося воспалительного экссудата. В качестве местной анальгезирующей терапии при ОСО часто используют ушные капли, содержащие лидокаин. Входящий в состав капель гидрохлорид лидокаина вызывает быстрое анальгезирующее действие, а феназон – уменьшение воспаления и отека. Одним из таких препаратов, имеющих хорошо доказанный клинический эффект воздействия, является Отипакс.

На доперфоративной стадии рекомендовано назначение местной обезболивающей терапии, анальгезирующих препаратов, местной разгрузочной терапии, противовоспалительной терапии, по показаниям – системной антибиотикотерапии

В состав препарата Отипакс входят феназон (40 мг), лидокаина гидрохлорид (10 мг) и вспомогательные вещества. Обезболивающий компонент (лидокаин) присутствует в немногих препаратах местного применения, но лишь Отипакс возможно применять с самого рождения, другие капли допускается применять с более позднего возраста. Применение этого препарата способствует достижению хорошо выраженного клинического эффекта, в том числе обезболивающего и противовоспалительного. Рекомендован следующий режим дозирования препарата Отипакс: по 3–4 капли в наружный слуховой проход до 2–3 р/сут. Курс лечения до 10 дней. По нашим данным, средняя продолжительность лечения до достижения клинического эффекта составляет 3–5 дней. Препарат характеризуется хорошей переносимостью, побочные эффекты минимальны и редко регистрируются, преимущественно в виде аллергических реакций.

По данным европейских и российских исследований, препарат Отипакс является эффективным и безопасным при лечении ОСО [19].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ребенок, 2 года 4 месяца, заболел остро, появились слабость, вялость, отказ от еды, затруднение носового дыхания, насморк, кашель, субфебрильное повышение температуры тела. Мать ребенка обратилась в детскую поликлинику. При осмотре врач-педиатр диагностировал у ребенка ОРВИ, назначил противовирусную и симптоматическую терапию. На 4-й день лечения при повторном осмотре педиатра состояние ребенка улучшилось: самочувствие удовлетворительное, аппетит сохранен, температура тела нормализовалась, однако затруднение носо-

вого дыхания и насморк сохраняются, рекомендовано продолжать лечение. В этот же день у ребенка отмечается резкое повышение температуры тела до 38,7 °С, выраженное беспокойство, плач. При отоскопии справа – выраженная гиперемия барабанной перепонки, световой рефлекс отсутствует, слева – без изменений. Диагностирован правосторонний острый средний отит, катаральная форма, назначено местное лечение – ушные капли Отипакс по 3 капли в наружный слуховой проход справа 3 раза в день без назначения системной антибактериальной терапии. На 1-е сутки применения препарата отмечали выраженную положительную динамику, а на 7-е сутки – полное выздоровление на основании клинических данных, результатов отоскопии и других инструментальных исследований.



ЛИТЕРАТУРА

1. Богомильский М.Р., Минасян В.С., Самсыгина Г.А. Острый средний отит у новорожденных и грудных детей. М., 2007. 190 с.
2. Rovers MM, Williamson I. Grommets (ventilation tubes) for hearing loss associated with otitis media with effusion in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005.
3. Пальчун В.Т. Оториноларингология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
4. Park K. Otitis media and tonsils – role of adenoidectomy in the treatment of chronic otitis media with effusion. *Adv Otorhinolaryngol*, 2011, 72.
5. Крюков А.И., Туровский А.Б. Принципы лечения острого среднего отита в современных условиях. *РМЖ*, 2005, 4: 226.
6. Saafan ME, Ibrahim WS, Tomoum MO. Role of adenoid biofilm in chronic otitis media with effusion in children. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2013 Sep, 270(9): 2417-25.
7. Kubba H, Pearson JP, Birchall JP. The aetiology of otitis media with effusion. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 2000 Jun, 25(3): 181-94.
8. Van den Bergh MR, Biesbroek G, Rossen JWA, de Steenhuisen P, WAA, Bosch AATM, et al. Associations between Pathogens in the Upper Respiratory Tract of Young Children: Interplay between Viruses and Bacteria. *PLoS ONE*, 2012, 7(10).
9. Карпова Е.П., Тулупов Д.А., Воробьева М.П. Простуда у детей. Как лечить насморк? *Медицинский совет*, 2016, 16: 56-60.
10. Faden H, Duffy L, Wasielewski R, Wolf J, Krystofik D, Tung Y. Relationship between nasopharyngeal colonization and the development of otitis media in children. *Tonawanda/Williamsville Pediatrics. J Infect Dis*, 1997 Jun, 175(6): 1440-5.
11. Dickson R et al. The Role of the Bacterial Microbiome in Lung Disease. *Expert Rev Respir Med*, 2013 Jun, 7(3): 245-257.
12. Khoramrooz SS et al. Characterization of *Alloicoccus otitidis* strains isolated from children with otitis media with effusion by Pulsed-Field Gel Electrophoresis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2012 Nov, 76(11): 1658-60.
13. Bosley GS, Whitney AM, Pruckler JM, Moss CW, Daneshvar M, Sih T, Talkington DF. Characterization of ear fluid isolates of *Alloicoccus otitidis* from patients with recurrent otitis media. *J. Clin. Microbiol.*, 1995, 33: 2876-2880.
14. Этиопатогенетическая терапия острых средних отитов: клинические рекомендации. М., 2014.
15. Карпова Е.П. О роли топической антибактериальной терапии в комплексном лечении острого среднего отита у детей. *Рос. оториноларингология*, 2014, 3.
16. Leibovitz E et al. Current management of pediatric acute otitis media. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.*, 2010, 8(2).
17. McWilliams CJ, Goldman RD. Update on acute otitis media in children younger than 2 years of age. *Canadian Family Physician*, 2011, 57.
18. American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*, 2004.
19. Francois M. Efficacy and safety of phenasone-lidocaine eardrops in infants and children with congestive otitis. *Ann Pediatr*, 1993, 7: 481-484.

Отипакс®

Ушные капли для снятия боли и воспаления при среднем отите, известные во всем мире и включенные в Российские рекомендации по лечению ОСО

Основными принципами лечения ОСО являются¹:

Элиминация возбудителя из очага воспаления

Системный антибиотик

Купирование боли и воспаления

ОБЕЗБОЛИТЬ
Лидокаин
СНЯТЬ ВОСПАЛЕНИЕ
Феназон

+ Начинает действовать через 5 минут²

+ Для детей с рождения³

ЭТАНОЛ
антисептик
+ ГЛИЦЕРОЛ
дермато-протектор



1. Заварзин Б.А., Аникин И.А. Кандибиотик в лечении острых средних и наружных отитов. // *Рос оторинолар* 2011; 2: 146-149.
2. Франсуа М. Эффективность и безопасность ушных капель лидокаин+феназон (Отипакс®) у младенцев и детей с катаральным отитом. // *Анналы педиатрии*. 1993. Том 40. №7. С. 481-484.
3. Инструкция по применению.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

ООО «БИКОДЕКС», 107045, Москва, Последний переулок, д. 11, стр. 1.
Тел.: +7 (495) 783-26-80
www.bicodex.ru
www.otipax.ru

РУ П N011568/01 от 05.10.2011
OTP201703-RX-04

В.А. ПАВЛЕНКО¹, И.М. МЕЛЬНИКОВА¹, д.м.н., профессор, Ю.Л. МИЗЕРНИЦКИЙ², д.м.н., профессор

¹ Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России

² Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОГНОЗА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Особый интерес в практике педиатра, детского пульмонолога представляет диагностика бронхиальной астмы (БА) у детей первых лет жизни, поскольку в настоящее время нет достоверных диагностических, в том числе функциональных критериев, позволяющих верифицировать заболевание в этом возрасте. Целью исследования явился поиск дополнительных клинико-функциональных критериев прогноза формирования БА у детей раннего возраста. В результате данного исследования выявлено, что у детей, перенесших острый обструктивный бронхит (ООБ) на фоне перинатального поражения ЦНС (ППЦНС), и, соответственно, имеющих паторецепторные нарушения и отклонения variability сердечного ритма, имело место более длительное и более тяжелое течение ООБ. Показано, что наличие ППЦНС является неблагоприятным фактором в прогнозе повторных эпизодов ООБ и формирования БА. В результате катмнестического исследования и ROC-анализа были определены дополнительные критерии прогноза формирования БА у детей раннего возраста, учитывающие функциональное состояние дыхательной и вегетативной нервной системы. Разработанные дополнительные критерии прогноза БА у детей раннего возраста в совокупности с клинико-анамнестическими данными могут способствовать ранней диагностике БА, что имеет важное клиническое значение для своевременного проведения лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, компьютерная бронхофонография, variability сердечного ритма.

V.A. PAVLENKO¹, I.M. MELNIKOVA¹, MD, Prof., Y.L. MIZERNITSKY², MD, Prof.

¹ Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of Russia

² Veltischev Research Clinical Institute for Paediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow

CLINICAL AND DIAGNOSTIC ASPECTS OF PREDICTION OF BRONCHIAL ASTHMA IN EARLY CHILDHOOD

Diagnosis of bronchial asthma (BA) for babies in the first years of life is of particular interest in the practice of paediatric pulmonologist, as there is currently no reliable diagnostics, including functional criteria, to verify the disease at this age. The purpose of the study was to find additional clinical and functional criteria to forecast the formation of BA in early childhood. The study found that children who had undergone acute obstructive bronchitis (AOB) against the background of the perinatal CNS involvement (PCNSI), and consequently having pathoreceptor disorders and variability of the heart rate, had a longer and heavier period of AOB. It has been shown that the presence of PCNSI is an unfavourable factor in the prediction of repeat episodes of AOB and development of BA. As a result of the follow-up study and the ROC analysis, additional criteria for the projection of BA in early childhood were identified, taking into account the functional state of the respiratory and vegetative nervous system. The additional criteria developed for the projection of BA in young children, together with the clinical and disease history data can contribute to early diagnosis of the BA, which has an important clinical significance for the timely delivery of curative and preventive measures.

Keywords: Children, bronchial asthma, computer bronchophonography, variability of the heart rhythm.

В структуре заболеваний респираторного тракта в детском возрасте высока распространенность острых обструктивных бронхитов (ООБ). Согласно данным исследований, более 80% всех случаев бронхиальной астмы (БА) имеют истоки в раннем возрасте, проявляясь повторными эпизодами бронхообструктивного синдрома на фоне острых респираторных вирусных инфекций [1–3]. Взаимодействие генетических, экологических и организменных факторов может способствовать развитию БА у детей и определяет степень прогрессирования заболевания, включая персистенцию симптомов, их тяжесть [4–8]. В мире существует целый ряд национальных клинических рекомендаций и программ по диагностике и лечению БА, однако до сих пор своевременная диагностика нередко существенно запаздывает [9–13]. Это обусловлено однотипностью клинических проявлений нарушения бронхиальной проходимости, что затрудняет раннюю верификацию диагноза.

В связи с этим особый интерес в практике педиатра, детского пульмонолога представляет диагностика бронхиальной астмы (БА) у детей первых лет жизни, поскольку в настоящее время нет достоверных диагностических, в том числе функциональных критериев, позволяющих верифицировать заболевание в раннем возрасте [14, 15]. Наряду со спирографией и другими традиционными методами функционального исследования легких, в клинической практике применяются новые методы, базирующиеся на применении компьютерных технологий респираторной акустики [12, 14, 16–19]. В частности, одним из новых способов акустической оценки функционального состояния органов дыхания является компьютерная бронхофонография (КБФГ). При помощи данного метода осуществляется визуальная и количественная характеристика дыхательных шумов в целом и дифференцированно в различных частотных диапазонах от 0,2 до 12,6 кГц [4, 10, 15, 20–22]. Доказано, что данные КБФГ коррелируют с показателями

спирометрии. Метод КБФГ особенно удобен для применения у детей младшей возрастной группы (с первого месяца жизни) [23–25]. Хотя, безусловно, в этом актуальном как с научной, так и с практической точки зрения направлении еще необходимы дальнейшие исследования.

Многообразный патогенез БА, имеющей в основе хроническое аллергическое воспаление бронхов, включает в себя дисбаланс нейрогенных механизмов, в том числе нарушения функционального состояния вегетативной нервной системы, однако эти данные требуют уточнения [26–30].

Недостаточная изученность особенностей формирования БА в раннем возрасте, факторов, определяющих индивидуальный прогноз болезни, малочисленность долгосрочных наблюдений за пациентами, предрасположенными к болезни, являются обоснованием дальнейших исследований в этих направлениях.

Цель исследования: выявить и обосновать дополнительные клинико-функциональные критерии прогноза формирования бронхиальной астмы (БА) у детей раннего возраста.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

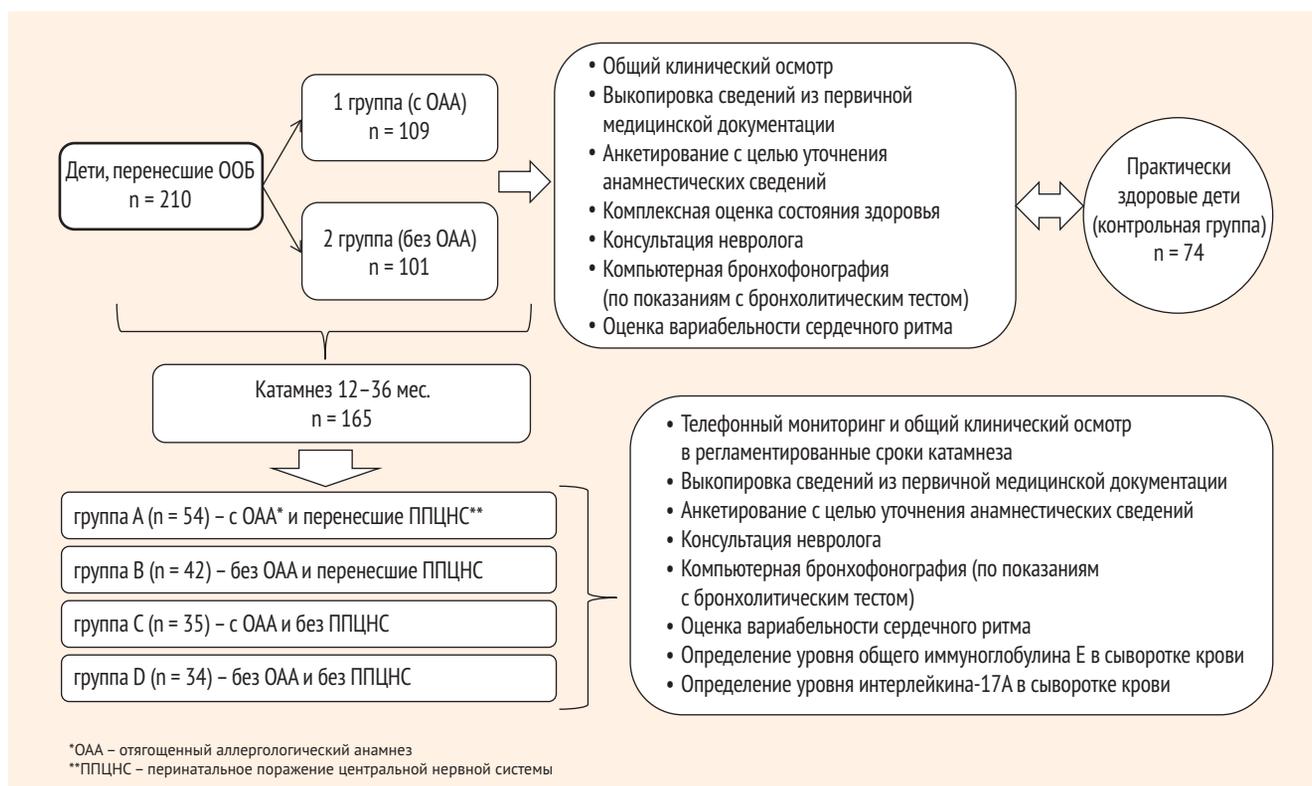
Дизайн исследования – сравнительное в рандомизированных группах, контролируемое, проспективное (с катмнезом до 36 мес.). В исследование включено 210 детей в возрасте 2–36 месяцев, перенесших эпизоды ООБ, которые на 1 этапе были распределены и рандомизированы в 2 группы: 1 (n = 109) – с отягощенным аллер-

гоанамнезом в виде положительной наследственности по аллергическим заболеваниям (бронхиальная астма, поллиноз, атопический дерматит), собственного положительного аллергоанамнеза у ребенка (наличие в анамнезе атопического дерматита, аллергических реакций в виде острой крапивницы, отека Квинке) и 2 (n = 101) – без отягощенного аллергоанамнеза. Дети в обследуемых группах были сопоставимы по возрасту, полу, клиническим проявлениям ($p > 0,05$). В контрольную группу включено 74 практически здоровых ребенка без отягощенного аллергоанамнеза и без перинатального поражения ЦНС (ППЦНС), не болевших ОРИ в течение 1 месяца и более.

В катмнезе в течение 12–36 месяцев обследовано 165 пациентов. Длительность катмнестического наблюдения определялась тем временем, когда становилось возможным достоверно диагностировать БА, либо с высокой вероятностью убедиться в ее отсутствии.

На втором этапе исследования для оценки роли ППЦНС в прогнозе формирования БА все пациенты (n = 165) в зависимости от отягощенности аллергоанамнеза и перенесенного ППЦНС гипоксического генеза – церебральной ишемии 1-й степени тяжести, были распределены на 4 группы: группа А (n = 54) – с отягощенным аллергоанамнезом, перенесшие ППЦНС; группа В (n = 42) – без отягощенного аллергоанамнеза, перенесшие ППЦНС; группа С (n = 35) – с отягощенным аллергоанамнезом и без ППЦНС; группа D (n = 34) – без отягощенного аллергоанамнеза и без ППЦНС. Дети во всех обследуемых группах (А, В, С, D) были сопоставимы по возрасту и полу ($p > 0,05$). Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Рисунок 1. Дизайн исследования



Наряду с общеклиническими методами исследования (сбор анамнеза, осмотр пациентов, анкетирование родителей, общий клинический анализ крови, динамическое наблюдение неврологом, при необходимости консультации специалистов: пульмонолога, аллерголога и др.), проводилось функциональное исследование дыхательной системы методом компьютерной бронхофонографии (КБФГ) (прибор бронхофонографический диагностический автоматизированный «ПАТТЕРН-01», МЭИ, Россия) с использованием лицевой маски [25]. Оценивались показатели акустического компонента работы дыхания в полном частотном диапазоне (общего) (АКРДобщ) и АКРД в низкочастотном (0,2-1,2 кГц) (АКРД1), среднечастотном (1,2-5,0 кГц) (АКРД2), высокочастотном (5,0-12,6 кГц) (АКРД3) диапазонах. Дополнительно для дифференцированной оценки АКРД в каждом частотном диапазоне в структуре общего АКРД во всех диапазонах (АКРДобщ.) вычисляли коэффициенты: φ_1 – отношение АКРД1 в низкочастотном диапазоне (от 0,2 до 1,2 кГц) к общему АКРД во всех диапазонах; φ_2 – аналогичное отношение АКРД2 в среднечастотном диапазоне (от 1,2 до 5,0 кГц); φ_3 – аналогичное отношение АКРД3 в высокочастотном диапазоне (от 5,0 до 12,6 кГц). Соответственно: $\varphi_1 + \varphi_2 + \varphi_3 = 1,0$ [15]. Для определения функционального состояния вегетативной нервной системы осуществлялась оценка вариабельности сердечного ритма (ВСР) с использованием кардиоритмографического комплекса «Кардивизор-6С» (ООО «Медицинские Компьютерные Системы», Россия).

При оценке функционального состояния органов дыхания методом КБФГ доказано, что у детей, перенесших ООБ, в периоде реконвалесценции сохранялись изменения акустических параметров, особенно в высокочастотном спектре

Иммунологическое обследование включало определение в сыворотке крови методом ИФА уровня общего иммуноглобулина Е (IgE) (ЗАО «Алкор Био», Россия), интерлейкина 17А (IL-17А) (Bender MedSystems, Австрия).

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета компьютерных программ Statistica v.7.0, Med Calc 12.5.0.0. Нормальность распределения проверяли с использованием критерия Шапиро – Уилка. Для анализа нормально распределенных количественных признаков использовались параметрические методы с вычислением средних значений: среднего арифметического (М) и средней ошибки (m). Для анализа количественных признаков, характеризующихся ненормальным распределением, а также для анализа качественных признаков использовались непараметрические методы: вычисление медиан (Ме) и интерквартильных интервалов между 25 и 75 процентилями. Для сравнения двух зависимых групп использовался критерий Вилкоксона. Для сравнения двух независимых групп использовался критерий Манна – Уитни, χ^2 . Анализ

взаимосвязи между признаками проводили при помощи метода ранговой корреляции по Спирмену. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Для характеристики вариации использовался доверительный интервал (ДИ) с вероятностью 99%. Был проведен ROC-анализ с применением логистической регрессии. Чувствительность метода составила 97,4%. Специфичность метода составила 87,0%.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнительной оценке клинико-анамнестических данных у большинства детей с ООБ в раннем возрасте были определены отягощающие факторы биологического, генеалогического и социального анамнеза. Выявлено, что у детей 1 группы чаще, чем во 2 группе, отмечалось неблагоприятное течение перинатального периода развития ($p < 0,05$). В результате обследования отмечено, что в 1 группе детей чаще встречались в анамнезе последствия ППЦНС гипоксического генеза 1-й степени тяжести ($p < 0,05$). У детей, перенесших ППЦНС, выявлено более длительное купирование бронхообструктивного синдрома (БОС) ($p < 0,05$). ООБ при наличии ППЦНС чаще сопровождался дыхательной недостаточностью 1–2 степени ($p < 0,05$). Повторные ООБ также чаще отмечались у детей, перенесших ППЦНС (соответственно, у 70,2 против 35,6%; $p < 0,05$).

При оценке функционального состояния органов дыхания методом КБФГ доказано, что у детей, перенесших ООБ, в периоде реконвалесценции сохранялись изменения акустических параметров, особенно в высокочастотном спектре. Для этих пациентов была характерна высокая частота встречаемости положительного бронходилатационного теста с сальбутамолом, что свидетельствовало о наличии скрытой (при отсутствии клинических проявлений) бронхиальной обструкции, сохраняющейся в периоде реконвалесценции ООБ. Данные изменения преобладали у детей, имеющих отягощенный аллергоанамнез и ППЦНС.

В результате определения ВСР у пациентов, перенесших ООБ, особенно на фоне отягощенного аллергоанамнеза и ППЦНС, выявлены неспецифические изменения в регуляции сердечного ритма, свидетельствующие о склонности к ваготонии.

При сравнительной оценке клинического течения БОС выявлено, что почти у половины детей с отягощенным аллергоанамнезом, перенесших ППЦНС (группа А) (у 40,7%), эпизоды ООБ имели более тяжелое течение и чаще сопровождалась дыхательной недостаточностью 1–2 степени в отличие от групп В, С и D (соответственно, у 11,1, у 22,2 и у 4,3%; $p_{A-B, A-D, A-C} < 0,05$). Обструкция легче купировалась у пациентов без отягощенного аллергоанамнеза и без ППЦНС (группа D) (соответственно, быстрее на $5,4 \pm 0,09$; $3,0 \pm 0,1$; $2,1 \pm 0,1$; $1,9 \pm 0,08$ сут.; $p_{A-B, A-D, B-D, A-C} < 0,05$).

В анамнезе почти у половины детей, перенесших ППЦНС (группы А и В), наблюдались повторные эпизоды острой бронхообструкции (соответственно, у 44,4 и у 51,8% пациентов), что существенно чаще, чем в группах С и D (без ППЦНС) (соответственно, у 22,2 и у 20,8%; $p_{A-D; B-D, A-C, B-C} < 0,05$).

БА была диагностирована в анамнезе у 40 пациентов, и только у детей групп А, В и С (соответственно, у 37,0, у 18,5 и у 33,3%). У детей с отягощенным аллергоанамнезом, перенесших ППЦНС (группа А), сформировалась БА легкой степени интермиттирующего (у 75%) или персистирующего (у 25%) течения. У всех пациентов без отягощенного аллергоанамнеза, перенесших ППЦНС (группа В), сформировалась БА легкой степени интермиттирующего течения. У детей с отягощенным аллергоанамнезом и без ППЦНС (группа С) сформировалась БА легкой степени интермиттирующего (у 66%) или персистирующего (у 33%) течения. При этом выявлено, что у детей, перенесших ППЦНС, имели место более частые обострения БА ($p < 0,05$), что согласуется с данными исследований других авторов [31, 32].

При сравнительном анализе иммунологических показателей отмечено, что у детей со сформировавшейся БА прослеживалась тенденция к более высокому содержанию общего IgE и IL-17A в сыворотке крови, чем у пациентов, у которых БА не сформировалась

Сравнительный анализ функционального состояния респираторного тракта сразу после купирования бронхиальной обструкции у детей, перенесших ППЦНС, особенно с отягощенным аллергоанамнезом (группа А), выявил изменения акустических показателей (по данным КБФГ) в виде высокого уровня АКРДобщ (соответственно, $9,70 \pm 4,02$; $5,74 \pm 2,29$; $5,11 \pm 1,65$; $3,28 \pm 0,78$ мкДж; $p_{A-B, A-C, B-C, A-D} < 0,05$); АКРД3 (соответственно, $0,26 \pm 0,11$; $0,19 \pm 0,10$; $0,13 \pm 0,03$; $0,10 \pm 0,02$ мкДж; $p_{A-B, A-C, A-D} < 0,05$); коэффициента АКРД в высокочастотном диапазоне ($\phi 3$) (соответственно, $0,034 \pm 0,004$; $0,032 \pm 0,006$; $0,032 \pm 0,011$; $0,024 \pm 0,005$; $p_{A-D} < 0,05$). Помимо этого, у пациентов, перенесших ППЦНС, были зарегистрированы изменения акустических показателей в виде повышения уровня амплитуды высокочастотных осцилляций ($p_{A-C, A-D} < 0,05$) и более высокая частота встречаемости положительного бронходилатационного теста ($p_{A-C, A-D} < 0,05$). Эти данные свидетельствуют о наличии скрытой (в отсутствие клинических проявлений) бронхиальной обструкции.

У детей с установленным в анамнезе диагнозом БА уже исходно определялись изменения параметров КБФГ, проявлявшиеся высоким уровнем АКРДобщ, АКРД3, $\phi 3$, амплитуды высокочастотных осцилляций ($p < 0,05$), причем величина АКРДобщ в динамике наблюдения у них нарастала ($p < 0,05$) (табл.).

Следует отметить, что после проведения теста с бронхолитиком у пациентов с БА сохранялось снижение величины коэффициента АКРД в высокочастотном диапазоне ($\phi 3$) как исходно (у 84,6% детей), так и в анамнезе (у 80%) (соответственно, на $30,8 \pm 4,9$ и $39,4 \pm 6,8\%$; $p > 0,05$), что подтверждает обратимость бронхиальной обструкции и может служить дополнительным критерием диагностики БА.

По результатам исследования ВСП в анамнезе у детей, перенесших ООБ, в группах А, В и С определялась более

выраженная ваготония, характеризующаяся повышением уровня SDNN ($p_{A-B, A-D} < 0,05$), RMSSD ($p_{A-B, B-C, C-D, A-D} < 0,05$), rNNS50 ($p_{A-D, C-D} < 0,05$); снижением уровня Амо ($p_{A-D, C-D} < 0,05$) по сравнению с группой D (без отягощенного аллергоанамнеза и без ППЦНС). При этом у детей, перенесших ППЦНС, особенно в группе А, наблюдалось более значимое повышение показателя HF ($p_{A-C, A-D} < 0,05$). У пациентов, перенесших ООБ на фоне ППЦНС, особенно с отягощенным аллергоанамнезом (группа А), прослеживались неспецифические изменения в регуляции сердечного ритма с преобладанием ваготонии, характеризующиеся снижением уровня LF/HF ($p_{A-D, B-D} < 0,05$). Данные изменения свидетельствуют о сохраняющихся нарушениях вегетативного гомеостаза у детей, перенесших ООБ, более значимых на фоне отягощенного аллергоанамнеза и наличия ППЦНС гипоксического генеза 1-й степени тяжести.

По результатам анализа исходных показателей ВСП у большинства детей с установленным в анамнезе диагнозом БА (у 89,6%) выявлено значительное преобладание парасимпатического тонуса, что отражает потенциально высокую реактивность вегетативных регуляторных механизмов. Причем в динамике наблюдения сохранялись изменения всех параметров ВСП (у 94,2% детей), что свидетельствует о стабильных нарушениях вегетативного гомеостаза у этих пациентов.

При сравнительном анализе иммунологических показателей отмечено, что у детей со сформировавшейся БА прослеживалась тенденция к более высокому содержанию общего IgE и IL-17A в сыворотке крови, чем у пациентов, у которых БА не сформировалась (общий IgE составил, соответственно, 50,1 [8,1; 51,9] и 20,6 [8,0; 51,9] МЕ/мл ($p > 0,05$) и IL-17A, соответственно, 6,3 [2,8; 17,1] и 5,2 [1,8;

Таблица. Параметры КБФГ у детей раннего возраста с установленным в анамнезе диагнозом БА в сравнении с контрольной группой

Показатель	Исходно	В анамнезе	Контрольная группа
АКРДобщ, мкДж	$8,59 \pm 1,64^{* \#}$	$12,51 \pm 4,82^{* \#}$	$3,22 \pm 0,32^{\#}$
АКРД1, мкДж	$5,44 \pm 1,14^{* \#}$	$9,63 \pm 4,04^{* \#}$	$2,42 \pm 0,20^{\#}$
АКРД2, мкДж	$2,15 \pm 0,50^{\#}$	$2,62 \pm 1,02^{\#}$	$0,54 \pm 0,06^{\#}$
АКРД3, мкДж	$0,22 \pm 0,06^{\#}$	$0,20 \pm 0,15^{\#}$	$0,02 \pm 0,002^{\#}$
Относительный уровень амплитуды высокочастотных осцилляций	$0,06 \pm 0,01^{\#}$	$0,05 \pm 0,01^{\#}$	$0,03 \pm 0,004^{\#}$
$\phi 1$	$0,66 \pm 0,03^{\#}$	$0,61 \pm 0,09$	$0,80 \pm 0,01^{\#}$
$\phi 2$	$0,30 \pm 0,03^{\#}$	$0,37 \pm 0,09^{\#}$	$0,18 \pm 0,01^{\#}$
$\phi 3$	$0,03 \pm 0,00^{\#}$	$0,01 \pm 0,0$	$0,009 \pm 0,001^{\#}$
Достоверность различия показателей: $p < 0,05$ (по критерию Вилкоксона) * – между исходными и анамнестическими данными у больных с БА; $p < 0,05$ (по критерию Манна – Уитни) # – между показателями пациентов с БА и практически здоровых детей.			

9,0] пг/мл ($p > 0,05$). Также отмечалась тенденция к повышению IL-17A у детей с ППЦНС (группы А и В) (соответственно, 5,2 [1,6; 10,8] и 10,0 [4,1; 40,0] пг/мл) по сравнению с пациентами без ППЦНС (группы С и D) (соответственно, 4,1 [1,1; 5,2] и 3,3 [1,1; 10,1] пг/мл) ($p > 0,05$).

У пациентов с БА выявлены достоверные положительные корреляции между величиной коэффициента АКРД в низкочастотном диапазоне ($\phi 1$) и уровнем IL-17A ($r = 0,60$; $p < 0,05$); между относительным снижением величины $\phi 3$ после теста с бронхолитиком и уровнем общего IgE ($r = 0,50$; $p < 0,05$) и отрицательные корреляции между величиной $\phi 3$ и уровнем IL-17A ($r = -0,44$; $p < 0,05$), величиной $\phi 2$ и уровнем IL-17A ($r = -0,47$; $p < 0,05$). Таким образом, для детей, перенесших ООБ на фоне ППЦНС, и, соответственно, имеющих паторецепторные нарушения и отклонения ВСП, характерна большая длительность и более тяжелое течение БОС. Наличие перинатального поражения ЦНС гипоксического генеза 1-й степени тяжести является неблагоприятным фактором в прогнозе повторных эпизодов ООБ и формирования БА.

У пациентов с БА, перенесших ППЦНС, уже исходно отмечались изменения акустических параметров в виде повышения АКРДобщ; АКРД3; коэффициента АКРД в высокочастотном диапазоне ($\phi 3$); уровня амплитуды высокочастотных акустических осцилляций; высокой частоты встречаемости положительного теста с бронхолитиком, что могло служить целям дифференциальной диагностики.

При оценке вариабельности сердечного ритма в катанезе выявлено, что у детей, перенесших ООБ, сохранялся

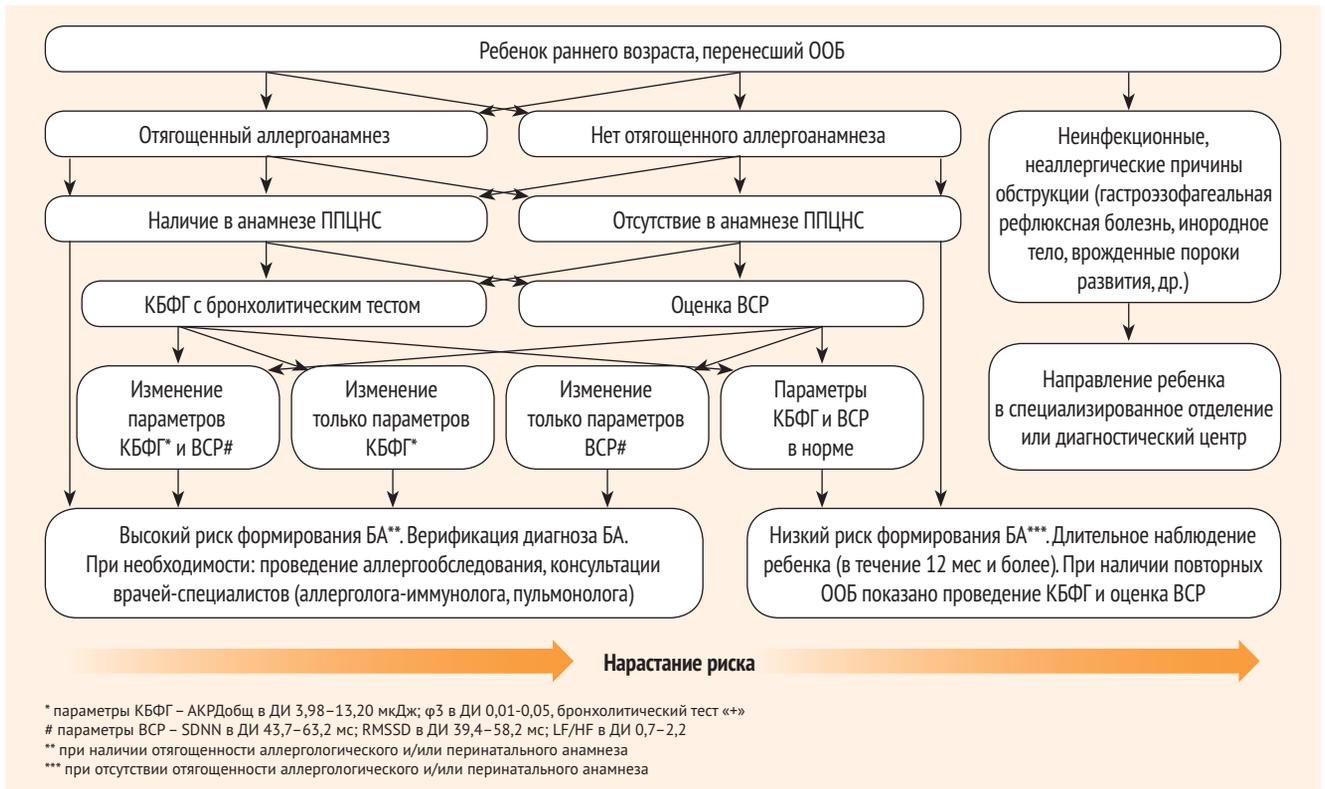
вегетативный дисбаланс в виде значимой ваготонии, проявляющейся повышением уровня SDNN, RMSSD, pNN50, HF и снижением величины LF/HF. Эти изменения были более выражены у детей с БА, что можно использовать для дифференциальной диагностики и оценки прогноза.

Полученные результаты катанестического наблюдения свидетельствуют об информативности выявления у детей, перенесших ООБ, функциональных отклонений дыхательной и вегетативной нервной системы для оценки прогноза, своевременной диагностики БА, проведения целенаправленных профилактических мероприятий.

На основании оценки клинико-функциональных показателей дыхательной и вегетативной нервной системы для определения дополнительных, наиболее информативных функциональных параметров прогноза формирования БА у детей раннего возраста, перенесших ООБ, был проведен двухэтапный ROC-анализ с определением доверительных интервалов (ДИ) исследованных параметров.

На 1-м этапе данный анализ осуществлен в группе из 74 детей, у 20 из которых в катанезе была диагностирована БА. В результате были выявлены следующие прогностически значимые функциональные параметры: АКРДобщ; $\phi 3$, SDNN, RMSSD, LF/HF. Для них определены соответствующие ДИ: для АКРДобщ – [2,10–13,91 мкДж]; $\phi 3$ – [0,01–0,05]; SDNN – [42,2–72,6 мс]; RMSSD – [37,1–65,3 мс]; LF/HF – [0,7–1,6]. Нахождение в ДИ 2 показателей КБФГ в сочетании с 2 и более параметрами ВСП указывало на формирование БА. Эффективность данных критериев и ДИ была подтверждена при катанестиче-

Рисунок 2. Алгоритм прогноза формирования бронхиальной астмы у детей раннего возраста, перенесших ООБ



ском наблюдении другой, независимой группы детей ($n = 20$), не включенных в этот анализ. У $85 \pm 5,9\%$ пациентов этой группы все установленные показатели функционального состояния органов дыхания и вегетативной нервной системы попали в пределы ДИ $\pm 99\%$.

Полученные результаты катamnестического наблюдения свидетельствуют об информативности выявления у детей, перенесших ООБ, функциональных отклонений дыхательной и вегетативной нервной системы для оценки прогноза, своевременной диагностики БА, проведения целенаправленных профилактических мероприятий

Совпадение полученных данных позволило нам на следующем этапе для увеличения статистической мощности и уменьшения ошибки повторно провести ROC-анализ и определение ДИ в объединенной группе пациентов ($n = 40$). Итоговая чувствительность метода составила $97,4\%$ с ДИ $86,2-99,9$. Специфичность метода

составила $87,0\%$ с ДИ $66,4-97,2$. В результате нами были сформулированы уточненные дополнительные критерии прогноза формирования БА у детей раннего возраста, перенесших ООБ, а именно: нахождение значений параметров в соответствующих диапазонах ДИ: АКРДобщ – $[3,98-13,20 \text{ мкДж}]$; $\phi 3 - [0,01-0,05]$; SDNN – $[43,7-63,2 \text{ мс}]$; RMSSD – $[39,4-58,2 \text{ мс}]$; LF/HF – $[0,7-2,2]$. Нахождение в пределах ДИ 2 показателей КБФГ в сочетании с 2 и более параметрами ВСР свидетельствовало о формировании у ребенка БА.

На основании выявленных клинических и функциональных особенностей у детей, перенесших ООБ, был разработан и научно обоснован алгоритм прогноза формирования бронхиальной астмы у детей раннего возраста (рис. 2) [33].

Таким образом, разработанные дополнительные функциональные критерии прогноза формирования БА у детей раннего возраста в совокупности с клинико-анамнестическими данными, могут способствовать ранней диагностике БА, что имеет важное клиническое значение для своевременного проведения лечебно-профилактических мероприятий.



ЛИТЕРАТУРА

- Мизерницкий Ю.Л. Дифференциальная диагностика и дифференцированная терапия при острой бронхиальной обструкции при ОРВИ у детей раннего возраста. *Практическая медицина*, 2014, 9(85): 82-89.
- Жаков Я.И., Минина Е.Е., Медведева Л.В. Ретроспективный анализ ведения бронхообструктивного синдрома у детей с впервые выявленной бронхиальной астмой. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2015, 60(4): 228-229.
- Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen K-H, Custovic A, Gern J, Lemanske R et al. International Consensus On (ICON) Pediatric Asthma. *Allergy*, 2012, 67(8): 976-997.
- Геппе Н.А. Актуальность проблемы бронхиальной астмы у детей. *Педиатрия*, 2012, 91(3): 76-82.
- Castro-Rodriguez JA, Custovic A, Ducharme FM. Treatment of asthma in young children: evidence-based recommendations. *Asthma Res Pract*, 2016, 2(2): 5.
- Gupta RS, Singh AM, Walkner M, Caruso D, Bryce PJ, Wang X et al. Hygiene factors associated with childhood food allergy and asthma. *Allergy Asthma Proc*, 2016, 37(6): 140-146.
- Duijts L. Fetal and infant origins of asthma. *Eur J Epidemiol*, 2012, 27(1): 5-14.
- Reddel HK, Bateman ED, Becker A, Boulet LP, Cruz AA, Drazzen JM. A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. *Eur Respir J*, 2015, 46(3): 622-639.
- Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». (4-е изд.). М.: Оригинал-макет, 2012: 184 с.
- Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Денисова А.Р. Особенности терапии бронхиальной астмы в детском возрасте. *Медицинский совет*, 2015, 16: 38-41.
- Чучалин А.Г. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. М.: Атмосфера, 2008, 108 с.
- Фурман Е.Г., Яковлева Е.В., Малинин С.В., Фурман Г., Соколовский В. Компьютерный анализ респираторных шумов при бронхиальной астме у детей. *Современные технологии в медицине*, 2014, 6(1): 83-88.
- Backer V, Lykkegaard J, Bodtger U, Agertoft L, Korshoej L, Brauner EV. The Danish National Database for Asthma. *Clin Epidemiol*, 2016, 25(8): 601-606.
- Мизерницкий Ю.Л., Цыпленкова С.Э., Мельникова И.М. Современные методы оценки функционального состояния бронхолегочной системы у детей М.: Медпрактика, 2012, 176 с.
- Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л., Павликов А.А. Дифференциально-диагностическое значение бронхофонографии при частых респираторных заболеваниях у детей. *Вопросы практической педиатрии*, 2008, 3(3): 11-14.
- Yu C, Tsai TH, Huang SI, Lin CW. Soft Stethoscope for Detecting Asthma Wheeze in Young Children. *Sensors (Base)*, 2013, 13(6): 7399-7413.
- Miller KE, Avila PC, Khan YW, Word CR, Pelz BJ, Papadopoulos NG et al. Wheezing exacerbations in early childhood: evaluation, treatment, and recent advances relevant to the genesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2014, 2(5): 537-543.
- Luo G, Nkoy FL, Stone DL, Schmick D, Johnson MD. A systematic review of predictive models for asthma development in children. *BMC Med Inform Decis Mak*, 2015, 15: 99.
- Pasterkamp H, Brand PL, Everard M, Garcia-Marcos L, Melbye H, Priftis KN. Towards the standardisation of lung sound nomenclature. *Eur Respir J*, 2016, 47(3): 724-732.
- Балаболкин И.И. Современные проблемы терапии бронхиальной астмы у детей. *Педиатрия*, 2009, 87(2): 6-11.
- Селиверстова Н.А., Геппе Н.А., Малышев В.С. Применение бронхофонографического исследования легких для оценки эффективности терапии бронхиальной астмы и обструктивного бронхита у детей раннего возраста. *Педиатрия*, 2009, 87(2): 51-55.
- Балаболкин И.И., Лукина О.Ф., Сюракшина М.В., Ларькова И.А. Бронхиальная астма у детей первых лет жизни. *Российский педиатрический журнал*, 2013, 1: 24-28.
- Геппе Н.А., Малышев В.С., Лисицын М.Н. Бронхофонография в комплексной диагностике бронхиальной астмы у детей. *Пулмонология*, 2002, 5: 33-39.
- Удальцова Е.В., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Современные аспекты патогенеза и диагностики кашлевого синдрома у детей. *Пулмонология детского возраста: проблемы и решения*, 2015, 15: 41-57.
- Компьютерная бронхофонография респираторного цикла. Под ред. Геппе Н.А., Малышева В.С. М.: МедиаСфера, 2016, 108 с.
- Wright RJ. Stress-related programming of autonomic imbalance: role in allergy and asthma. *Chem Immunol Allergy*, 2012, 98: 32-34.
- Kumar S, Babbar R, Varshney VP, Daga MK, Dalvi VS. A study of autonomic nervous system status in children of asthmatic parents. *Indian J Physiol Pharmacol*, 2012, 56(1): 74-79.
- Lutfi MF. Patterns of heart rate variability and cardiac autonomic modulations in controlled and uncontrolled asthmatic patients. *BMC Pulm Med*, 2015, 12(15): 119.
- de Freitas Dantas Gomes EL, Costa D. Evaluation of functional, autonomic and inflammatory outcomes in children with asthma. *World J Clin Cases*, 2015, 3(3): 301-309.
- Garcia-Araujo AS, Pires Di Lorenzo VA, Labadessa IG, Jurgensen SP, Di Thommazo-Luporini L, Garbim CL et al. Increased sympathetic modulation and decreased response of the heart rate variability in controlled asthma. *J Asthma*, 2015, 52(3): 246-253.
- Мизерницкий Ю.Л., Косенкова Т.В., Маринич В.В., Васильева И.А. Влияние перинатального повреждения центральной нервной системы на формирование и течение бронхиальной астмы у детей. *Аллергология*, 2004; 3: 27-31.
- Израелян Ю.А. Особенности формирования и клинического течения бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста с перинатальным повреждением нервной системы. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Нижний Новгород. 2008. 29 с.
- Мизерницкий Ю.Л., Павленко В.А., Мельникова И.М. Клинико-функциональные критерии прогноза бронхиальной астмы в раннем детском возрасте. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2015, 60 (4): 82-88.

ПРОТИВОКАШЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА

Рациональный выбор и применение противокашлевой терапии в педиатрии предполагает знание по крайней мере двух основных моментов: причин кашля и особенностей механизма формирования кашлевого рефлекса в детском возрасте и знание механизмов действия используемых противокашлевых препаратов. Необходимость в лечении собственно кашля, то есть в назначении так называемой противокашлевой терапии, возникает главным образом при наличии у ребенка непродуктивного, сухого, навязчивого кашля. Противокашлевые препараты центрального действия подавляют функцию кашлевого центра продолговатого мозга или связанные с ним другие нервные центры мозга. Противокашлевый препарат бутамират, часто используемый в детском возрасте, избирательно воздействует на кашлевый центр, не вызывает угнетения дыхания, имеет чрезвычайно низкую частоту развития побочных эффектов, сохраняет эффективность при продолжительном лечении, начиная оказывать максимальный эффект уже после первого применения.

Ключевые слова: кашель, дети, лечение, противокашлевые препараты, бутамират, коклюш.

N.G. KOLOSOVA, PhD in medicine, S.I. SHATALINA, PhD in medicine

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

ANTITUSSIVE DRUGS IN CHILDREN'S PRACTICE

Adequate choice and use of antitussive therapy in pediatrics presupposes knowing at least the two key aspects: causes of cough and the specific mechanism of the cough reflex in children, as well as the mechanisms of action of antitussive drugs used. The need for the treatment of cough as such, that is, prescription of the so-called antitussive drugs, arises mainly in children with nonproductive, dry, persistent cough. Central antitussives suppress the function of the cough center in the medulla oblongata or other associated nerve centers of the brain. The antitussive drug butamirate, often used in children, selectively affects the cough center, does not cause respiratory depression, has an extremely low incidence of side effects, remains effective in prolonged therapy, and starts to exert its maximum effect after the first application.

Keywords: cough, children, treatment, antitussives, butamirate, whooping cough.

Кашель – одно из самых частых проявлений заболеваний респираторного тракта – является сложным по своему механизму рефлексом, направленным на восстановление проходимости дыхательных путей. В детском возрасте важно установление причин кашля для рационального назначения противокашлевых препаратов.

Причины возникновения кашля у детей [1]:

- 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).
- Ирритативное воспаление слизистых респираторного тракта.
- Аллергическое воспаление слизистых респираторного тракта.
- Бронхоспазм.
- Обструкция дыхательных путей вязким бронхиальным секретом, аспирированными инородными телами, жидкостями, эндогенными и экзогенными образованиями и т.д.
- Отек легочной паренхимы.
- Другие факторы.

Чаще всего кашель является одним из симптомов инфекционного процесса верхних или нижних дыхатель-

ных путей, где основной функцией его является удаление секрета из дыхательных путей для улучшения их проходимости и восстановления мукоцилиарного транспорта бронхиального секрета (мукоцилиарного клиренса). Нарушение мукоцилиарного клиренса у детей также может быть обусловлено гиперплазией слизистой бронхов под влиянием инфекционного, аллергического или иного воспаления; отеком слизистой бронхиального дерева; повышенной секрецией слизи; увеличением вязкости секрета; снижением образования сурфактанта; бронхоспазмом; дискинезией бронхов, то есть уменьшением их калибра на выдохе более чем на 25% по сравнению с калибром на вдохе [2]. Также нарушение мукоцилиарного клиренса может быть вызвано сочетанием двух или более из этих факторов.

Кашель может иметь различный характер. Он может быть частым и редким, слабым и сильным, болезненным и безболезненным, постоянным и периодическим; он может различаться по звучности, тембру, времени возникновения в течение суток, с отделением мокроты или без нее. Наиболее мучительным бывает сухой непродуктивный кашель. Такой кашель может сохраняться несколько дней, но в некоторых случаях продолжается и в течение более длительного отрезка времени. Клинические проявления варьируют от сильного мучительного кашля, сопровождающегося рвотой, беспокойством и/или болевым синдромом, нарушающим сон и самочувствие ребен-

ка, до незаметного для самого больного постоянного покашливания, почти не оказывающего влияния на его поведение. Характер кашля может свидетельствовать о том или ином заболевании (табл.), но часто дифференциальная диагностика, особенно у детей раннего возраста, представляет трудности для врача, и оценка анамнеза, сопутствующих симптомов, данных дополнительных исследований является обязательной для верификации диагноза.

Симптоматическое и этиопатогенетическое лечение может значительно уменьшить проявления кашля, но до полного выздоровления чаще проходит около 2–3 недель.

Наиболее мучительным, влияющим на повседневную активность и сон ребенка, кашель бывает при коклюше – острой антропонозной бактериальной инфекции, с воздушно-капельным путем передачи и характерным длительно сохраняющимся приступообразным кашлем. Возбудитель коклюша *Bordetella pertussis* (есть еще возбудители, вызывающие подобные коклюшу симптомы, – *Bordetella parapertussis* и *bronchiseptica*) – мелкая неподвижная грамотрицательная овоидная палочка – имеет особенности строения, которые определяют симптомы заболевания. Возбудитель очень нестоек и быстро погибает под воздействием повышенной температуры, прямого солнечного света, высушивания и различных дезинфицирующих средств [5]. Вирулентная *B. pertussis* обладает гистаминсенсibiliзирующей активностью, содержит филаментозный гемагглютинин (поверхностный белок, который лег в основу создания новой ацеллюлярной вак-

цины), коклюшный экзотоксин (оказывающий нейротоксическое действие на кашлевые рецепторы в бронхах и кашлевый/дыхательный центр в продолговатом мозге, а также формирует гистаминсенсibiliзирующее и лимфоцитозстимулирующее действия), трахеальный цитотоксин (повреждает мерцательный эпителий, способствуя дальнейшему раздражению кашлевых рецепторов), дермонекротоксин (возбуждает нейроны в продолговатом мозге не только кашлевого, но и сосудодвигательного центра). Именно влияние токсинов на кашлевые рецепторы и кашлевый центр продолговатого мозга формирует порочный круг патологического спастического кашля. Восприимчивость к коклюшу повсеместная, без возрастных и половых ограничений. Сезонность также отсутствует, поскольку возбудитель циркулирует в течение года. В последние десятилетия регистрируется повышение заболеваемости, связанное с изменчивостью патогенных свойств (антигенный дрейф) к поствакцинальному иммунитету, снижением эффективности старых вакцин, низким уровнем привитости, ослаблением постпрививочного иммунитета из-за дефектов иммунизации [6]. Источником инфекции является больной с конца инкубационного периода в течение 25–30 дней. Сложность предотвращения заражения от источника состоит в том, что инкубационный период невозможно заметить, а катаральный период протекает в легкой форме, и на это редко обращают внимание; диагностика заболевания, как правило, происходит в период спазматического кашля, когда симптомы становятся характерными – приступообразный кашель с репризой, чередой кашлевых толчков с невозможностью вдоха, нередко заканчивающийся рвотой. У детей первого года жизни возможны приступы апноэ. Частота возникновения приступов в течение суток на высоте заболевания у разных детей варьирует от 5 до 50.

Среди кашляющих более 2 недель детей школьного возраста 25% болеют коклюшем в атипичной форме (так как даже у полностью привитых к 18 месяцам детей иммунитет снижается через 5–6 лет и при инфицировании развивается болезнь в атипичной форме). Приступы кашля при атипичных формах не заканчиваются характерными для коклюша репризами, поэтому врачом часто ставится ошибочный диагноз [5, 6].

Лечение кашля показано только в тех случаях, когда он нарушает самочувствие и состояние больного. При этом всегда следует начинать с устранения его причины. Необходимость в лечении собственно кашля, то есть в назначении так называемой противокашлевой терапии, возникает главным образом при наличии у ребенка

Таблица. Характеристики кашля при различных заболеваниях [1, 3, 4]

Заболевание	Характер кашля	Дополнительные признаки
Ринит, синусит, аденоидит, фарингит	Малопродуктивный, приступообразный	Затруднение носового дыхания, стекание слизисто-гнойного отделяемого по задней стенке глотки
Стенозирующий ларинготрахеит	Грубый «лающий» кашель, афония, осиплость, изменение тембра 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 в течение > 2 нед.	Нередко рвота после приступа кашля
Бронхиальная астма	Приступообразный, сухой	Экспираторная одышка, удушье при контакте с аллергеном или триггером, на физическую нагрузку
Пневмония	Отрывистый, болезненный	Крепитирующие хрипы в легких, притупление
Гастроэзофагеальный рефлюкс	Ночной кашель в положении лежа	Изжога, другие жалобы со стороны ЖКТ
Психогенный кашель	Дневной сухой кашель, частый, 1–5 в минуту	Часто начинается после ОРВИ, исчезает ночью, во время разговора, игры

непродуктивного, сухого, навязчивого кашля. Особенность его в том, что он не приводит к эвакуации скопившегося в дыхательных путях секрета и/или не освобождает рецепторы слизистой респираторного тракта от раздражающего воздействия, например, при ирритативном, инфекционном или аллергическом воспалении. Следует еще раз подчеркнуть, что у детей, особенно раннего возраста, непродуктивный кашель чаще обусловлен повышенной вязкостью бронхиального секрета, нарушением «скольжения» мокроты по бронхиальному дереву, недостаточной активностью мерцательного эпителия бронхов и сокращения бронхиол. Поэтому целью назначения противокашлевой терапии в подобных случаях является разжижение мокроты, снижение ее адгезивности и усиление тем самым эффективности кашля при условии перевода его из сухого непродуктивного во влажный продуктивный. Это в конечном счете и приводит к его исчезновению [7].

Лечение кашля, заключающееся в подавлении кашлевого рефлекса, проводится у детей в особых ситуациях: когда кашель очень интенсивный и изнуряет малыша, сопровождается рвотой, нарушает сон ребенка (коклюш) или когда возникает высокая степень риска развития аспирации (например, у детей с тяжелой патологией ЦНС) [8].

Противокашлевые препараты подразделяются на [3]:

Противокашлевые препараты центрального действия	
<i>Наркотические</i>	<i>Ненаркотические</i>
Кодеин (выписывается по специальному рецепту)	Бутамират Глауцина гидрохлорид Декстрометорфан
Противокашлевые препараты периферического действия	
Преноксадиазина гидрохлорид	

Противокашлевые препараты центрального действия подавляют функцию кашлевого центра продолговатого мозга или связанные с ним другие нервные центры мозга. К ним относят препараты с наркотическим эффектом (кодеин, дионин, морфин, декстрометорфан) и препараты, оказывающие ненаркотическое противокашлевое действие в сочетании с обезболивающим, успокаивающим и, как правило, слабым спазмолитическим эффектом. Это бутамират, глауцина гидрохлорид и др. Препараты наркотического действия применяются в педиатрии крайне редко, в условиях стационара и по особым показаниям: в основном при онкологических заболеваниях дыхательного тракта для подавления кашлевого рефлекса при проведении бронхографии, бронхоскопии и других хирургических вмешательств на дыхательных путях [3, 9].

В детской практике одним из наиболее часто применяющихся ненаркотических противокашлевых препаратов центрального действия является бутамират. Бутамират избирательно воздействует на кашлевый центр, не вызывая угнетения дыхания, не обладает седативным и аналь-

гетическим действием, не вызывает лекарственной зависимости, имеет низкую частоту развития побочных эффектов, сохраняет эффективность при продолжительном лечении, начиная оказывать максимальный эффект уже после первого применения [10]. Бутамират обладает умеренным бронхорасширяющим эффектом, улучшает показатели спирометрии (снижает сопротивление дыхательных путей) и оксигенацию крови [11, 14]. В РФ бутамират известен под названием Синекод®.

В клинических испытаниях была подтверждена одинаковая эффективность Синекода® в отношении как вновь появившегося, так и хронического сухого кашля. Эффективен бутамират и для купирования кашля при коклюше, а также других заболеваний, сопровождающихся изнуряющим сухим кашлем. Синекод® также показан для подавления кашля в пред- и послеоперационном периоде при хирургических вмешательствах и бронхоскопии. При использовании бутамирата достаточно редко наблюдаются кожная сыпь, тошнота, диарея, головокружение (частота менее 1%), аллергические реакции [12]. Противопоказаниями являются только повышенная чувствительность к компонентам препарата, детский возраст до двух месяцев и продуктивный характер кашля. Учитывая отсутствие данных по выделению активного вещества с материнским молоком, назначение препарата Синекод® не рекомендуется в период лактации.

Для препарата Синекод® характерен более выраженный, продолжительный и быстрый лечебный эффект (достигает максимума уже через 60 мин после приема) по сравнению с противокашлевыми средствами на основе кодеина [10, 15]. Бутамират быстро и полностью всасывается при приеме внутрь, период полувыведения составляет 6 ч, при повторном назначении препарата его концентрация в крови остается линейной и кумуляции не наблюдается. Противокашлевой активностью обладают не только бутамират, но и его метаболиты, образующиеся в крови при гидролизе, – 2-фенилмасляная кислота и диэтиламиноэтоксиэтанол. Подобно бутамирату, метаболиты обладают почти максимальной (около 95%) степенью связывания с белками плазмы, что обуславливает, помимо всего прочего, их длительный период полувыведения из плазмы. Метаболиты выводятся главным образом с мочой, причем метаболиты с кислой реакцией в значительной степени связаны с глюкуроновой кислотой [11, 12]. Для максимального удобства пациентов всех возрастов Синекод® выпускается в двух лекарственных формах: каплях и сиропе. Бутамират в виде капель применяется в педиатрической практике для детей от 2 мес., а сироп рекомендован взрослым и детям с 3-летнего возраста. Препарат принимается перед едой, детям от 2 мес. до 1 года рекомендована доза по 10 капель 4 р/сут; от 1 года до 3 лет – по 15 капель 4 р/сут; от 3 лет и старше – по 25 капель 4 р/сут [13, 14]. Препарат обладает приятным вкусом, у него отсутствуют седативные свойства, он не вызывает нарушений когнитивных функций, не влияет на моторику желудочно-кишечного тракта и хорошо переносится всеми группами больных. Какие-либо

лекарственные взаимодействия для бутамирата не описаны, поэтому он может быть использован в комплексном лечении ряда заболеваний [13, 14].

Таким образом, адекватно подобранная терапия позволяет ликвидировать либо эффективно контролировать кашель. Синекод® является высокоэффективным и безопасным средством для лечения сухого кашля у

взрослых и детей, отвечает всем основным требованиям, предъявляемым к современным препаратам, и может быть рекомендован в качестве препарата выбора для лечения сухого кашля любой этиологии и для подавления кашля в пред- и послеоперационном периоде при хирургических вмешательствах и диагностических манипуляциях в области респираторного тракта.



ЛИТЕРАТУРА

1. Геппе Н.А., Снегоцкая М.Н. Вопросы дифференциальной диагностики и терапии кашля у детей. *Consilium Medicum, приложение «Педиатрия»*, 2006, 2: 19-22.
2. Радциг Е.Ю. Кашель – защитный механизм и симптом инфекций дыхательных путей. *Педиатрия*, 2009, 88(5): 12-117.
3. Таточенко В.К. Педиатру на каждый день – 2016. Справочник по диагностике и лечению. М., 2016, 271 с.
4. Заплатников А.Л., Короид Н.В. и др. Острые респираторные вирусные инфекции в практике врача-педиатра: вопросы рациональной терапии. *РМЖ. Болезни дыхательных путей*, 2014, 5: 374-378.
5. Васюнина А.В., Краснова Е.И., Панасенко Л.М. Коклюш у детей. *Лечащий врач*, 2011, 10/11. <https://www.lvrach.ru/2011/10/15435280/>.
6. Бабаченко И.В., Курова Н.Н., Ценева Г.Я. Коклюшная инфекция в условиях антигенного дрейфа Bordetella pertussis. *Вопросы современной педиатрии*, 2006, 6: 24-27.
7. Зайцева О.В. Кашель у детей: рациональный выбор терапии. *Медицинский совет*, 2016, 16: 68-72.
8. Сафина А.И. Лечение кашля при острых респираторных инфекциях у часто болеющих детей. *Вопросы современной педиатрии*, 2014, 13(1): 88-91.
9. Blaiss MS, Dicpinigaitis PV, Eccles R. Consumer attitudes on cough and cold: US (ACHOO) survey results. *Current Medical Research & Opinion*, 2015: 1-12.
10. Никифорова Г.Н. Синекод® – препарат выбора для лечения сухого кашля у детей и взрослых. *РМЖ. Болезни дыхательных путей*, 2011, 23: 1436.
11. Materazzi F, Capano R, D'Urso B, Visco A. Note terapeutiche sul butamirato citrato. *Gazz. med. rial.*, 1984, 143(4): 229-232.
12. Miko P. The use and safety of butamirate containing drops, syrup and depot tablets in Hungary. *Orv. Hetil.*, 2005, 146(13): 609-612.
13. Инструкция по применению препарата Синекод сироп. http://suhoykashel.ru/_media/docs/Sinecod-syrup-instruction-200ml.pdf.
14. Инструкция по применению препарата Синекод капли. http://suhoykashel.ru/_media/docs/Sinecod-drops-instruction-%D0%A1%D0%B8%D0%BD%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%B4%D0%BA%D0%B0%D0%BF%D0%BB%D0%B8.pdf.
15. Charpin J. Expertise clinique d'un antitussif soluble buvable, le citrate de butamirate des laboratoires Valpan compare au Silomat sirop. *Hopital Ste Marguerite, Marseille, France. Report*, 1982, 2: 11.



**МЕДИЦИНСКИЙ
СОВЕТ**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА

www.med-sovet.pro

- АРХИВ ЖУРНАЛА С УДОБНЫМ ПОИском
- НОВОСТНОЙ РАЗДЕЛ
- ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К ТЕСТАМ И ЗАДАЧАМ

НАШИ ГРУППЫ В СОЦСЕТЯХ



Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Журнал индексируется службой «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ), размещен в Электронной научной библиотеке.

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3436
remedium@remedium.ru

ТАКТИКА ПЕДИАТРА

ПРИ АБДОМИНАЛЬНОЙ БОЛИ У ДЕТЕЙ

Функциональная абдоминальная боль у детей и подростков характеризуется широчайшим диапазоном проявлений, не относится к отдельной нозологической форме, имеет клиническую, прогностическую значимость и поддерживает интерес интернистов к диагностике и лечению. Учитывая большое разнообразие признаков системности процесса в детском возрасте, целесообразно комплексно обследовать больных с абдоминальной болью. Принципиальное значение для педиатрической практики имеет точный синдромный диагноз, который определяет необходимость и стратегию лечения, при этом тактической задачей врача является выбор препарата с наибольшим терапевтическим и наименьшим токсическим потенциалом.

Ключевые слова: дети, абдоминальная боль, тримебутин.

**N.I. URSOVA, MD, Prof., Moscow Regional Research and Clinical Institute
TACTICS OF PEDITRY IN ABDOMINAL PAIN IN CHILDREN**

The functional abdominal pain in children and teenagers is characterized by a wide range of manifestations, doesn't belong to the separate nosologic form, has clinical, prognostic importance and supports interest of internists to diagnostics and therapy. Taking into account a great variety of signs of the process systemic nature in children it's reasonable to examine patients with the abdominal pain as a complex. The accurate syndrome diagnosis that determines the necessity and strategy of treatment is of paramount importance for pediatric practice whereas the task of the doctor is the choice of the drug with the maximum therapeutic and minimum toxic potential.

Keywords: children, abdominal pain, trimebutin.

Согласно данным последних исследований, абдоминальная боль – клиническая проблема, часто встречающаяся в гастроэнтерологической практике среди детей и подростков, является основной причиной обращения к врачу и нарушения социальной адаптации ребенка [1]. Специалисты Международной ассоциации боли (IASP) определили ее как неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей; как один из видов чувствительности, возникающих вследствие поступления в центральную нервную систему патологических импульсов с периферии без единого универсального раздражителя [2, 3].

Клинический пример. Мальчик 7 лет поступил в приемное отделение с жалобами на резкую, спастическую боль в животе, тошноту и рвоту с примесью желчи. Из медицинского анамнеза: эпизоды абдоминальной боли появились год назад, длительностью от 15 до 30 мин, повторяются через различные временные интервалы, не связаны с приемом пищи, физической нагрузкой, актом дефекации, не уменьшаются при изменении положения тела. Со слов мамы пациента, похудения, лихорадки, ознобов, изменения цвета мочи и кала, желтухи не было. Пробное применение антацидных препаратов, спазмолитиков не использовалось. Удалось установить, что накануне данного болевого приступа мальчик был на праздновании дня рождения своего приятеля, где, естественно, имели место погрешности в диете. Физикальное исследование: температура 36,6 °С, интоксикация отсутствует, лежит на спине, ноги согнуты в коленях. Живот напряжен, болезненный при пальпации в околопупочной зоне, кишечные шумы прослушиваются. Клини-

ческий анализ крови, биохимические показатели функции печени, активность амилазы и липазы оказались нормальными. Трансабдоминальная ультрасонография по поисковой методике патологии не выявила, желчный пузырь без признаков уплотнения стенки и сладжа, внутривенные и внепеченочные желчные протоки не расширены, печень, доступные исследованию отделы поджелудочной железы, селезенка, почки, мочевого пузыря без эхографических особенностей.

Таким образом, несмотря на то, что у данного пациента не удалось выявить морфологический субстрат абдоминальной боли, описанная ситуация типична, она часто наблюдается в педиатрической практике. Суммируя результаты анамнеза и реальной объективной оценки обследования ребенка, мы можем заподозрить у него функциональные нарушения в системе билиарного тракта (желчного пузыря), которые до настоящего времени сохраняют лидирующее положение в структуре болезней органов пищеварения у детей. Другая функциональная патология желудочно-кишечного тракта (функциональная желудочная диспепсия, синдром раздраженного кишечника) была исключена на основании подробного анализа клинической картины и четких диагностических критериев функциональных заболеваний желчного пузыря (по официальным рекомендациям Римского консенсуса III и IV) (табл. 1, 2, 3) [4–6].

Учитывая тот факт, что функциональная абдоминальная боль у детей и подростков характеризуется широчайшим диапазоном проявлений и связана с различными функциональными расстройствами пищеварительной системы, врачи должны уметь распознать нозологические

Таблица 1. Диагностические критерии функциональных заболеваний желчного пузыря (с изменениями по: Behar J., Corraziari E., Guelrud M. Functional gallbladder and sphincter of Oddi disorders. Gastroenterology, 2006,130: 1498-1509)

<p>Приступы боли в эпигастрии или правом подреберье (у детей дошкольного и младшего школьного возраста – в околопупочной зоне), с нормальными биохимическими показателями функции печени и активностью амилазы и липазы, удовлетворяющие всем следующим критериям:</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Приступы боли продолжаются в течение 30 мин и более. 2. Симптоматика периодически повторяется через различные временные интервалы (не ежедневно). 3. Боль постепенно нарастает до стабильного уровня. 4. Боль вынуждает пациента прерывать занятия и обратиться за неотложной помощью. 5. Боль не уменьшается после дефекации. 6. Боль не уменьшается при изменении положения тела. 7. Боль не уменьшается после приема антацидов. 8. Исключены структурные изменения, которые могли бы давать симптомы, выявленные у пациента
<p>Боль может сопровождаться одним или более из следующих дополнительных симптомов:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Тошнота и рвота. • Иррадиация в спину и/или в правую подлопаточную область. • Боль вынуждает пациента проснуться среди ночи

Таблица 2. Критерии специфичности жалоб при функциональной желудочной диспепсии

Постпрандиальный дистресс-синдром (meal-induced dyspeptic symptoms)	Синдром эпигастральной боли (epigastric pain)
<p>Обязательные критерии: беспокоящее чувство полноты после еды, возникающее после приема обычного объема пищи, по крайней мере несколько раз в неделю. Быстрая насыщаемость (сытость), в связи с чем невозможно съесть обычную порцию пищи, по меньшей мере несколько раз в неделю</p>	<p>Обязательные критерии: боль или жжение, локализованные в эпигастрии как минимум умеренной интенсивности с частотой не менее одного раза в неделю. Боль периодическая. Нет генерализованной боли или боли, локализующейся в других отделах живота или грудной клетки. Нет улучшения после дефекации или отхождения газов. Нет соответствия критериям функциональных расстройств желчного пузыря или сфинктера Одди</p>
<p>Подтверждающие критерии: могут быть вздутия в верхней части живота или тошнота после еды, или чрезмерная отрыжка. Эпигастральный болевой синдром может сопутствовать</p>	<p>Подтверждающие критерии: боль может быть жгучей. Боль обычно появляется или, наоборот, уменьшается после приема пищи, но может возникать и натощак. Постпрандиальный дистресс-синдром может сопутствовать</p>

Примечание. Римский консенсус IV в зависимости от преобладания в клинической картине тех или иных жалоб предлагает выделять два основных клинических варианта функциональной желудочной диспепсии [6].

формы этих расстройств, мониторировать их течение и при необходимости быть готовыми к ревизии существующего диагноза. При этом важно учитывать тот факт, что при уже имеющихся функциональных расстройствах всегда повышается риск органических изменений различных органов пищеварительной системы, вплоть до развития осложнений.

Причины развития абдоминальной боли у детей – предмет интенсивных исследований, однако много вопросов остается без ответа. В настоящее время получены весьма убедительные данные о том, что боль представляет собой объективное ощущение человека, формируемое центральными структурами на восприятие импульсов, идущих с периферии [1, 7]. Последние оцениваются чувствительными рецепторами, болевое сообщение передается через первичные афферентные волокна в спинной мозг, где через восходящие нервные пути попадает в синапсы особых зон среднего мозга, варолиева моста и промежуточного мозга. Из этих нижних отделов центральной нервной системы ноцицептивное (болезненное) оповещение может отправляться в лимбические и соматосенсорные зоны коры головного мозга, где происходит детализация боли [8].

В число сигнального рецепторного аппарата, по новейшим данным, входят две категории сенсорных

рецепторов. Первая группа рецепторов расположена в клетках периферических органов и тканей: ободочной кишке, тонкой кишке, мочеточнике, мочевом пузыре, желчных путях, сердце – и работает по принципу специфической реакции на вредные раздражители [9]. Другое семейство афферентных висцеральных рецепторов в механизмах контроля боли реагирует не стандартно,

Таблица 3. Диагностические критерии синдрома раздраженного кишечника

<p>Рецидивирующая абдоминальная боль или дискомфорт в области живота по меньшей мере 4 дня в месяц, связанные с актом дефекации, с изменением частоты дефекации, с изменением формы и консистенции стула</p>
<p>Если абдоминальная боль не исчезает после излечения от функционального запора</p>
<p>Если клинические симптомы после полного обследования не могут быть объяснены другими патологическими состояниями</p>

Примечание. Определение синдрома раздраженного кишечника, данное Всемирной гастроэнтерологической организацией (World Gastroenterology Organisation, WGO) в 2009 г., характеризует рассматриваемую патологию как функциональное расстройство кишечника, при котором абдоминальная боль или дискомфорт ассоциируется с дефекацией и/или изменением в его схеме. Согласно действующему международному соглашению – Римским критериям III и IV, диагноз устанавливается соответственно следующим диагностическим критериям (табл. 3). Любое несоответствие представленным критериям является показанием к расширенному диагностическому поиску потенциальной причины абдоминальной боли.

а только на высокий разряд импульсов. При нормальном диапазоне раздражения рецепторы передают об органе физиологическую информацию (механическую, химическую, термальную или осмолярную). В ответ на экстремальную стимуляцию восприимчивость чувствительности рецепторного аппарата усиливается, происходит патологическая активация данных рецепторов с индукцией гиперчувствительности, которая считается основным иницирующим фактором в реализации боли [9].

По мнению ряда авторов, наиболее важную роль играют специфические ноцицептивные рецепторы [10–12]. Чем более специфичны рецепторные связи, тем острее и непродолжительнее будет боль. В последующем, соответственно универсальным закономерностям сигнального каскада, при рецидивирующем стрессовом воздействии подключаются дополнительные неспецифические рецепторы. При этом абдоминальная боль усиливается, становится более упорной, в центральной нервной системе образуются прочные взаимосвязи, которые поддерживают персистенцию боли. Психологические факторы, обуславливающие сложные компоненты психосоциальной дисфункции, также имеют важное значение в предикции перехода боли в хроническую фазу [13, 14]. Эти сведения являются принципиально важными в клиническом отношении, так как они объясняют, почему хроническую боль лечить значительно труднее, чем острую, и обосновывают необходимость как можно раннего назначения препаратов, устраняющих абдоминальный синдром.

Патогенетические механизмы формирования болевых ощущений у пациентов с функциональной желудочной диспепсией, функциональным расстройством желчного пузыря, синдромом раздраженного кишечника, очевидно, многофакторны и до конца не изучены [10–12]. Однако на сегодняшний день висцеральная гиперчувствительность вышеперечисленных органов считается универсальным и релевантным патофизиологическим механизмом в отношении абдоминальной боли [6–10, 14]. Висцеральная гиперчувствительность является причиной формирования избыточного корригирующего ответа – чрезмерно сильного сокращения и/или растяжения стенки органа выше ноцицептивного порога. Висцеральная гиперчувствительность складывается также и в результате выброса в межклеточную жидкость, окружающую болевые рецепторы, биохимических и иммунологически активных медиаторов (ионы водорода и калия, серотонин, гистамин, простагландины, брадикинин). Это, в свою очередь, нарушает физиологическую и химическую среду вокруг ноцицепторов и усиливает их возбуждение [13–16]. Большинство из данных нейромедиаторов обнаруживают как в кишечнике, так и головном мозге, что создает потенциал для интегрированных результатов болевой модуляции. Предполагается, что возрастные и индивидуальные колебания уровня вышеперечисленных гормонов также имеют значение в возникновении дисрегуляции деятельности тонкой и толстой кишок при абдоминальном синдроме.

Кроме того, повышение чувствительности первичного ноцицептора приводит к усилению активности нейронов,

посылающих импульсацию в синапсы спинномозговых ганглиев и задних рогов спинного мозга. Последние считаются центром модуляции нормального болевого сигнала. В связи с этим изменения, происходящие в заднем роге в условиях патологии, во многом являются определяющими для развития центральной сенситизации. Следует иметь в виду, что в условиях длительной стимуляции нарушается и функция антиноцицептивных структур, что, в свою очередь, приводит к формированию в центральной нервной системе целого комплекса перевозбужденных нейронов, которые становятся источником импульсов, активизирующих ретикулярную формацию, ядра таламуса, лимбическую систему, соматосенсорные поля коры головного мозга. Важную роль в развитии хронического паттерна боли играет эмоциональный фактор [17–20]. Для эпизодических проявлений абдоминальной боли причиной служат преходящие эмоциональные переживания, например конфликт в школе, ссора с близкими, друзьями, неудачно выполненное ответственное поручение и любые другие, внезапно возникающие неприятности. В случаях когда конфликтная или стрессовая ситуация затягивается надолго, пребывание в состоянии хронического эмоционального напряжения не позволяет ребенку расслабиться, возникает опасность появления ежедневных болевых эпизодов.

Сложность патогенетических механизмов абдоминальной боли отражается и в терапевтических аспектах. Несмотря на широкую встречаемость синдрома в педиатрии, в настоящее время отсутствуют гарантированно эффективные стандарты его лечения. Принципиальное значение для медицинской тактики имеет точный нозологический диагноз абдоминальной боли, который определяет необходимость, стратегию и объем медицинских вмешательств. Стоит отметить, что общепризнана целесообразность системного подхода к терапии, который ориентирован на самые разные звенья патогенеза и включает мероприятия по нормализации режима, характера питания, назначения лекарственных средств с доказанным уровнем преимущества в безопасности и широким спектром терапевтических возможностей.

Патогенетические механизмы формирования болевых ощущений у пациентов с функциональной желудочной диспепсией, функциональным расстройством желчного пузыря, синдромом раздраженного кишечника, очевидно, многофакторны и до конца не изучены

В настоящее время очевидно, что большое значение для ребенка имеет пищевой рацион, при этом все диетические мероприятия должны предусматривать элиминацию индивидуально непереносимых продуктов и напитков. Было доказано, что три специфические группы пищевых веществ являются несомненным триггерным фактором, способным вызвать развитие гастроинтестинальных симптомов у детей [21–25]. Во-первых, это FODMAP – англоязычный акроним, обозначающий коротко-

цепочечные углеводы (олигосахариды, дисахариды, моносахариды и близкие по строению сахароспирты – полиолы), которые не полностью всасываются в тонкой кишке, приводят к повышенному газообразованию и вызывают постпрандиальное растяжение кишечного просвета. Во-вторых, это биологически активные химические вещества, содержащиеся в пище: салицилаты, амины и глутаматы, пищевые добавки (глутаматы, для усиления вкуса, бензоаты, сульфиты и нитраты), используемые в качестве консервантов и красителей. К сегодняшнему дню известно, что они являются основными афферентными стимулами энтеральной нервной системы. Химические вещества способны активировать TRP-каналы (transient receptor potential channels), которые ответственны за формирование висцеральной гиперчувствительности, а также влиять на тучные клетки, продуцирующие цистеиновые провоспалительные лейкотриены, вызывающие спазм гладкой мускулатуры и увеличение сосудистой проницаемости. В-третьих, это глютен, в частности его непереносимость, не связанная с целиакией [25, 26].

Таким образом, к настоящему времени назрела необходимость пересмотра существующих групповых диетических рекомендаций и расширения возможности использования продуманной индивидуальной диетической коррекции, имеющей важное терапевтическое значение особенно у гастроэнтерологических больных. Становится очевидным, что с помощью специальных наборов продуктов и характера лечебной диеты можно влиять на функциональное состояние желудочно-кишечного тракта. Данное обстоятельство особенно актуально в педиатрии, так как, по сути, любая лимитирующая диета может способствовать развитию нутритивных нарушений, проявляющихся специфическими видами алиментарного дефицита, что опасно для растущего организма ребенка.

Своевременное купирование болевого синдрома в детской гастроэнтерологии – задача основная, трудная, и ее решение зависит от интенсивности и продолжительности боли, сопутствующих заболеваний и предшествующего опыта применения спазмолитических препаратов. Кроме того, спазмолитики последнего поколения, доказавшие свою высокую эффективность в купировании приступов абдоминальной боли у взрослых, не назначаются пациентам моложе 18-летнего возраста (мебеверин гидрохлорид, пинаверия бромид, гимекромон). Спазмолитики же первого поколения, к сожалению, имеют существенные индивидуальные различия эффективности, а также многочисленные недостатки с проявлением универсального системного эффекта, которые имеют обратимый характер, но ограничивают возможность препаратов в широком клиническом применении. Современные руководства в качестве лекарственного средства направленного действия, купирующего спазмы и болевой синдром с нормализацией моторно-тонической функции желудочно-кишечного тракта, предлагают использование российского препарата Тримедат®.

Тримебутин (Тримедат®) представляет собой химическую структуру 2-диметиламино-2-фенилбутилэфир 3,4,5-триметоксибензойной кислоты. Был синтезирован в 1969 г. во

Франции, зарегистрирован и вошел в клиническую практику как перспективный препарат для лечения различных клинических форм функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у детей (с 3 лет) и взрослых.

Своевременное купирование болевого синдрома в детской гастроэнтерологии – задача основная, трудная, и ее решение зависит от интенсивности и продолжительности боли, сопутствующих заболеваний и предшествующего опыта применения спазмолитических препаратов

Тримебутин быстро адсорбируется из тонкой кишки, в печени окисляется микросомными ферментами и трансформируется в метаболит N-дисметилтримебутин, который более фармакологически активен, чем его предшественник. Тримебутин и его активный метаболит специфичны в отношении опиатных рецепторов, которые находятся как в структурах нервной системы, так и в клетках периферических органов и тканей (в окончаниях афферентных нейронов, нервных ганглиях, мезентериальных сплетениях желудочно-кишечного тракта). В основе их механизма действия лежит лиганд-рецепторное взаимодействие с последующими многочисленными физиологическими эффектами. Учитывая гетерогенность опиатных рецепторов, тримебутин таргетно влияет на основные звенья развития абдоминального синдрома, потенцируя различные эффекты, которые можно дифференцировать по категориям. Первая категория – способность тримебутина к саморегуляции, т. е. оказывать прямое стабилизирующее влияние на патологически измененный тонус гладкомышечных клеток и периферическую активность органов желудочно-кишечного тракта. Например, при гиперкинетических состояниях препарат связывается с κ-рецепторами, расположенными на миоцитах и ганглиях энтеральной нервной системы, и проявляет тормозящий эффект, уменьшая мышечную активность. При исходной гипотонии тримебутин вызывает стимуляцию μ- и δ-рецепторов, восстанавливая нормальную перистальтику.

Вторая категория – возобновление нормальной висцеральной чувствительности. Препарат способен непосредственно оказывать регуляторное воздействие на функционирование ноцицепторов, повышая их адаптацию, а также уменьшать чувствительность афферентных нейронов энтеральной нервной системы, проявляя местное анестетическое действие. Обезболивающий четко выраженный эффект объясняется в том числе посредством задействования секреторных факторов, взаимодействующих с Na⁺-зависимыми каналами. Стало известно также о молекулярном влиянии тримебутина на Ca⁺⁺-зависимые каналы, которое после подавления гипертонии и гипертонуса препятствует развитию нежелательной вторичной мышечной гипотонии.

Таким образом, терапевтическое действие тримебутина (Тримедат®) обусловлено сочетанием обезболивающего, спазмолитического и возобновляющего моторную

активность полых органов желудочно-кишечного тракта эффектов, что, соответственно, способствует гармоничному восстановлению нарушенных функциональных механизмов при функциональной желудочной диспепсии, дискинезии желчного пузыря, синдроме раздраженного кишечника [27–32].

Для симптоматической терапии функциональной абдоминальной боли широко используют энтеросорбенты. Биологический смысл адсорбции заключается в том, что она происходит под влиянием молекулярных сил поверхности адсорбента и ведет к уменьшению свободной поверхностной энергии, что отчасти объясняет известные явления дезинтоксикации в медицинской практике. Согласно имеющимся данным, Смекта и Энтеросгель обладают адсорбционной способностью по отношению к веществам различной молекулярной массы, поэтому адсорбируют бактерии, вирусы и бактериальные токсины. Кроме того, повышают адсорбционную емкость и реализуют обволакивающее действие в отношении слизистой оболочки кишечника.

Логичным дополнением к вышеизложенным видам лечения является назначение современных пробиотиков

(Энтерол, Нормобакт L, Хилак форте), которые обладают рациональным терапевтическим воздействием практически при любых острых и хронических заболеваниях, меняющих функциональность микробиоты и кишечного барьера.

Таким образом, представленные в настоящей статье данные однозначно показывают, что абдоминальная боль является серьезной проблемой интернистов, требующей дифференцированного подхода. Наиболее часто она возникает при функциональных расстройствах желудочно-кишечного тракта и не всегда поддается стандартной терапии. При использовании спазмолитиков возникает ряд проблем, основными из которых являются выбор препарата, определение суточной дозы и продолжительность лечения. Тримедат® позволяет воздействовать на важные патофизиологические механизмы, вызывающие абдоминальную боль, а за счет эффекта саморегуляции имеет преимущества перед другими спазмолитическими средствами. В связи с многокомпонентным действием препарат используется сегодня в широкой клинической практике для лечения функциональных расстройств как у детей, так и взрослых.



ЛИТЕРАТУРА

- Sperber AD, Drossman DA. Functional Abdominal Pain Syndrome. *The American Journal of Gastroenterology*, 2010, 105: 770-75.
- ISAP, Pain: Clinical updates Vol. XX, issue 2 march 2012, Identification and treatment of Neuropathic Pain in patients with cancer <http://www.iosp-pain.org>.
- Beaulieu P, Lussier D, Porreca F, Dickeuson AH. Pharmacology of pain: ISAP Press 2010, 622 p.
- Drossman DA. The functional Gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology*, 2006, 130(5): 1377-90.
- Thompson WG. The road to Rome. *Gastroenterology*, 2006, 130(5): 1466-79.
- Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staino A, van Tilburg M. Childhood functional gastrointestinal disorders: Child/Adolescent. *Gastroenterology*, 2016, 150(6): 1469-80.
- Al-Chaer E, Feng Y, Willis WD. Visceral Pain: A disturbance in the sensorimotor continuum? *Pain Forum*, 1998, 3: 117-125.
- Zeltzer LK, Arnoult S, Hamilton A, DeLaura S. In: Human PE ed. Pediatric Gastrointestinal Motility Disorders. New York: Academy Professional Information Services, 1994: 155-176.
- Cervero F. Mechanisms of Visceral Pain, Past and Present. In: Gebhart GF, eds. *Visceral Pain: Progress in Pain Research and Management*. Seattle, WA: IASP Press, 1995: 25-40.
- Devor M. Pain mechanism and pain syndromes. 1996. An Updated Review, IASP Press: 103-12.
- Camilleri M. Peripheral mechanisms in irritable bowel syndrome. *N Engl J Med*. 2012, 367(17): 1626-35.
- Gao C, Liu S, Hu HZ, Gao N, Kim GY, Xia Y, Wood JD. Serine proteases excite myenteric neurons through protease-activated receptors in guinea pig small intestine. *Gastroenterology*, 2002, 123: 1554-64.
- Barbara G, Stanghellini V, DeGiorgio R, Gremion C, Cottrell Gs, Santini D, Pasquinelli G, Morselli-Labate AM, Grady EF, Bunnett NW, Collins SM, Corinaldesi R. Activated mast cell in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 2004, 12: 693-702.
- Barbara G, Wang B, Stanghellini V, Gremion C, Cottrell Gs, Di Nardo G, Trevisani M, Campi B, Geppetti P, Tonini M, Bunnett NW, Grundy D, Corinaldesi R. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 2007, 132: 26-37.
- Новиков А.В., Яхно Н.Н. Невропатическая боль, патофизиологические механизмы и принципы терапии. *ПМЖ*, 2001, 9(7-8): 318-27.
- Крыжановский Г.Н. Дисрегуляторная патология. Руководство для врачей и биологов. М.: Медицина, 2002. 38 с.
- Bonaz B. Visceral sensitivity perturbations integrations in the brain-gut axis in functional digestive disorders. *J Physiol Pharmacol*, 2003, 54(4): 27-42.
- De Zwart IM, de Ross A. MRI for the evaluation of gastric physiology. *Eur Radiol*, 2010, 20: 2609-16.
- Van Oudenhove L, Coen SJ, Aziz Q. Functional brain imaging of gastrointestinal sensation in health and disease. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(25): 3438-45.
- Irving GA, Wallace MS. Pain Management for the Practicing Physician. New York, NY: Churchill Livingstone, 1997.
- Tighe MP, Gummings JR, Afzal NA. Nutrition and inflammatory bowel disease: primary or adjuvant therapy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2011, 14(5): 491-96.
- Staudacher YM, Whelan K, Irving PM, Lomer MC. Comparison of symptom response following advice for a diet low in fermentable carbohydrates (FODMAPs) versus standard dietary advice in patients with irritable bowel syndrome. *J Hum Nutr Diet*, 2011, 24(5): 487-95.
- Murray K, Wilkinson-Smith V, Hoad C, Costigan C, Cox E, Lam C, Marciani L, Gowland P, Spiller RC. Differential Effects of FODMAPs (Fermentable Oligo-, Di-, Monosaccharides and Polyols) on Small and Large Intestinal Contents in Healthy Subjects Shown by MRI. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109: 11-119.
- Yang J, Fox M, Cong Y, Chu H, Zheng X, Long Y, Fried M, Dai N. Lactose intolerance in irritable bowel syndrome patients with diarrhea: the roles of anxiety, activation of the innate mucosal immune system and visceral sensitivity. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 39(3): 302-311.
- Verdu EF. Can gluten contribute to irritable bowel syndrome? *Am J Gastroenterol*, 2011, 106: 516-18.
- Yoon SL, Grundmann O, Koepp I, Faffell L. Management of irritablebowelsyndrome in adults: conventional and complementary/alternativeapproaches. *Altern Med Rev*, 2011, 16(2): 134-51.
- Schang JC, Devroede G, Pilote M. Effects of trimebutine on colonic function in patients with chronic idiopathic constipation: evidence for the need of a physiologic rather than clinical selection. *Dis Colon Rectum*, 1993, 36(4): 330-36.
- Delvaux M, Wingate D. Trimabutine: mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results. *J Int Med Res*, 1997, 25(5): 225-46.
- Walters JM, Crean P, McCarthy CF. Trimebutine, a new antispasmodic in the treatment of dyspepsia. *Ir Med J*, 1980, 73(10): 380-81.
- Kountouras J. Efficacy of trimebutine therapy in patients with gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome. *Hepatogastroenterology*, 2002, 49(43): 193-97.
- Dupon C. Effect du Trimebutine dans les colopathies fonctionnelles de l'enfant. *Medicine Enfance*, 1982, 2: 6.
- Ruepert T, Quarero A, de Wit N, van der Heijden GJ, Rubin G, Muris JWM. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 8: CD003460.

ТРИМЕДАТ

РИТМ ПИЩЕВАРЕНИЯ КАК ПО НОТАМ



РУ ЛСР-005534/07 от 28.1.207



Контроль спазма^{1,2}

- Воздействие на натриевые и кальциевые каналы гладкой мускулатуры ЖКТ

Контроль боли^{1,3}

- Снижение висцеральной гиперчувствительности, местное анестетическое действие

Контроль моторики^{4,5}

- Замедляет моторику при гиперкинезии (диарея, спазмы), стимулирует перистальтику и восстановление тонуса (тяжесть, запор, дисфункция желчных путей)

1. Roman et al. Pharmacological Properties of Trimebutine and N-Monodesmethyltrimebutine. J Pharmacol Exp Ther. 1999; 269: 1301-1307.
 2. Riviere. Peripheral kappa-opioid agonists for visceral pain. Br J Pharmacol. 2004 April; 141(B): 1331-1334.
 3. Hyun-Tai Lee, Byung Joo Kim. Trimebutine as a Modulator of Gastrointestinal Motility. Arch Pharm Res Vol 34, No 6, 861-864, 2011
 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Тримедат ЛСР-005534/07-200317
 5. О.Н. Менделкин. Функциональные расстройства кишечника и желчевыводящих путей. Лечебные подходы, выбор спазмолитика. Лечащий врач. #02/12

ОСТРЫЕ КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ: ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

Острые кишечные инфекции вирусной этиологии являются одной из наиболее распространенных групп инфекционных заболеваний в детском возрасте. Широкая распространенность, нестойкость иммунитета, большая частота микст-инфекций определяют стабильно высокий уровень заболеваемости, что в сочетании со значительной долей среднетяжелых и тяжелых форм является существенным бременем для отечественного здравоохранения. В статье представлены основные данные по этиологии, патогенезу, клинической картине и лечению данной группы заболеваний.

Ключевые слова: дети, острая диарея, ротавирусная инфекция, пробиотики.

D.V. USENKO, MD, E.A. GORELOVA, PhD in Medicine

Central Research Institute of Epidemiology under Rospotrebnadzor, Moscow

ACUTE INTESTINAL INFECTIONS OF VIRAL ETIOLOGY IN CHILDREN: PROSPECTS FOR DIAGNOSIS AND THERAPY

Acute intestinal infections of viral etiology are among the most common groups of infectious diseases in childhood. The wide prevalence, instable immunity, high incidence of mixed infections result in a sustainably high incidence rate; this, in combination with a significant proportion of moderate to severe forms, is a heavy burden for the national health care. The article provides key data on the etiology, pathogenesis, clinical pattern and treatment of the group of diseases.

Keywords: children, acute diarrhea, rotavirus infection, probiotics.

Среди инфекционных заболеваний детского возраста острые кишечные инфекции (ОКИ) уверенно занимают лидирующие позиции. Данные статистических отчетов свидетельствуют о достаточно напряженной эпидемической ситуации по большинству нозологических форм с тенденцией к ежегодному приросту в объеме 4–7% [1]. Количество официально регистрируемых случаев ОКИ у детей от 0 до 17 лет составляет от 470 до 570 тыс. в год. Безусловно, оценить реальную распространенность ОКИ в детской популяции достаточно сложно, учитывая значительную долю стертых и легких форм заболевания. Помимо недоучета официальной заболеваемости, стертые и легкие формы ОКИ в детском возрасте могут играть важное значение в формировании нозокомиального инфицирования, в первую очередь в отделениях респираторных инфекций, при госпитализации больных ОРВИ, у которых нередко регистрируются нарушения стула, без проведения должной лабораторной диагностики. К примеру, в 2010 г. в детских стационарах было зафиксировано 2 518 случаев ИСМП, из которых на долю ОКИ пришлось 34,8%, а в этиологической структуре лидировали ротавирусная (30%) и норовирусная инфекции (31,6%). К числу факторов, влияющих на данные о распространенности ОКИ, также относится высокая стоимость лабораторной верификации, необходимость одновременной детекции 10–15 видов возбудителей при относительной ретроспективности результатов этиологической расшифровки.

Острые диарейные заболевания входят в четверку главных причин смерти детей на планете. По данным ВОЗ, в 2010 г. 11% всех смертей детей первых 5 лет жизни в мире были ассоциированы с острой диареей, уступив

первое место лишь острой пневмонии (18%) [2]. В Европейском регионе на долю острых диарейных инфекций приходилось 13% от общего количества летальных исходов у детей в возрасте младше 5 лет. Американские исследователи сообщают о 150–250 млн ежегодно регистрируемых случаев инфекционной диареи, около 450 тыс. взрослых и 160 тыс. детей госпитализируются в стационары и более 300 случаев заканчиваются летальным исходом [3].

Спектр возбудителей ОКИ крайне разнообразен и включает бактерии, вирусы и простейшие из различных таксономических групп. Бактериальные ОКИ могут вызывать представители родов *Salmonella*, *Shigella*, патогенные штаммы *E. coli*, *Campylobacter*, *Staphylococcus*, *Klebsiella* и пр. Возбудителями вирусных ОКИ являются ротавирусы группы А и норовирусы, астровирусы, аденовирусы F, саповирусы (табл.). Обсуждается роль ротавирусов группы С, бокавирусов, вирусов аичи, парэховирусов, коронавирусов и прочих в развитии острого гастроэнтерита.

По данным международных исследований, от 50 до 80% случаев ОКИ у детей обусловлено диареегенными вирусами, и в первую очередь ротавирусами группы А и норовирусами 2-го генотипа [4, 5]. В России частота ротавирусного гастроэнтерита в структуре заболеваемости острыми кишечными инфекциями составляет 7–35%, а среди детей до 3 лет превышает 60% [6].

Ротавирусная инфекция. Возбудителем ротавирусного гастроэнтерита является вирус, входящий в обширный род *Rotavirus* семейства *Reoviridae*. Ротавирусная инфекция (РВИ) обуславливает более трети всех случаев тяжелых форм диареи в мире, от 20 до 60% госпитализаций по

Таблица. Дифференциальная диагностика вирусных диарей [18–22]

Дифференциально-диагностические признаки	Ротавирусная инфекция	Норовирусная инфекция	Аденовирусная инфекция (серотипы 40 и 41)	Астровирусная инфекция	Энтеровирусная инфекция
Возраст	Разный, чаще от 6 месяцев до 3 лет	Преимущественно старший	Преимущественно от 6 месяцев до 3 лет	Разный	Преимущественно ранний
Сезонность	Зимне-весенняя	Осенне-зимняя	Зимне-весенняя	Осенне-зимняя	Весенне-летняя
Пути инфицирования	Контактно-бытовой, возможен пищевой и водный	Пищевой, водный	Воздушно-капельный, пищевой, водный, контактно-бытовой	Контактно-бытовой, пищевой, водный	Воздушно-капельный, пищевой, водный, контактно-бытовой
Начало болезни	Острое	Острое	Подострое	Острое	Острое, нередко внезапное
Основные симптомы в первые сутки болезни	Лихорадка, рвота, диарея	Лихорадка, многократная рвота	Диарея	Лихорадка и диарея	Возможны различные клинические формы
Локализация инфекционного процесса в желудочно-кишечном тракте	Гастроэнтерит, энтерит	Гастрит, гастроэнтерит	Гастроэнтерит, энтерит, энтероколит	Энтерит	Энтерит
Тяжесть болезни	Чаще легкая и среднетяжелая	Легкая и среднетяжелая	Легкая, реже среднетяжелая	Легкая	Чаще легкая и среднетяжелая
Лихорадка	Фебрильная или субфебрильная	Нормальная или субфебрильная	Субфебрильная, реже фебрильная	Нормальная или субфебрильная	Фебрильная
День появления лихорадки и динамика	С 1 дня с нарастанием к 3 дню	С 1 дня	С 1 дня со снижением ко 2–3 дню	С 1 дня со снижением ко 2–3 дню	В зависимости от клинической формы
Длительность лихорадки	2–3 дня	1–2 дня	1–3 дня	1–2 дня	3–5 дней
Катаральные симптомы	Гиперемия и отечность мягкого неба и небного язычка, острый ринит	Не характерен	Ринофарингит, ларинготрахеит, конъюнктивит	Не характерен	Фарингит, конъюнктивит
Рвота (частота, интенсивность, сроки появления, длительность)	У большинства, повторная или многократная, с 1-го дня болезни, 2–7 дней	Ведущий симптом (синдром «зимних» рвот), повторная или многократная, 3–4 дня	Однократная, реже повторная, со 2-го дня болезни, 1–2 дня	Не характерна	Повторная, до 7–10 дней
Боли в животе (характер, интенсивность, локализация)	Редко, умеренные, в верхней половине живота	Умеренные, в верхней половине живота	Часто, разной интенсивности, в верхней половине живота, в околопупочной или правой подвздошной области при явлениях мезаденита	Не характерны	Разлитые, приступообразные, в верхней половине живота
Метеоризм	У каждого третьего больного	В большинстве случаев	Возможен	Возможен	Возможен у половины больных
Характер стула	Обильный, водянистый, слабоокрашенный, без примесей	Жидкий или водянистый, без патологических примесей	Жидкий или водянистый, без патологических примесей	Жидкий или кашицеобразный, без патологических примесей	Жидкий или водянистый, с незначительной примесью слизи
Максимальная частота стула	6–10 раз	3–5 раз	4–6 раз	До 5 раз	5–10 раз
Сроки появления и дальнейшая динамика диареи	С первого дня болезни с последующим нарастанием	1–2 сутки	С первого дня болезни с последующим уменьшением к 3–4 дню	С первого дня	С первого дня болезни с последующим нарастанием
Длительность диареи	2–7 дней	3–4 дня	Более 5 дней	До 10–14 дней	До 10–14 дней
Гепатолиенальный синдром	Не характерен	Не характерен	У части больных	У части больных	Возможен
Экзантема	Не характерна	Не характерна	Не характерна	Не характерна	Пятнистая, пятнисто-папулезная

поводу ОКИ, при этом 95% детей переносят заболевание в первые 5 лет жизни. Для ротавирусов (RV) характерны антигенное разнообразие и высокий уровень генетической изменчивости. Как и вирус гриппа, RV имеет два типоспецифических антигена VP4 и VP7 (в наружной оболочке), которые определяют Р- и G-серотип каждого штамма. Секреторные копроантитела IgA к этим антигенам имеют основное протективное значение. К настоящему времени известно не менее 37 Р- и 27 G-серотипов RV группы А, патогенных для человека, которые в циркулирующих штаммах встречаются в самых различных сочетаниях [7]. Согласно данным зарубежных эпидемиологических исследований, наиболее распространенными комбинациями многие годы являются G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] серотипы RV. В нашей стране в последние годы наибольшее распространение имел G4P[8] тип RV группы А, составлявший 50,2% в 2011–2012 гг. и 36,5% в 2012–2013 гг. [8].

Патогенез диарейного синдрома при РВИ многофакторный. Внедрение RV в энтероциты апикальной части микроворсин начальных отделов тонкого кишечника сопровождается их гибелью, замещением функционально неполноценными эпителиальными клетками с низкой ферментативной активностью, что приводит к развитию мальабсорбции углеводов. Однако на животных моделях было выявлено развитие диареи еще до формирования гистопатологических изменений тонкой кишки (важно отметить, что их распространенность достаточно ограничена и не сопоставима с площадью слизистой тонкой кишки). Это позволило говорить о ведущей роли NSP4-белка – вирусного энтеротоксина – в развитии диарейного синдрома. NSP4 специфично связывается с неопознанным клеточным рецептором, вызывая активацию Ca²⁺-транспортных систем и повышая его выход из внутриклеточного депо. Внутриклеточная экспрессия NSP4 приводит к нарушению структур межклеточных «плотных контактов» и увеличивает концентрацию филаментозного актина, что снижает барьерную функцию слизистой и повышает парacellularную проницаемость. Помимо этого, целью NSP4-белка могут быть и клетки крипт, где он вызывает секрецию хлоридов, взаимодействуя с кальций-зависимыми ионными каналами, что также повышает экскрецию жидкости. Важное значение в развитии диареи при ротавирусной инфекции имеет влияние NSP4 на энтеринервную систему, что приводит к ишемии ворсин и усилению моторики кишечника. В исследованиях Hagbom et al. были получены новые данные о патогенезе рвоты при РВИ: установлена способность RV поражать энтерохомаффинные клетки кишечника и стимулировать выработку 5-гидрокситриптамина (серотонина), что, в свою очередь, активирует вагусные афферентные пути и стимулирует стволовые структуры мозга, контролируемые рвоту [9].

Клинические проявления РВИ включают триаду симптомов: повышенную температуру тела, рвоту и понос – DFV-синдром (диарея, лихорадка, рвота). Заболевание в большинстве случаев характеризуется острым началом, развитием интоксикационного синдрома, симптомами поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и умеренными катаральными явлениями со сторо-

ны верхних дыхательных путей. Указанные симптомы отмечают у 90% заболевших детей, возникают почти одновременно, в первые дни болезни. У 10% больных рвота и диарея появляются на 2–3 день заболевания. Длительность лихорадки у 70% детей не превышает 3 дней, у 30% больных может составить 7 дней и более. Рвота чаще бывает повторной и многократной (85–94% больных), хотя длительность ее у большинства больных не превышает 3 дней. Диарея является основным симптомом заболевания, при этом у половины детей частота стула составляет от 5 до 10 и более раз. Стул носит преимущественно энтеритический (у 80%) или энтероколитический (у 20%) характер. Наиболее тяжелое течение отмечается при микстинфекции у детей раннего возраста.

Норовирусная инфекция. Калицивирусы человека включают более 80 вирусов, из которых патогенными для человека являются вирусы рода *Norovirus* и *Sapovirus*. Различают несколько генетических групп норовирусов (GI, GII, GIII, GIV и GV), которые подразделяются на разные кластеры или генотипы, серотипы, штаммы и изоляты. Большинство патогенных для человека норовирусов относятся к геногруппе GI (вирус Норфолк, вирус Пустыни Шилд и вирус Саут-Хэмптон), и GII (вирус Бристоль, вирус Лордсдейл, вирус Торонто, вирус Мексико, вирус Гавайи и вирус Снежных гор). Норовирусы группы II, генотип 4 (GII4), являются, по данным зарубежных исследований, причиной до 90% вспышек ОКИ. Вклад норовирусов в спорадическую заболеваемость ОКИ в нашей стране достигает 11,9–30% (в том числе 16,8% в моноинфекции и 13,1% – в сочетании с другими возбудителями) и уступает только ротавирусам.

Патогенез норовирусной инфекции изучен недостаточно. Достоверно не установлено место репликации норовирусов в клетках кишечника. В то же время вирус экскретируется с испражнениями и обнаруживается в рвотных массах.

В настоящее время клиника норовирусной инфекции изучена достаточно полно. При изучении 38 вспышек норовирусной инфекции у заболевших наблюдались следующие симптомы: тошнота (79%), рвота (69%), диарея (66%), головная боль (22%), лихорадка (37%), озноб (32%).

В исследованиях Горелова А.В. и соавт. показано, что у 62,96% детей с норовирусной инфекцией заболевание протекало в форме гастроэнтерита, у 37,04% – в форме гастроэнтероколита, у 35,18% больных в среднетяжелой форме, у 64,83% больных отмечалось легкое течение заболевания. Нередко норовирусная инфекция протекает в форме острого гастрита. Характерно острейшее начало заболевания – повышение температуры в течение 6–8 часов до 38,3–38,8 °С, появляются озноб, ломота в теле, миалгия, головокружение, головная боль. На высоте интоксикации у детей обычно развивается тошнота и рвота, взрослые чаще страдают диареей.

Астровирусная инфекция. Открытые в 1975 г. Madeley C.R., Cosgrove B.P. астровирусы (Av) в настоящее время разделены на 2 рода: *Mastrovirus* и *Astrovirus*. Род *Mastrovirus* включает в себя восемь типов Av человека (*human astroviruses* – HAstVs) и Av животных. Согласно современным данным, вирус поражает главным образом

эпителий тощей и подвздошной кишки. Однако повреждение слизистой кишечника и развитие воспаления были слабо выражены и носили неспецифический характер и, по мнению N.J. Sebige и соавт. (2004), являются неглавным в патогенезе диарейного синдрома. Высказывается мнение, что отсутствие гистопатологических изменений при АВИ, по аналогии с холерой, косвенно свидетельствует о токсиноподобном действии возбудителя, которое может проявляться как прямым, так и опосредованным воздействием на транспорт ионов в энтероцитах.

Описаний спорадических случаев астровирусной инфекции в доступной литературе мало. Для АВИ, по мнению ряда авторов, была характерна высокая частота легких и субклинических форм. Достаточно часто у детей авторы отмечали превалирование бессимптомных форм астровирусной инфекции. Клинически формы напоминали РВИ, но протекали более легко, хотя и с превалированием водянистой диареи. В последние годы все чаще стали обращать внимание на возрастающее значение астровирусов в развитии диарей у лиц с иммунодефицитами, включая ВИЧ-инфекцию, а также при нозокомиальных инфекциях.

Аденовирусная инфекция. Диареегенные аденовирусы (EAdS) серотипов 40 и 41, входящие в группу F семейства Adenoviridae, впервые были идентифицированы в 1975 г. Удельный вес аденовирусных кишечных инфекций в общей структуре вирусных ОКИ колеблется от 1–2 до 22–38% в разных регионах. По данным Козиной Г.А., EAdS был идентифицирован у 4,1% госпитализированных по поводу ОКИ детей в г. Москве, главным образом у детей от 3 до 7 лет.

Клиническая картина EAdS характеризуется сочетанием гастроинтестинальных нарушений и интоксикационного синдрома. В большинстве случаев (68,2%) регистрируется подострое начало заболевания. У 86,4% детей в первые дни болезни отмечаются симптомы интоксикации, длительность которых не превышает 1–3 дней. Лихорадка имеет субфебрильный характер (43,2%) и сохраняется на протяжении 1–3 дней (54,5%). Рвота встречалась у 77,3% больных. Патологический стул у 90,9% появлялся в 1-й день и у 2/3 больных был кратностью 4–9 раз в сутки. У большинства пациентов стул имел жидкий водянистый или жидкий каловый характер без патологических примесей. У трети больных отмечаются симптомы поражения респираторного тракта в виде умеренной гиперемии и зернистости мягкого неба и небных дужек, заложенность носа.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ВИРУСНЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Для верификации вирусной этиологии кишечной инфекции в настоящее время используются морфологические (электронная микроскопия), иммунологические (реакция пассивной геагглютинации, реакция диффузионной преципитации в агаре, реакция латекс-агглютинации, радиоиммунный и иммуноферментный анализ), генетические методы, целью которых является обнаружение цельных вирионов, вирусного антигена, вирусспеци-

фической РНК в копрофильтатах, а также специфической сероконверсии.

Методом выбора для обнаружения большинства диареегенных вирусов является полимеразная цепная реакция. В последние годы также разработаны высокочувствительные и специфичные иммунохроматографические системы для экспресс-диагностики рота- и норовирусной инфекции.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ОКИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

Многолетние исследования и клинические наблюдения в педиатрической практике и клинике инфекционных болезней позволили сформулировать основные принципы и определить тактику лечения ОКИ у детей. Ключевым элементом в лечении острых диарей в детском возрасте является обеспечение комплексного подхода и этапность проводимой терапии с персонифицированным выбором препаратов, учитывающим тяжесть, фазу и клиническую форму болезни, возраст ребенка и состояние макроорганизма к моменту заболевания.

Базисная терапия ОКИ вирусной этиологии включает пероральную регидратацию, диетотерапию, использование энтеросорбентов и пробиотиков. В острой фазе ОКИ патогенетически обосновано назначение **пероральной регидратационной терапии**. Активное использование с первых часов появления симптомов кишечной дисфункции глюкозо-солевых растворов, рекомендованных ВОЗ для профилактики и лечения обезвоживания организма, способствовало значительному снижению смертности и частоты осложнений, связанных с диареей. Современные комплексные, прежде всего низкоосмолярные (245 и ниже мосм/л), регидратационные растворы для приема внутрь позволяют добиться высокой эффективности терапии при коррекции дегидратации умеренной степени у детей практически любого возраста. Метаанализ 15 рандомизированных клинических исследований, выполненный в 2001 г. Seokyoung Hahn, показал, что применение растворов для оральной регидратации со сниженной осмолярностью оптимизирует всасывание воды и электролитов в кишечнике в большей степени, чем использование гиперосмолярных растворов. Также данный тип растворов уменьшает потребность в инфузионной терапии, снижает выраженность диарейного синдрома и рвоты, при этом не было зарегистрировано случаев клинически значимой гипонатриемии, за исключением случаев холеры.

Диетотерапия. Ключевое место в программе лечения ОКИ занимает диетотерапия, которая выступает одновременно как самостоятельный вид терапии и является частью патогенетической терапии на всех этапах болезни. К настоящему времени сформулированы и общепризнаны основные принципы питания при кишечных инфекциях в раннем детском возрасте, в т. ч.:

■ питание детей до 1 года при отсутствии оптимального естественного вскармливания следует проводить с использованием детских молочных смесей. Установлен четкий положительный эффект использования адапти-

рованных смесей с пробиотическими добавками, которые благотворно влияют на функциональное состояние и микробиоценоз кишечника, снижают риск наложения вторичной вирусно-бактериальной флоры и повышают резистентность организма к различным внешним факторам;

- патогенетически обоснованным видом лечебного питания является использование безлактозных или низколактозных смесей, доказавших свою эффективность в комплексном лечении водянистого типа диарей;

- учитывая высокую частоту развития реактивных изменений поджелудочной железы при ОКИ, в терапии детей до 1 года при тяжелом течении заболевания целесообразно использование смесей на основе гидрализатов или продуктов энтерального питания.

Детям старше года при тяжелых формах ОКИ могут быть рекомендованы продукты лечебного энтерального клинического питания.

Во всех остальных случаях набор продуктов по составу и количеству пищевых веществ должен соответствовать ферментативным возможностям патологически измененной тонкой кишки. В острый период диареи используется механически протертая пища с исключением пищевых продуктов, усиливающих моторно-эвакуаторную и секреторную функции кишечника.

Одним из современных подходов к питанию при ОКИ у детей, активно внедряемых в клиническую практику, является ступенчатая диетотерапия, подразумевающая этапность организации нутритивной поддержки в зависимости от возраста, стадии заболевания и формы тяжести.

Энтеросорбция. Неотъемлемой частью терапии ОКИ является применение энтеросорбентов в качестве средства этиотропной и патогенетической терапии диарей разного типа. Во всем мире энтеросорбция признана единственным эффективным, с позиции доказательной медицины, методом этиотропной терапии вирусных ОКИ (ESPGHAN-2014). Использование энтеросорбентов обеспечивает фиксацию на их поверхности и выведение свободно присутствующих в кишечном содержимом вирусов, снижение концентрации желчных кислот, усиливающих выраженность диарейного синдрома, непереваренных углеводов и газов. В опытах *in vivo* было установлено, что природный энтеросорбент диосмектит эффективно ограничивает проникновение ротавирусов через защитный слизистый барьер кишечника животных, а также обладает высокой связывающей способностью в отношении ротавирусов – до 90% вирусных частиц удаляется при минимальной концентрации сорбента в первые минуты после их контакта [10].

Пробиотики. Пробиотики занимают принципиально важное место в терапии острых кишечных инфекций у детей, что нашло свое отражение в международных рекомендациях по лечению острых гастроэнтеритов у детей. Тактика стартовой терапии, предусматривающая использование сочетания пероральной регидратации, энтеросорбентов с пробиотическим препаратом с доказанной клинической эффективностью, наиболее оправданна и целесообразна при острых инфекционных гастроэнтеритах вирусной этиологии.

Патогенетические аспекты применения пробиотиков при острых кишечных инфекциях основаны на трех основных компонентах: наличии выраженной антагонистической активности пробиотических штаммов в отношении возбудителей ОКИ, что повышает колонизационную резистентность микробиоценоза ЖКТ в целом; иммунотропном влиянии, не только проявляющемся местно в ЖКТ, но и носящем системный характер; биосовместимости с индигенной микрофлорой пациента и потенцировании ее роста.

Современный подход к терапии пробиотиками подразумевает назначение препарата с учетом свойств штаммов микроорганизмов, входящих в его состав. Генетическое разнообразие пробиотических штаммов определяет не только их фенотипические различия, но и широту клинических эффектов, позволяя говорить о штамм-специфических свойствах пробиотиков в различных клинических ситуациях. Согласно мнению экспертного сообщества, именно штамм-специфические особенности клинической эффективности пробиотиков требуют учета при разработке официальных рекомендаций по лечению различных заболеваний. Применительно к ОКИ у детей рабочая группа ESPGHAN в 2014 г. на основе анализа опубликованных систематических обзоров и результатов рандомизированных клинических исследований, в том числе плацебо-контролируемых, пришла к выводу, что на современном этапе к пробиотическим штаммам, которые могут быть рекомендованы (несмотря на низкий уровень доказательной базы по мнению экспертов), можно отнести несколько пробиотических штаммов: *Lactobacillus GG*, *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus reuteri*, штамм DSM 17938 (исходный штамм ATCC 55730), а также в этой группе пробиотиков был рассмотрен термически инактивированный штамм *Lactobacillus acidophilus LB*. Однако ошибочно полагать, что спектр препаратов пробиотиков с подтвержденной клинической эффективностью ограничивается лишь перечисленными штаммами.

Одними из наиболее изученных пробиотических штаммов, входящих в состав лекарственного препарата Линекс® Форте, являются *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12) и *Lactobacillus acidophilus* (LA-5). Данные штаммы прошли фено- и генотипическую идентификацию (имеют «паспорт» штамма) и соответствуют всем требованиям к пробиотическим штаммам. В эксперименте подтверждена высокая кислото- и желчеустойчивость *B. animalis* (BB-12) и *L. acidophilus* (LA-5), что обеспечивает сохранение количества бактерий при прохождении капсул препарата через желудок и двенадцатиперстную кишку [11]. Важным свойством LA-5 и BB-12, определяющим их преимущества для пациентов с острой диареей, является высокая адгезивная способность, сохраняющаяся в том числе и на фоне ротавирусной инфекции [12], при этом адгезивная способность BB-12 увеличивается более чем в 2 раза в присутствии лактобактерий [17]. Связываясь с рецепторами адгезии слизи и слизистой оболочки кишечника, оба штамма блокируют места связывания с ЖКТ патогенных бактерий, предотвращая колонизацию кишечника патогенными бактериями и усиливая их выведение. Высокая антагонистиче-

ШТАММЫ LA-5 И BB-12 В СОСТАВЕ ЛИНЕКС® ФОРТЕ ИМЕЮТ «ПАСПОРТ»* И ПОТЕНЦИИРУЮТ ДЕЙСТВИЕ ДРУГ ДРУГА^{1,2}

Доказанная эффективность в различных ситуациях,
связанных с нарушением микрофлоры:**

- Диарея, связанная с приемом антибиотиков^{3,4}
- Эрадикация *Helicobacter pylori*³
- Профилактика и терапия ротавирусной диареи у детей^{5,6}
- Облегчение запоров⁷
- Функциональные нарушения ЖКТ⁸
- Диарея путешественников⁹



* Бактерии определены по классу, виду, штамму, изучен их фено- и генотип.

** Для штаммов *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) и *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12).

1. Красиков Н. В. и соавт. Микробиоценоз влагалища: клинические аспекты, пути коррекции и профилактики нарушений, Акушерство и гинекология, 2016, № 11, с. 60–66. 2. Андреева И. В., Стецюк О. Эффективность и безопасность комбинации *Lactobacillus acidophilus* LA-5 и *Bifidobacterium lactis* BB-12 в гастроэнтерологии, педиатрии и аллергологии. Клин микробиол антимикроб химиотер, 2016, том 18, № 2, с. 116–124. 3. Wenus C, et al. Prevention of antibiotic-associated diarrhoea by a fermented probiotic milk drink. Eur J Clin Nutr 2008; 62: 299–301. 4. Chatterjee S, et al. Randomised placebo-controlled double blind multicentric trial on efficacy and safety of *Lactobacillus acidophilus* LA-5[®] and *Bifidobacterium* BB-12[®] for prevention of antibiotic-associated diarrhoea. JAPI 2013(61): 708–712. 5. Saavedra JM, et al. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. Lancet, 1994;344:1046–9. 6. Манкевич Р. Н. и соавт. Опыт применения «Линекс Форте» у детей с ротавирусной инфекцией. Материалы XXIII Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ, 2016, с.245–246. 7. Eskesen D, et al. Effect of the probiotic strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, BB-12, on defecation frequency in healthy subjects with low defecation frequency and abdominal discomfort: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. Br J Nutr 2015; 114(10):1638–46. 8. Kajander K, et al. Clinical trial: multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota. Aliment Pharmacol Ther 2008; 27(1):48–57. 9. Katelaris PH et al. Lactobacilli to Prevent Traveler's Diarrhea? N Engl J Med 1995; 333:1360–1361.

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Линекс® Форте. 1 капсула содержит 2 x 10⁹ живых лиофилизированных молочнокислых бактерий *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) и *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12). ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: лечение и профилактика дисбактериозов; облегчение запоров у взрослых и детей старше 12 лет; дополнение к стандартной эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* у взрослых и детей старше 12 лет. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: во время или после еды, запивая небольшим количеством жидкости. Лечение и профилактика дисбактериоза: взрослые и подростки старше 12 лет – по 1 капсуле 1–3 раза в день (в зависимости от тяжести симптомов); дети от 2 до 12 лет – по 1 капсуле 1–2 раза в день (в зависимости от тяжести симптомов); новорожденные и дети до 2 лет – по 1 капсуле 1 раз в день. Прием препарата Линекс® Форте у детей в возрасте до 1 года не рекомендуется. Для данной возрастной группы рекомендуется выбирать более удобные для приема формы выпуска. Длительность лечения зависит от причины развития дисбактериоза и индивидуальных особенностей организма. Дополнение к стандартной эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*: взрослые и подростки старше 12 лет – по 1 капсуле 3 раза в день. ПРОТИВПОКАЗАНИЯ: гиперчувствительность к компонентам препарата; наследственная непереносимость фруктозы, дефицит сахаразы, изомальтазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ: возможно возникновение реакций гиперчувствительности. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: не следует запивать горячими напитками и принимать одновременно с алкоголем. Применение при беременности и в период лактации возможно только после консультации с врачом. Диарею у детей младше 6 лет необходимо лечить под наблюдением врача.

Reg. номер: ЛП-001920

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

SANDOZ A Novartis
Division

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

ская активность LA-5 в отношении бактерий *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp.* и др., а также и грибов достигается продукцией ацидоцицина – бактериоцицина широкого спектра действия [13]. В эксперименте продемонстрирована выраженная антагонистическая активность *Bifidobacterium lactis* (BB-12) в отношении целого ряда кишечных патогенов (*Bacillus cereus*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens* Type A, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar *Typhimurium*, *S. enterica* subsp. *enterica* serovar *Typhi*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Campylobacter jejuni* и *Candida albicans*) [14].

Клиническая эффективность Линекс® Форте в комплексной терапии ротавирусной инфекции у детей в возрасте до 3 лет была продемонстрирована в исследовании Манкевич Р.Н. с соавт. Уже на 2-е сутки приема Линекс® Форте кратность стула значительно уменьшилась – до $1,9 \pm 0,3$ раза/сут ($p < 0,05$) у пациентов II подгруппы (принимавших 2 капсулы препарата в день) и несколько уменьшилась – до $3,6 \pm 0,4$ раза/сут ($p > 0,05$) у детей I подгруппы (1 капсула в день), при этом данный показатель практически не изменился в контрольной группе (лечение без пробиотика) – $4,2 \pm 0,6$ р/сут ($p > 0,05$). У большинства пациентов, получавших пробиотики, изменился и характер стула: стул приобрел кашицеобразный характер, в то время как у детей контрольной группы стул оставался водянистым. На 3-и сутки лечения Линекс® Форте у пациентов обеих подгрупп основной группы имело место достоверное снижение кратности стула по сравнению с детьми контрольной группы ($2,1 \pm 0,3$ р/сут в I подгруппе и $1,1 \pm 0,3$ р/сут во II подгруппе против $3,3 \pm 0,3$ р/сут в контрольной группе, $p < 0,05$). При этом

получена достоверная корреляционная зависимость уменьшения частоты диареи от кратности приема Линекс® Форте (коэффициент корреляции $r = -0,3$, $p < 0,05$) [15].

Чрезвычайно актуальным является применение пробиотиков для профилактики ОКИ. Результаты контролируемых клинических исследований показали сокращение в 2 раза частоты ротавирусной инфекции у детей на фоне применения *Bifidobacterium animalis* (BB-12) по сравнению с плацебо ($p = 0,0002$) [16]. В качестве примера удобной формы данного пробиотика можно привести Линекс для детей® капли, разрешенные с периода новорожденности. Помимо значимого профилактического эффекта, данный препарат способствует восстановлению и поддержанию равновесия состава и функционального состояния микрофлоры кишечника в период реконвалесценции ОКИ, функциональных пищеварительных расстройств, а также поддержке в формировании и функционировании иммунной системы и т. д.

Таким образом, с учетом широкой распространенности, разнообразия возбудителей и трудностей диагностики проблема острых кишечных инфекций в детском возрасте не теряет своей актуальности. Тактика лечения данной группы заболеваний должна иметь комплексный и этапный характер и включать регидратационную и диетотерапию, средства этиотропного и патогенетического лечения. В последние годы получены убедительные данные эффективности отдельных штаммов пробиотических микроорганизмов и содержащих их лекарственных препаратов, применение которых в стартовой терапии обеспечивает достоверное сокращение основных симптомов заболевания, а также оказывает благоприятное влияние на состояние микрофлоры желудочно-кишечного тракта.



ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2013 г.». URL: http://rosпотреbnadzor.ru/upload/iblock/3b8/gd_2013_dlya-sayta.pdf (дата обращения – 17.08.2014).
2. Causes of child mortality for the year 2010. URL: http://www.who.int/gho/child_health/mortality/mortality_causes_text/en/index.html.
3. Fischer TK, Viboud C, Parashar U et al. Hospitalizations and deaths from diarrhea and rotavirus among children <5 years of age in the United States, 1993–2003. *J. Infect. Dis.*, 2007, 195: 1117–1125.
4. Glass RI, Parashar UD, Estes MK. Norovirus gastroenteritis. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 361: 1776–1785.
5. Lyman WH, Walsh JF, Kotch JB et al. Prospective study of etiologic agents of acute gastroenteritis outbreaks in child care centers. *J. Pediatr.*, 2009, 154: 253–257.
6. Подколзин А.Т., Веселова О.А., Яковенко М.Л. и др. Этиология летальных исходов у детей младшего возраста на фоне острых диарейных заболеваний в Российской Федерации. *Инфекционные болезни*, 2013, 2: 38–44.
7. Matthijnssens J, Ciarlet M, McDonald SM, Attoui H, Bányai K, Brister JR et al. Uniformity of rotavirus strain nomenclature proposed by the Rotavirus Classification Working Group (RCWG). *Arch. Virol.*, 2011, 156(August 8): 1397–1413.
8. Веселова О.А., Подколзин А.Т., Шипулин Г.А. Циркуляция различных G типов ротавирусов на территории Российской Федерации в 2012–2013 гг. В книге: Молекулярная диагностика – 2014 VIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием. Под ред. В.И. Покровского. 2014: 374–375.
9. Hagbom M, Istrate C, Engblom D, Karlsson T, Rodriguez-Diaz J, Buesa J et al. Rotavirus stimulates release of serotonin (5-HT) from human enterochromaffin cells and activates brain structures involved in nausea and vomiting. *PLoS Pathog.*, 2011, 7(July 7): e1002115.
10. Szajewska H, Dziechciarz P, Mrukowicz J. Smectite in the treatment of acute infectious diarrhoea in children. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2006, 23(2): 217.
11. Matsumoto M, Ohishi H, Benno Y. H⁺-ATPase activity in *Bifidobacterium* with special reference to acid tolerance. *Int J Food Microbiol.*, 2004, 93(1): 109–113.
12. Juntunen M, Kirjavainen PV, Ouweland 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 Mar, 8(2): 293–6.
13. Hütt J, Shchepetova K, Lövikukene T, et al. Antagonistic activity of probiotic lactobacilli and bifidobacteria against entero- and uropathogens. *J Appl Microbiol.*, 2006, 100(6): 1324–32.
14. Martins FS, Silva AA, Vieira AT, Barbosa FH, Arantes RM, Teixeira MM, Nicoli JR. Comparative study of *Bifidobacterium animalis*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus casei* and *Saccharomyces boulardii* probiotic properties. *Arch. Microbiol.*, 2009, 191: 623–630.
15. Манкевич Р.Н., Савич О.Л., Лагир Г.М., Кудин А.П., Завада А.Н. Опыт применения «Линекс форте» у детей с ротавирусной инфекцией. *Вопросы детской диетологии*, 2016, 14(4): 64–65.
16. 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(3): 288–92.
17. Андреева И.В., Стецюк О.У. Эффективность и безопасность комбинации *Lactobacillus acidophilus* LA-5 и *Bifidobacterium lactis* BB-12 в гастроэнтерологии, педиатрии и аллергологии. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.*, 2006, 18(2): 116–124.
18. Горелов А.В., Милютина Л.Н., Усенко Д.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению ОКИ у детей. М., 2005, 106 с.
19. Козина Г.А. Клинико-эпидемиологические особенности и вопросы терапии острых кишечных инфекций аденовирусной этиологии (F 40/41) у детей. Дисс. канд. мед. наук. М., 2010, 168 с.
20. Дорошина Е.А. Клинико-эпидемиологические особенности и вопросы терапии норovирусной инфекции у детей. Дисс. канд. мед. наук. М., 2010, 106 с.
21. Бабик Р.К. Клинико-иммунологические особенности вирусных кишечных инфекций у детей. Дисс. докт. мед. наук. М., 2013, 279 с.
22. Учайкин В.Ф., Новокшенов А.А., Мазанкова Л.Н. и др. Острые кишечные инфекции у детей (диагностика, классификация, лечение). Пособие для врачей. М., 2004, 136 с.

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ЦЕЛИАКИЕЙ

В настоящее время целиакию рассматривают как системное иммуноопосредованное заболевание, возникающее у генетически предрасположенных лиц при регулярном употреблении глютена. Существенный удельный вес в комплексе глютен-зависимых симптомов целиакии занимают внекишечные проявления заболевания, в том числе включающие различные неврологические нарушения. В статье представлен обзор литературных данных в отношении частоты и клинических особенностей различных неврологических проявлений целиакии, а также рассмотрены возможные патогенетические механизмы поражения центральной и периферической нервной системы.

Ключевые слова: глютен, целиакия, неврологические нарушения, безглютеновая диета.

Y.A. DMITRIEVA, PhD in medicine, I.N. ZAKHAROVA, MD, Prof.
Russian Medical Academy of Continuous Post-Graduate Education, Moscow
NEUROLOGIC MANIFESTATIONS IN COELIAC DISEASE PATIENTS

Currently coeliac disease is considered as a systemic immune-mediated disease occurring in genetically predisposed persons in regular gluten consumption. Extraintestinal manifestations of the disease, including various neurologic disturbances have the significant specific weight in a complex of gluten-dependent coeliac disease symptoms. The article provides a review of the literature data on frequency and clinical peculiarities of various neurological manifestations of the coeliac disease, and possible pathogenetic mechanisms of the central and peripheral nervous system lesion are considered.

Key words: gluten, coeliac disease, neurologic disturbances, gluten-free diet.

В настоящее время существуют убедительные данные, позволяющие расценивать целиакию как системное заболевание. Наряду с изученными патогенетическими механизмами, о системном характере поражения при целиакии свидетельствуют многочисленные внекишечные проявления заболевания, такие как изменения со стороны кожи и слизистых, поражение печени, эндокринопатии, репродуктивные и неврологические нарушения [1].

Неврологические нарушения у больных целиакией были описаны еще в начале XX века. В публикации 1908 г. представлены случаи «периферического неврита» у 2 пациентов, страдающих «спру» [2]. Elders С. в 1925 г. описал клинический случай сочетания синдрома мальабсорбции с атаксией и парестезией в конечностях [3]. Безусловно, представленные данные нельзя воспринимать однозначно ввиду того, что целиакия у больных не была подтверждена морфологически. Первая публикация, в которой охарактеризован спектр неврологических проявлений у взрослых пациентов с целиакией, подтвержденной гистологически, относится к 1966 г. [4]. При обследовании 30 больных авторами было установлено, что преобладающим неврологическим расстройством при целиакии является прогрессирующая нейропатия, сопровождающаяся парестезией, выявленная у 9 пациентов (30%). Другие неврологические нарушения включили в себя депрессию, диагностированную у 3 человек, а также эпилептические приступы, имевшие место у 2 больных. В качестве ведущего патогенетического фактора авторами был предположен дефицит витаминов на фоне синдрома мальабсорбции. Спустя 30 лет английские авторы провели эпидемиологическое исследование, целью которого явилось изучение частоты целиакии

у пациентов с неврологическими нарушениями неустановленного генеза [5]. Результаты работы впервые продемонстрировали, что частота заболевания в группе неврологических пациентов превышает общепопуляционную практически в 16 раз. Эти данные стали веским основанием для дальнейших исследований, направленных как на сбор эпидемиологических данных, так и на глубокое изучение сложных патогенетических механизмов ассоциации.

В соответствии с результатами клинических исследований частота неврологических нарушений у пациентов с целиакией варьируется в пределах от 6–10% [6, 7] до 22% [8]. В настоящее время к документированным неврологическим проявлениям целиакии можно отнести состояния, представленные в таблице [9–12].

Таблица. Документированные неврологические проявления целиакии

Атаксия	Деменция
Периферическая нейропатия	Церебральный васкулит
Эпилепсия	Энцефалит
Депрессия	Полимиозит
Головные боли/мигрень	

Мозжечковая атаксия и периферическая нейропатия являются доминирующими неврологическими нарушениями, описываемыми у взрослых больных целиакией.

В соответствии с результатами исследований, частота целиакии у пациентов с атаксией неустановленной этиологии варьируется в пределах 12–15% [13, 14]. Клиническая картина заболевания характеризуется преимущественно утратой устойчивости и нарушениями

походки, у ряда пациентов может также сопровождаться дизартрией, дисфонией, нарушением координации движения глазных яблок и снижением памяти [15, 16]. Данные МРТ-исследования у пациентов продемонстрировали наличие атрофических изменений в мозжечке различной степени выраженности. Результаты посмертного морфологического исследования, выполненного у некоторых пациентов, также выявили атрофию и глиоз в структурах мозжечка, утрату клеток Пуркиньи и дегенеративные изменения в задних столбах спинного мозга [17].

Периферическая нейропатия является частым проявлением целиакии, при этом неврологическая симптоматика может предшествовать возникновению других симптомов заболевания [9]. В исследовании Luostarinen L с соавт. было показано, что частота периферической нейропатии у больных целиакией достигает 23%, что существенно превышало аналогичный показатель в контрольной группе (4%). Авторами было отмечено, что даже пациенты, не имевшие неврологического диагноза, демонстрировали более высокий порог болевой, температурной и тактильной чувствительности, что соответствовало субклинической форме нейропатии.

По данным американских исследователей, частота периферической нейропатии у больных целиакией составила 2,5% [9]. В то же время целиакия была выявлена у 5% пациентов с симптомами нейропатии и нормальными результатами электрофизиологических исследований, что определило необходимость включения целиакии в спектр дифференциальной диагностики причин идиопатических сенсорных нейропатий или нейропатий мелких волокон [18]. Большинство из больных с ассоциированной с целиакией нейропатией жаловались на болезненные парестезии в конечностях (30%); 25% больных отмечали неустойчивость походки. Результаты неврологического обследования в качестве основного нарушения у большинства пациентов позволили выявить сенсорную нейропатию с вовлечением как крупных, так и малых волокон. У 35% пациентов исследователи зарегистрировали нарушение устойчивости в позе Ромберга или при тандемной ходьбе [9]. В качестве других нейромышечных проявлений у пациентов с целиакией в литературе описывались случаи множественного мононеврита, приобретенной нейромиотонии, миозита с тельцами включений и полимиозита [9, 19].

Результаты электрофизиологических исследований у большинства пациентов с ассоциированной с целиакией нейропатией остаются преимущественно нормальными или имеют незначительные отклонения [18], при этом хроническая аксональная нейропатия с поражением как моторных, так и сенсорных волокон описывается в литературе в качестве наиболее частого изменения по данным инструментальной диагностики [20]. Имеющиеся данные морфологической диагностики указывают на наличие аксональной дегенерации, а также воспалительной клеточной инфильтрации по ходу спинномозговых нервов [21, 22].

Эффективность безглютеновой диеты при ассоциированной с целиакией нейропатии остается предметом дискуссии с учетом имеющихся в литературе данных в отношении возможности прогрессирования неврологи-

ческой симптоматики, несмотря на строгое соблюдение диеты [18, 20]. С другой стороны, ряд авторов указывают на случаи ухудшения состояния пациентов на фоне нарушения диеты с развитием аксональной или демиелинизирующей нейропатии и уменьшения степени выраженности неврологических проявлений при повторном исключении глютена из рациона [21, 22].

Результаты исследований свидетельствуют о том, что частота целиакии среди больных **эпилепсией** также превышает среднепопуляционную, достигая 3–6% [23]. В литературе можно встретить описание так называемого **СЕС-синдрома**, включающего в себя сочетание целиакии и эпилепсии с наличием кальцинатов в веществе головного мозга [24]. Патогенетические аспекты СЕС-синдрома остаются предметом дискуссии специалистов. В качестве возможных причин формирования кальцинатов обсуждались нарушения метаболизма фолиевой кислоты, поскольку рентгенологическая картина поражения головного мозга при СЕС-синдроме напоминает таковую у некоторых пациентов, получающих терапию метотрексатом [25]. Другие исследователи предполагают, что формирование кальцинатов является следствием аутоиммунного процесса, обусловленного аутоантителами к тканевой трансаминазе 6-го типа (tTG6) в ткани центральной нервной системы [26]. Вопросы эффективности безглютеновой диеты при СЕС-синдроме требуют дальнейшего изучения ввиду того, что имеющиеся в настоящее время данные довольно разноречивы.

Следует отметить, что эпилепсия наиболее часто сопровождает целиакию у детей. В 2010 г. Lionetti E. et al. опубликовали систематический обзор клинических исследований, касающихся неврологических симптомов целиакии у детей. Авторы продемонстрировали, что относительный риск наличия эпилепсии у детей с нелеченой целиакией превышает общепопуляционный в 2,1 раза, а наличия целиакии у пациентов с эпилепсией – в 1,7 раза [27]. Клинически эпилепсия у пациентов с целиакией может проявляться как фокальными, так и генерализованными судорогами. По данным ЭЭГ у подавляющего большинства пациентов выявляются изменения в виде медленных волн или спаек, локализованные в затылочной доле головного мозга [27].

Высокая частота эпилепсии у детей с целиакией определила интерес исследователей к выявлению возможных субклинических изменений на электроэнцефалограмме детей с впервые установленным диагнозом. В исследовании Parisi P. et al. были включены 19 пациентов в возрасте от 3 до 17 лет, которым на момент постановки диагноза целиакии было проведено стандартное неврологическое обследование с выполнением ЭЭГ. Дополнительно участникам исследования и их опекунам было предложено заполнить специализированный опросник с целью выявления возможных нарушений дыхания во сне (затруднения дыхания, эпизоды апноэ и храп). В ходе первичного стандартного обследования ни у одного ребенка не было выявлено неврологических отклонений. Однако при анализе электроэнцефалограмм в 47,4% случаев были выявлены изменения в виде фокальных или генерализован-

ных острых волн и спаек с преимущественной локализацией в затылочной доле. Различные нарушения дыхания во сне были выявлены у 31,6% детей, согласно данным специализированных опросников. При повторном обследовании участников через 6 месяцев соблюдения строгой безглютеновой диеты изменения на ЭЭГ исчезли в 77,1% случаев, ни у одного ребенка при повторном анкетировании не было выявлено признаков дыхательных нарушений во сне [28]. Аналогичная работа была проведена турецкими авторами. В исследование Isikay S. et al. было включено 274 ребенка (175 пациентов с целиакией и 99 детей соответствующего возраста в группе контроля). Больные целиакией были распределены на 2 подгруппы в зависимости от сроков постановки диагноза – 43 ребенка были включены в исследование на этапе первичной диагностики заболевания, остальные 132 уже находились на безглютеновой диете. При анализе результатов ЭЭГ эпилептиформная активность была выявлена у 4 вновь диагностированных пациентов (9,3%) и у 2 детей (1,5%) с ранее установленным диагнозом целиакии ($p = 0,036$). Интересно, что эпилептиформная активность у вновь диагностированных пациентов достоверно коррелировала с исходным уровнем антител к тканевой трансглутаминазе. Эпилептиформная активность у всех пациентов выявлялась в затылочной доле головного мозга, при этом изменения на ЭЭГ не имели клинического выражения ни у одного ребенка. На фоне соблюдения безглютеновой диеты изменения на ЭЭГ исчезли у всех 4 детей с вновь установленным диагнозом целиакии [29].

В 2014 г. Hijaz N. et al. описали так называемый «кризис» в дебюте целиакии с развитием эпистатуса и энцефалопатии у ребенка 2 лет [30].

В литературе можно встретить описание случаев сочетания целиакии с церебральным васкулитом, прогрессирующей лейкоэнцефалопатией, подострым энцефалитом, однако эпидемиологические данные в отношении подобных ассоциаций до настоящего времени отсутствуют [9].

Одной из форм неврологических расстройств, часто описываемых больными целиакией, являются различные когнитивные нарушения, которые сами пациенты часто характеризуют как «туман в голове», жалуясь при этом на отсутствие внимательности, невозможность подобрать нужное слово в разговоре, провалы в памяти и трудности при ориентировании в пространстве [31]. Пациенты часто описывают подобные нарушения как на этапе диагностики заболевания, так и как вновь возникшую жалобу, сопровождающую эпизоды непреднамеренного нарушения диеты. В 2014 г. были опубликованы результаты небольшого клинического исследования, включившего 11 пациентов с недавно диагностированной целиакией, которым было предложено пройти 8 различных тестов для оценки степени восприятия информации, зрительно-пространственной ориентации, памяти, внимания и моторных навыков. В ходе динамического наблюдения за пациентами тесты были проведены трижды – на этапе диагностики заболевания, через 12 и 52 недели. Все больные, включенные в исследование, находились на строгой безглютеновой диете с момента диагностики заболевания, что определило значи-

тельное улучшение состояния слизистой (до степени Marsh 0–1) и достоверное снижение уровня антител к тканевой трансглутаминазе к 52-й неделе наблюдения. При оценке когнитивных функций пациентов авторами было установлено, что данные 4 из 8 тестов (касающихся преимущественно внимания, вербальной функции и моторных навыков) четко коррелировали с результатами гистологического и серологического исследований [31]. Безусловно, данная работа имеет ряд качественных ограничений, заключающихся в первую очередь в малой выборке и отсутствии контрольной группы. В этой связи довольно трудно однозначно сказать, явилось ли улучшение результатов тестов следствием строгого соблюдения безглютеновой диеты или нет, однако данная работа в очередной раз подтвердила существование когнитивных расстройств у пациентов с целиакией и определила интерес к проведению последующих, хорошо организованных клинических исследований.

С момента установления ассоциации целиакии и неврологических заболеваний различные патогенетические факторы обсуждались в качестве возможных причин взаимосвязи. Авторы первых публикаций указывают на возможную роль дефицита витаминов и микроэлементов, возникающего на фоне синдрома мальабсорбции [3]. Хорошо известно, что витамины D, E, B12, а также фолиевая кислота, железо обладают нейропротекторным свойством, при этом в литературе имеются данные, свидетельствующие о четкой ассоциации дефицита данных нутриентов с различными неврологическими заболеваниями [32–34].

Сомнения в отношении исключительной значимости микроэлементозов в патогенезе неврологических нарушений при целиакии внесли результаты некоторых исследований, продемонстрировавших возможность развития неврологической симптоматики еще до формирования атрофической энтеропатии или в отсутствие дефицита определенных микроэлементов в сыворотке крови [31, 35]. Кроме того, уже в публикациях Cooke W. et al. (1966) [4] при анализе гистологического материала, взятого посмертно у пациентов, были отмечены специфические изменения, соответствующие иммунному воспалительному процессу, в тканях центральной (преимущественно в мозжечке) и периферической нервной системы, что определяло необходимость рассматривать возможные иммунные механизмы нейротропного воздействия при целиакии. Ряд исследователей указывают на частое выявление лимфоцитарной инфильтрации тканей центральной и периферической нервной систем, а также на появление в сыворотке антинейрональных антител и антител к ганглиозидам у пациентов с целиакией и сопутствующими неврологическими проявлениями. Указание на улучшение состояния пациентов по мере исчезновения специфических антител из сыворотки подтверждает возможность аутоиммунного характера поражения нервной системы [31, 36].

Определенную роль в формировании когнитивных нарушений, как и иных неврологических проявлений нелеченой целиакии, играет повышение уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов, рецепторы к которым выявлены в головном мозге [37–39]. Кроме того, сам глютен может определенным образом влиять на функцию

центральной нервной системы. В исследованиях на животных было продемонстрировано, что употребление глютена может уменьшать концентрацию триптофана в веществе головного мозга. Поскольку последний является предшественником серотонина, высказывалось мнение о том, что глютен может приводить к когнитивным нарушениям путем уменьшения концентрации серотонина [40]. С другой стороны, опиоидные пептиды, выделяемые после частичного переваривания глютена, также могут влиять на высшие нервные функции у грызунов, хотя аналогичные данные в отношении людей до настоящего времени отсутствуют. Еще один патогенетический механизм ассоциации между употреблением глютена и когнитивными нарушениями может быть опосредован через состав кишечной микробиоты. Исследования на животных продемонстрировали, что изменения диеты и сопутствующие изменения микробиоты оказывают существенное влияние на поведе-

ние крыс [41, 42]. Аналогичные механизмы можно предполагать и у людей. В частности, в исследовании Tillisch K. et al. было продемонстрировано, что употребление здоровыми женщинами молочного напитка, обогащенного пробиотиками, способствовало изменению активности определенных участков головного мозга, ответственных за контроль над эмоциями и ощущениями [43].

Суммируя вышесказанное, стоит отметить, что наличие у пациента неврологических проявлений неустановленного генеза или трудно поддающихся лечению должно стать основанием для проведения скринингового серологического обследования с определением уровня антител к тканевой трансглутаминазе IgA для исключения целиакии. Своевременное назначение безглютеновой диеты при установленном диагнозе может стать эффективным дополнением к стандартной терапии и предотвратить прогрессирование неврологической симптоматики. 

ЛИТЕРАТУРА

- Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Рославцева Е.А., Касаткина Е.Н., Курьянинова В.А., Дзедисова Ф.С. Целиакия: клинические особенности. *Consilium medicum. Педиатрия*, 2014, 3: 62-67.
- Brown CW. Sprue and Its Treatment. London: J Bale, Sons, and Danielson, 1908.
- Elders C. Tropical sprue and pernicious anaemia, aetiology and treatment. *Lancet*, 1925, i: 75-77.
- Cooke WT, Thomas-Smith W. Neurological disorders associated with adult coeliac disease. *Brain* 1966, 89: 683-722.
- Hadjivassiliou M, Gibson A, Davies-Jones GAB, Lobo A, Stephenson TJ, Milford-Ward A. Is cryptic gluten sensitivity an important cause of neurological illness? *Lancet*, 1996, 347: 369-71.
- Luostarinen L, Pirttilä T, Collin P. Coeliac disease presenting with neurological disorders. *Eur Neurol*, 1999, 42: 132-135.
- Holmes GKT. Neurological and psychiatric complications in coeliac disease. In: Gobbi G, Anderman F, Naccarato S, et al, eds. *Epilepsy and Other Neurological Disorders in Coeliac Disease*. London: John Libbey, 1997: 251-264.
- Briani C, Zara G, Alaiedini A, et al. Neurological complications of coeliac disease and autoimmune mechanisms: a prospective study. *J Neuroimmunol*, 2008, 195: 171-75.
- Chin RL, Latov N, Green P et al. Neurologic Complications of Coeliac Disease. *J Clin Neuromusc Dis*, 2004, 5: 129-137.
- Hu WT, Murray JA, Greenaway MC, Parisi JE, Josephs KA. Cognitive impairment and celiac disease. *Arch Neurol*, 2006, 63: 1440-6.
- Currie S, Hadjivassiliou M, Clark M, et al. Should we be 'nervous' about coeliac disease? Brain abnormalities in patients with coeliac disease referred for neurological opinion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83: 1216-21.
- Zelink N, Pacht A, Obeid R, Lerner A. Range of neurological disorders in patients with celiac disease. *Pediatrics*, 2004, 113: 1672-6.
- Abele M, Bu'rk K, Schöls L, et al. The aetiology of sporadic adult-onset ataxia. *Brain*, 2002, 125: 961-968.
- Pellecchia MT, Scala R, Filla A, et al. Idiopathic cerebellar ataxia associated with celiac disease: lack of distinctive neurological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999, 66: 32-35.
- Bu'rk K, Bösch S, Müller CA, et al. Sporadic cerebellar ataxia associated with gluten sensitivity. *Brain*, 2001, 124: 1013-1019.
- Hermaszewski RA, Rigby S, Dalgleish AG. Coeliac disease presenting with cerebellar degeneration. *Postgrad Med J*, 1991, 67: 1023-1024.
- Hadjivassiliou M, Gru'newald RA, Chattopadhyay AK, et al. Clinical, radiological, neurophysiological and neuropathological characteristics of gluten ataxia. *Lancet*, 1998, 352: 1582-1585.
- Chin RL, Sander HW, Brannagan TH, et al. Celiac neuropathy. *Neurology*, 2003, 60: 1581-1585.
- Henriksson KG, Hallert C, Norrby K, et al. Polymyositis and adult coeliac disease. *Acta Neurol Scand*, 1982, 65: 301-319.
- Luostarinen L, Himanen SL, Luostarinen M, et al. Neuromuscular and sensory disturbances in patients with well-treated celiac disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003, 74: 490-494.
- Kaplan JG, Pack D, Horoupian D, et al. Distal axonopathy associated with chronic gluten enteropathy: a treatable disorder. *Neurology*, 1988, 38: 642-645.
- Muller AF, Donnelly MT, Smith CM, et al. Neurological complications of celiac disease: a rare but continuing problem. *Am J Gastroenterol*, 1996, 91: 1430-1435.
- Chapman RWG, Laidlow JM, Colin-Jones D, Eade OE, Smitz CL. Increased prevalence of epilepsy in coeliac disease. *Br Med J*, 1978, 22(6132): 250-1.
- Gobbi G. Coeliac disease, epilepsy and cerebral calcifications. *Brain Dev*, 2005, 27(3): 189-200.
- Calvani M Jr, Parisi P, Guaitolini C, Parisi G, Paolone G. Latent coeliac disease in a child with epilepsy, cerebral calcifications, drug-induced systemic lupus erythematosus and intestinal folic acid malabsorption associated with impairment of folic acid transport across the blood-brain barrier. *Eur J Pediatr*, 2001, 160(5): 288-292.
- Johnson AM, Dale RC, Wienholt L, Hadjivassiliou M, Aeschlimann D, Lawson JA. Coeliac disease, epilepsy, and cerebral calcifications: association with TG6 autoantibodies. *Dev Med Child Neurol*, 2015, 55(1): 90-93.
- Lionetti E, Francavilla R, Pavone P, Pavone L, Francavilla T, Pulvirenti A, et al. The neurology of coeliac disease in childhood: what is the evidence? A systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*, 2010, 52(8): 700-7.
- Parisi P, Pietropaoli N, Ferretti A et al. Role of the gluten-free diet on neurological-EEG findings and sleep disordered breathing in children with celiac disease. *Seizure*, 2015 Feb, 25: 181-3.
- Işıkay S, Hizli Ş, Çoşkun S, Yılmaz K. Increased tissue transglutaminase levels are associated with increased epileptiform activity in electroencephalography among patients with celiac disease. *Arq. Gastroenterol, São Paulo*, 2015 Oct/Dec., 52(4).
- Hijaz NM, Bracken JM, Chandratte SR. Celiac crisis presenting with status epilepticus and encephalopathy. *Eur J Pediatr*, 2014 Dec, 173(12): 1561-4.
- Lichtwark IT, Newnham ED, Robinson SR, et al. Cognitive impairment in coeliac disease improves on a gluten-free diet and correlates with histological and serological indices of disease severity. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 40: 160-70.
- Murray-Kolb LE, Beard JL. Iron treatment normalizes cognitive functioning in young women. *Am J Clin Nutr*, 2007, 85: 778-87.
- Balioni C, Griffith L, Striffler L, et al. Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 2012, 79: 1397-405.
- Ramos M, Allen L, Mungas D, et al. Lowfolate status is associated with impaired cognitive function and dementia in the Sacramento Area Latino Study on Aging. *Am J Clin Nutr*, 2005, 82: 1346-52.
- Kieslich M, Errázuriz G, Posselt HG, Moeller-Hartmann W, Zanella F, Boehles H. Brain white-matter lesions in celiac disease: a prospective study of 75 diet-treated patients. *Pediatrics*, 2001, 108(2): E21.
- Pratesi R, Modelli IC, Martins RC, Almedia PL, Gandolfi L. Celiac disease and epilepsy: favorable outcome in a child with difficult to control seizures. *Acta Neurol Scand*, 2003, 108(4): 290-36.
- Turrin NP, Plata-Salam an CR. Cytokine-cytokine interactions and the brain. *Brain Res Bull*, 2000, 51: 3-9.
- Wilson CJ. Cytokines and cognition – the case for a head-to-toe inflammatory paradigm. *J Am Geriatr Soc*, 2008, 50: 2041.
- Banks WA, Farr SA, Morley JE. Entry of blood-borne cytokines into the central nervous system: effects on cognitive processes. *Neuroimmunomodulation*, 2002, 10: 319.
- Choi S, DiSilvio B, Fernstrom MH, Fernstrom JD. Meal ingestion, aminoacids and brain neurotransmitters: effects of dietary protein source on serotonin and catecholamine synthesis rats. *Physiol Behav*, 2009, 98: 156-62.
- Bercik P, Denou E, Collins J. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology*, 2011, 141: 599-609.
- Heijtz RD, Wang S, Anuar F. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci*, 2011, 108: 3047-52.
- Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology*, 2013, 144: 1394-401.

СОН У ДЕТЕЙ:

ОТ ФИЗИОЛОГИИ К ПАТОЛОГИИ

Циркадианные ритмы и механизмы сна и бодрствования начинают формироваться в эмбриональном периоде и проходят множество этапов развития, прежде чем приобретают характеристики, типичные для взрослого человека. Структура нарушений сна у детей также отличается от таковой во взрослой популяции. Большинство расстройств сна у детей являются результатом незрелости определенных мозговых структур и механизмов: первичное апноэ сна, детская поведенческая инсомния, снохождение, ночные страхи, энурез. Эти нарушения носят доброкачественный характер и, как правило, исчезают к взрослому возрасту. Лечение доброкачественных нарушений сна у детей должно в первую очередь основываться на методах поведенческой терапии, правилах гигиены сна и назначении легкой седативной терапии.

Ключевые слова: сон, циркадианные ритмы, инсомния, апноэ сна, детская поведенческая инсомния, парасомния, поведенческая терапия, медикаментозная терапия.

M.G. POLUEKTOV, PhD in medicine, P.V. PCHELINA

Sechenov First Moscow State University of the Ministry of Health of Russia

SLEEP IN CHILDREN: FROM PHYSIOLOGY TO PATHOLOGY

Circadian rhythms and the mechanisms of sleep and wakefulness begin to form in the embryonic period and undergo many stages of development before acquire characteristics typical for an adult. Structure of sleep disturbances in children also differs from that in the adult population. Most sleep disorders in children are the result of immaturity of certain brain structures and mechanisms: primary sleep disorders, pediatric behavioral insomnia, sleepwalking, night terrors, enuresis. These disorders are benign, and usually disappear by adulthood. Treatment of benign sleep disorders in children should primarily be based on the methods of behavioral therapy, the rules of sleep hygiene and the purpose of light sedation.

Keywords: sleep, circadian rhythms, insomnia, sleep apnea, pediatric behavioral insomnia, parasomnias, behavioral therapy, and pharmacotherapy.

СОН В ОНТОГЕНЕЗЕ

Имеющиеся сейчас инструменты изучения сна плода не позволяют с точностью определить, действительно ли тот спит или бодрствует, так как для подтверждения этих состояний необходима электроэнцефалография. Сон детей, родившихся недоношенными, не соответствует сну плода, поскольку в матке тот находится под анестезирующим действием амниотической жидкости и в изоляции от внешних воздействий. В результате прохождения через родовые пути, перехода в другую среду, устранения ограничения движений и других стрессогенных факторов происходит первое пробуждение, что подтверждается данными ЭЭГ. Возможность организации бодрствования у родившегося ребенка определяется зрелостью нейрональных связей таламуса и центральных отделов различных анализаторов и межполушарных связей, поэтому у детей, родившихся ранее 24 недель, ЭЭГ-корреляты бодрствования могут не определяться из-за незрелости этих путей [1].

В оценке функциональных состояний и их ритмической смены помогают методы ультразвукового исследования. Так, в 12–14 недель postconceptio созревание внутренних биологических часов – супрахиазмальных ядер – знаменуется формированием циркадианных ритмов смены периодов активных движений с учащенным сердцебиением и периодами относительного покоя. В период 20–22 недели гестации можно зарегистрировать циркадианные ритмы плода, дыхание, сердцебиение,

двигательную активность, секрецию гормонов. Выдвигаются следующие объяснения механизма суточной ритмичности: влияние мелатонина и собственных глюкокортикоидов матери, доставляемых плоду трансплацентарно [2].

С постконцепционного возраста 24 недель появляется чередование периодов с активными движениями глаз и периодов с отсутствием таких движений [3]. С 33-й недели можно дифференцировать периоды медленных и быстрых движений глаз [4], отражающих наличие элементарных ультрадианных ритмов плода продолжительностью около 1 ч [5]. В 34–38 недель у плода имеются микропробуждения с открыванием глаз.

Регистрация движений тела, конечностей и глаз с 33-й недели postconceptio позволяет выделить аналоги активного и спокойного сна плода. В «активном сне» плод подвижен, регистрируются быстрые движения глаз, число сердечных сокращений (ЧСС) увеличено, при этом снижен порог реакции на раздражители. Также было замечено, что в «активном сне» плод (и новорожденный) наиболее чувствителен к внешним воздействиям и даже могут запоминать определенные раздражители [6]. Движения плода (и новорожденного) в «активном сне» могут быть признаком соматосенсорной самостимуляции головного мозга, то есть своего рода обучением организма движениям в трехмерном пространстве.

В «спокойном сне» плод, напротив, менее чувствителен к внешним воздействиям, его двигательная активность снижена, движения глаз отсутствуют, ЧСС регулярна [4].

У детей, родившихся на 4 недели раньше срока, 60–65% общего сна составляет активный сон, в то время как у доношенных – 50%.

ОСОБЕННОСТИ СНА В РАЗНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ ПОСЛЕ РОЖДЕНИЯ

Сон доношенного новорожденного (до 2 месяцев) имеет продолжительность в среднем 13–14,5 ч (от 10 до 19 ч) в течение суток. Он имеет полифазный характер без четкой привязанности к темному или светлому времени суток из-за прекращения влияния материнских гормонов и незрелости собственных хронобиологических регуляторов в первые недели. При этом наблюдается ультрадианная периодика эпизодов сна – бодрствования – 1–3 ч у детей, находящихся на грудном вскармливании, и 2–5 ч у искусственно вскармливаемых детей.

На картине ЭЭГ сна детей в этом возрасте допускается наличие медленноволновой активности, межполушарной асимметрии, единичных спайков, трудностей дифференциации стадий медленного сна [7]. Фаза активного сна занимает около 50%. Каждый эпизод начинается с активного сна, за которым следует спокойный сон. Продолжительность такого цикла составляет 45–60 мин. Активный сон характеризуется нерегулярностью дыхания и сердцебиения, это отражается в феномене периодического дыхания недоношенных.

Созреванию биологических часов способствует окружение, поведение родителей, соблюдение режима и правил гигиены сна. В течение первых 3 месяцев циркадианность эпизодов сна становится более отчетливой. К концу 2-го месяца большая часть сна приходится на ночь, а к 3 месяцам консолидированный ночной сон составляет не менее 5 часов, однако в конце каждого цикла сна возникают микропробуждения, после которых ребенок вновь быстро засыпает. К 6 месяцам, когда окончательно формируется циркадианный ритм сна – бодрствования, становится возможной и постановка диагноза инсомнии.

С 2 до 12 месяцев дети спят по 13–14 ч/сут, из которых 9–10 ч приходится на ночной сон, а 3–4 ч распределены между 1–4 эпизодами дневного сна продолжительностью от 30 мин до 2 ч [7].

Сон доношенного новорожденного (до 2 месяцев) имеет продолжительность в среднем 13–14,5 ч (от 10 до 19 ч) в течение суток. Он имеет полифазный характер без четкой привязанности к темному или светлому времени суток

С 3 месяцев при проведении полисомнографического исследования определяются феномены 2-й стадии сна (веретена сна, вертексные острые волны, К-комплексы), становится возможной дифференцировка стадий медленного сна и активный сон в начале эпизода сна начинает постепенно замещаться медленноволновым все дальше от начала [7]. К 6 месяцам у ребенка устанавливается цикличность «медленный сон – быстрый сон». В 9–12

месяцев отмечается преобладание глубокого сна в первой половине ночи, быстрого сна – во второй ее половине.

Продолжительность сна к возрасту 12 месяцев уменьшается до 12 ч, продолжительность цикла увеличивается до 90 мин. В течение ночного сна обычно происходит 2 пробуждения.

В 12 месяцев возможен рецидив нарушений сна в виде трудностей засыпания, частых пробуждений [8]. Возможным объяснением этого феномена является то, что сон – это один из критических периодов развития, связанный с формированием моторики и двигательных навыков освоения пространства: ползания [9] и стояния [10]. Некоторые авторы считают, что в возрасте 12–18 месяцев возобновление нарушений сна обусловлено сепарационной тревогой разлучения [11].

К 3 годам доля быстрого сна уменьшается до 20–25%, что соответствует этому же показателю у взрослых. К 5 годам продолжительность цикла сна увеличивается до 90 мин, как и у взрослых. В этом возрасте у ребенка самый длительный период непрерывного ночного сна составляет 10 ч, при этом наблюдается уменьшение латентности ночного сна и уменьшение потребности в дневном сне. 85% детей в этом возрасте уже не нуждаются в дневном сне, поэтому дневная сонливость и нарушения поведения могут свидетельствовать о наличии неявных нарушений ночного сна (нарушения дыхания во сне, парасомнии).

В школьном возрасте у детей сохраняется продолжительность сна 10–11 ч, однако повышенная учебная и физическая нагрузка может влиять на сон ребенка. Эти нарушения часто идут в комплексе с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (эмоциональные реакции и когнитивные нарушения).

РАССТРОЙСТВА СНА, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ВОЗРАСТНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ ОРГАНИЗМА РЕБЕНКА

Особенности становления цикла «сон – бодрствование» и созревания сомногенных систем обуславливают возможность развития незначительных отклонений от нормы. Как правило, такие отклонения не связаны с какой-либо первичной патологией и по мере прохождения определенного этапа развития ребенка проходят бесследно.

Синдром первичного апноэ сна младенцев включает в себя апноэ недоношенных и апноэ доношенных. Нарушения дыхания во сне у младенцев в первые недели жизни проявляются остановками дыхания или цианозом. В связи с небольшим резидуальным объемом легких возникает феномен парадоксального дыхания, когда на вдохе объем грудной клетки заметно уменьшается, а на выдохе, наоборот, увеличивается, таким образом, за счет работы диафрагмы удается увеличить диапазон ее смещения. Кроме того, считается, что небольшой функциональный объем легких создает риск развития обструкции нижних дыхательных путей, поэтому ребенок будет автоматически поддерживать более низкий конечный объем вдоха. Это приводит к учащению дыхания, делает его более поверхностным и предрасполагает к нарушениям оксигенации крови [12].

Критерием синдрома первичного апноэ сна младенцев при полисомнографическом исследовании является наличие повторяющихся продолжительных (>20 сек) центральных апноэ или периодического дыхания на протяжении $\geq 5\%$ времени сна. В структуре синдрома апноэ сна недоношенных детей встречаются центральные, обструктивные и смешанные апноэ, но центральные преобладают.

К 5 годам продолжительность цикла сна увеличивается до 90 мин, как и у взрослых. В этом возрасте у ребенка самый длительный период непрерывного ночного сна составляет 10 ч, при этом наблюдается уменьшение латентности ночного сна и уменьшение потребности в дневном сне

У детей, родившихся до 37-й недели гестации, нарушения дыхания возникают в 25% случаев при рождении с весом менее 2 500 г и у 85% детей, родившихся с весом менее 1 000 г. К 40-й неделе постконцепционного возраста эти нарушения регрессируют у 98% детей [13]. При этом важным отличием от апноэ сна доношенных является наличие брадикардии, вызываемой гипоксемией и стимуляцией периферических хеморецепторов [14].

Синдром первичного апноэ сна доношенных детей встречается значительно реже – у 0,5% родившихся после 37-й недели гестации. Ранее обсуждалась связь этого синдрома с развитием синдрома внезапной смерти младенцев и очевидных жизнеугрожающих событий, однако многочисленные исследования не выявили достоверной связи между этими двумя явлениями [13, 15].

Оба типа нарушений дыхания во сне необходимо отличать от нормальных пауз в дыхании младенца первых недель жизни. Они проявляются в коротких (≤ 20 сек) апноэ, отражающих низкий функциональный объем легких ребенка, паузах после глубокого вдоха и нерегулярности дыхания во время активного сна [13].

Оба состояния отражают незрелость дыхательного центра, приводящую к нерегулярному ритму дыхательных движений, снижению присасывающей силы и центральным апноэ сна. При этом нельзя забывать и о том, что тонус мягких тканей верхних дыхательных путей также зависит от активности центра дыхания, это объясняет возникновение обструктивных апноэ во сне. В то же время существует гипотеза о том, что снижение тонуса дыхательных путей является остаточным защитным механизмом плода от вдыхания околоплодных вод [16].

Незрелость регуляции дыхания делает ее особенно чувствительной к патогенному воздействию самых разных факторов: гастроэзофагеальных рефлюксов, поражениям ЦНС, лекарственных средств и анестезии, метаболических нарушений, снижению оксигенации крови любой этиологии, инфекций. В случае выявления наличия одного из таких факторов диагноз уже будет звучать как центральное апноэ сна, вызванное соматической или неврологической патологией, или центральное апноэ сна, вызванное употреблением лекарств или веществ.

Поведенческая инсомния является самым распространенным нарушением сна детей в возрасте до 5 лет. Это состояние определяется как повторяющиеся нарушения инициации, консолидации, продолжительности и качества сна, которые возникают при наличии адекватных возрасту времени и условий для сна и приводят к нарушению дневного бодрствования ребенка и/или семьи [7]. Детская поведенческая инсомния развивается при условии несоблюдения ребенком режима и гигиены сна. В зависимости от возраста и степени самостоятельности ребенка выделяют 3 вида такой инсомнии:

Детская поведенческая инсомния по типу нарушения ассоциаций засыпания, при которой ребенок привыкает, что засыпание происходит при обязательном участии родителей (кормление, укачивание, присутствие родителя) или во взаимодействии с другими объектами (соска, бутылочка со смесью). Этот вид расстройства сна считается заболеванием, только если:

- 1) предоставление ассоциации доставляет слишком большие неудобства (например, засыпание только при сильном укачивании или в движущейся машине);
- 2) отсутствие необходимой ассоциации значительно откладывает засыпание или иным образом нарушает сон;
- 3) засыпание при укладывании и в течение ночи требует частых вмешательств родителя.

Детская поведенческая инсомния по типу нарушения установок засыпания проявляется отказом ложиться спать в определенное время, в своей кроватке и формируется при неадекватном или непостоянном установлении времени и места для сна родителями (например, ребенку могут периодически разрешать засыпать за просмотром телевизора в общей комнате или в кровати родителей). Такие нарушения характерны для детей старше 1,5 года.

Поведенческая инсомния является самым распространенным нарушением сна детей в возрасте до 5 лет. Это состояние определяется как повторяющиеся нарушения инициации, консолидации, продолжительности и качества сна, которые возникают при наличии адекватных возрасту времени и условий для сна и приводят к нарушению дневного бодрствования ребенка и/или семьи

Смешанная детская поведенческая инсомния объединяет черты двух описанных вариантов [13].

Для формирования неправильной ассоциации засыпания достаточно нескольких дней или даже одного дня, поскольку для ребенка такая ассоциация будет приятна и он не захочет отказываться от нее в дальнейшем. Отсутствие привычной ассоциации при укладывании или ночном пробуждении значительно откладывает засыпание.

Вместе с тем наличие негативных ассоциаций засыпания само по себе не влияет на качество и количество сна ребенка, который может компенсировать недостаток ночного сна более поздним утренним пробуждением или дневным сном. Кроме того, до сих пор не получено доказательств связи детской поведенческой инсомнии с сома-

тическими или психическими заболеваниями в дальнейшем. Если наличие негативных ассоциаций засыпания не беспокоит родителей и не отражается существенно на их сне, то это состояние не будет считаться патологией.

Дети постарше стремятся сами принимать участие в выборе места и времени для сна, и их желания зачастую не совпадают с мнением родителей. Проблемы могут начаться после возвращения из поездки или визита в гости, где чаще всего не получается соблюдать установленный режим. Нередко поведение ребенка является характерной для этого возраста проверкой границ дозволенного, и родители должны своевременно и четко продемонстрировать, какие правила в отношении сна нарушать нельзя.

Детскую поведенческую инсомнию следует дифференцировать с вторичной инсомнией на фоне соматических заболеваний и коликами. Отличительным симптомом вторичных инсомний от поведенческих является наличие дневных жалоб, которые должны указывать на первичную патологию.

Колиты встречаются у каждого пятого ребенка в возрасте до 4 месяцев и проявляются беспокойством, плачем, криком, моторной активностью, чаще в вечерние часы, без каких-либо из известных причин [17]. Наиболее распространенной теорией патогенеза колик является незрелость рецепторного аппарата кишечника, информация от которого поступает в головной мозг и вызывает возбуждение. Объективно измеренные количественные и качественные характеристики сна детей с коликами достоверно не отличаются от характеристик сна здоровых детей [18]. Поэтому реальные или мнимые нарушения сна у таких детей связаны с поведением родителей, которые стремятся поскорее успокоить и уложить ребенка, в том числе и при кормлении или укачивании, что приводит к формированию негативных ассоциаций засыпания.

Лечение детской поведенческой инсомнии требует сил и дисциплинированности, в первую очередь от родителей, так как поведенческая терапия должна основываться на четком следовании установленным правилам и последовательности перехода от одного этапа к другому. Нарушение этих правил приведет к тому, что время лечения увеличится или методика окажется неэффективной

Колиты не влияют на дальнейшее физическое и психическое развитие ребенка, однако сформировавшиеся негативные ассоциации приводят к развитию поведенческой инсомнии, сохраняющейся и после возраста 6 месяцев, когда колики прекращаются.

ПАРАСОМНИИ

Снохождение, ночные страхи относятся к парасомниям с эпизодами неполного пробуждения из фазы медленного сна, при этом в обоих случаях дети не помнят свои приступы утром и недоступны контакту в момент эпизода, поскольку продолжают спать в это время.

Приступы ночных страхов проявляются плачем, громкими криками, испугом, попытками спрятаться или убежать, вегетативными симптомами (мидриаз, покраснение лица, тахикардия, тахипноэ, гипергидроз). Эпизоды снохождения чаще всего проявляются хождением с открытыми или закрытыми глазами, механистическими, нецеленаправленными движениями, бормотанием.

Кошмары, напротив, являются парасомниями с пробуждением из фазы сна с быстрыми движениями глаз, проявляющимися яркой эмоциональной реакцией на неприятное сновидение. В отличие от ночных страхов, которые также сопровождаются эмоциональной реакцией, ребенок хорошо запоминает свой ночной кошмар и может рассказать его утром. В ходе приступа ночного страха ребенок не отвечает на попытки родителей успокоить его, напротив, при ночном кошмаре присутствие и помощь родителей помогают ему успокоиться и заснуть.

Ночной энурез проявляется эпизодами произвольного мочеиспускания во сне у ребенка старше 5 лет, возникающими не реже 2 раз в неделю, в течение не менее 3 месяцев [19].

Несмотря на то что среди причин ночного диуреза чаще всего называют несформированные навыки гигиены, нарушения секреции антидиуретического гормона и высокий порог пробуждения ото сна, также высказываются версии о несформированности путей, ответственных за произвольное мочеиспускание.

Как и в случае с первичным апноэ сна, парасомнии у детей можно объяснить незрелостью определенных структур головного мозга. В данном случае задействованы оказываются механизмы засыпания и пробуждения, а также механизмы перехода от одной стадии сна к другой. В пользу этого говорит высокая самоизлечиваемость от парасомний: из детей, страдающих от энуреза, за год самопроизвольно излечиваются 15%, распространенность снохождения в детской популяции снижается к взрослому возрасту с 17 до 2,9–4,2% [19]. В то же время наличие парасомний у взрослых является подтверждением теории локального сна, которая предполагает, что зоны головного мозга, ответственные за определенные функции, могут работать асинхронно с другими участками, что клинически проявится реализацией этих функций во сне (двигательная активность при снохождении, эмоциональное реагирование при ночных страхах) [20].

Важную роль в патогенезе некоторых парасомний, особенно кошмаров, играет интеллектуальное и речевое развитие и богатое воображение ребенка 3–5 лет. Это также может отразиться и в поведенческой инсомнии, так как ребенок будет испытывать страх перед необходимостью остаться одному в темноте. Такие страхи отмечаются у более 70% детей до 6 лет [21].

ЛЕЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ СНА У ДЕТЕЙ

Синдром первичного апноэ сна у доношенных детей считается отражением особенностей развития центральной нервной системы ребенка и не требует активных вмешательств при условии исключения причин вторично-

го центрального апноэ во сне (вследствие опухоли или врожденной аномалии). Объем лечения синдрома первичного апноэ сна у детей, родившихся до 37 недели гестации, зависит от массы тела при рождении и может включать искусственную вентиляцию легких с различными режимами поддержания положительного давления (СИПАП, БайПАП), под постоянным аппаратным контролем показателей дыхания и сердцебиения или медикаментозную стимуляцию дыхательного центра метилксантинами (теофиллином или кофеином).

В случаях, когда симптомы возникают слишком часто и беспокоят окружающих, возможно назначение легких седативных препаратов и применение психотерапевтических техник (последовательная мышечная релаксация, диафрагмальное дыхание, управляемые психические образы)

Универсальной рекомендацией для обоих состояний является использование кардиореспираторных кроватных мониторов, регистрирующих дыхание и сердцебиение, и соблюдение мероприятий по профилактике синдрома внезапной смерти младенцев, разработанных Американской ассоциацией педиатрии:

- Ребенок должен спать на спине.
- Ребенок должен спать на жестком матрасе, в кроватке, не загроможденной вещами (подушками, пледами, валиками, игрушками).
- Кровать взрослых не соответствует требованиям безопасности детей, поэтому совместный сон с родителями детей до 1 года не рекомендован. Допустим совместный сон в одной комнате.
- Ребенку не должно быть жарко. Если в комнате прохладно, его можно одеть в спальный мешок, но не использовать одеяла во избежание случайного удушья. Ни в коем случае нельзя накрывать ребенка с головой.
- В комнате, где спит ребенок, нельзя курить.
- Грудное вскармливание и своевременная иммунизация снижают риск развития синдрома внезапной смерти [22].

Методом выбора при лечении поведенческой инсомнии детей являются поведенческие методики, позволяющие научить ребенка грудного возраста засыпать самостоятельно (методика погашения [23], методика проверки и выдержки [24], методика постепенного погашения в присутствии родителя [25]) и соблюдение ритуала укладывания и режим сна и бодрствования, облегчающего процесс перехода к самостоятельному сну [26].

Для подросших детей с поведенческой инсомнией, связанной с нарушением установок сна, также актуальна методика постепенного погашения, а также все принципы пове-

денческой терапии с положительным подкреплением результатов [27].

Лечение детской поведенческой инсомнии требует сил и дисциплинированности, в первую очередь от родителей, так как поведенческая терапия должна основываться на четком следовании установленным правилам и последовательности перехода от одного этапа к другому. Нарушение этих правил приведет к тому, что время лечения увеличится или методика окажется неэффективной [28].

Парасомнии, ввиду доброкачественности их течения, не требуют специального лечения, если они не нарушают социализацию ребенка. Исключение составляет снохождение, являющееся потенциальной угрозой для пациента, который может травмироваться или выйти из дома и потеряться во время эпизода снохождения. В связи с этим необходимо убрать травмоопасные предметы (стеклянные двери, острые углы, бьющиеся предметы) и ограничить возможность выхода на улицу через дверь, балкон или окна.

В случаях, когда симптомы возникают слишком часто и беспокоят окружающих, возможно назначение легких седативных препаратов и применение психотерапевтических техник (последовательная мышечная релаксация, диафрагмальное дыхание, управляемые психические образы). При ведении детей раннего возраста (до 6 лет) возможно применение лекарственного препарата Дормикинд в форме таблеток для рассасывания. Препарат назначают по 1 таблетке 4 раза в день за полчаса перед едой или через полчаса после еды. При назначении препарата грудным детям таблетки можно растворять в 5 мл воды. Максимальный курс лечения препаратом составляет 4 недели.

Эффективность и безопасность препарата были доказаны в рамках проспективного многоцентрового рандомизированного контролируемого клинического исследования. У детей младше шести лет спустя 28 дней лечения выраженность жалоб, связанных с нарушениями сна, уменьшалась в 3,5 раза на фоне подтвержденного полного отсутствия жалоб у большей части детей, высоких оценок эффективности лечения, удовлетворенности лечением и переносимости препарата [29].

ДОРМИКИНД
Dormikind®

**Сказочный сон
и ночью, и днем!**

www.dormikind.ru

Коррекция нарушений сна у детей с рождения

Официальный представитель в России: ООО «Альпен Фарма»
Россия, 117513, г. Москва, ул. Островитинова, д.6
Тел./факс: +7 (495) 609-65-72, www.alpenpharma.com, info.russia@alpenpharma.com

Регистрация

При лечении энуреза, затрудняющего социализацию ребенка, методом выбора также является поведенческая терапия: поощрение за «сухие ночи», привлечение к смене мокрого постельного белья, уменьшение приема жидкости перед сном, тренировка удержания мочи днем, пробуждение до начала эпизода энуреза, использование сигнальных систем, срабатывающих при намочении белья.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство нарушений сна у детей доброкачественны и обусловлены возрастзависимой функциональной незрелостью структур головного мозга (парасомнии, первичное апноэ) или неправильным поведением родителей (детская поведенческая инсомния). Многочисленные исследования показали, что эти нарушения не несут негативных последствий для здоровья или психического развития. Лишь одно лонгитюдное исследование детей с поведенческой инсомнией в анамнезе показало, что эта патология ассоциирована с поведенческими проблемами в более старшем возрасте: адаптационные нарушения, раннее начало употребления алкоголя и курение. Однако авторы исследования подчеркивают, что и поведенческая

инсомния, и дальнейшие поведенческие нарушения имеют общие факторы риска, например низкий уровень образования родителей. Это может свидетельствовать о том, что и у бессонницы, и у дальнейших поведенческих проблем общей причиной является неправильное поведение родителей [30].

Большинство нарушений сна у детей доброкачественны и обусловлены возрастзависимой функциональной незрелостью структур головного мозга (парасомнии, первичное апноэ) или неправильным поведением родителей (детская поведенческая инсомния)

Вместе с тем существует ряд нарушений сна, требующих обязательного обследования и лечения. Это вторичные инсомнии, обструктивное апноэ сна, нетипичное течение парасомний. При дифференциальной диагностике доброкачественных и опасных нарушений сна следует обратить внимание на дневные проявления заболевания: такие дети могут испытывать дневную сонливость, отставать в физическом или психическом развитии или иметь в анамнезе врожденные заболевания.



ЛИТЕРАТУРА

- Vanhatalo S, Kaila K. Development of neonatal EEG activity: From phenomenology to physiology. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 2006, 11: 471-478.
- Serón-Ferré M, Torres C, Parraguez VH, Vergara M, Valladares L, Forcelledo ML, et.al. Perinatal neuroendocrine regulation. Development of the circadian time-keeping system. *Mol Cell Endocrinol*, 2002, 186(2): 169-73.
- Piontelli A. Development of Normal Fetal Movements The First 25 Weeks of Gestation. Milan: Springer, 2010. P.146.
- Piontelli A. Development of Normal Fetal Movements The Last 15 Weeks of Gestation. Milan: Springer, 2015. P.152.
- Кельмансон И.А. Перинатология и перинатальная психология. Учебное пособие. С-П:СпецЛит, 2015, 343 с.
- Balaban E, Desco M, Vaquero J. Waking-like Brain Function in Embryos. *Current Biology*, 2012, 22(10): 852-861.
- Mindell J, Owens J. A clinical guide to pediatric sleep. Diagnosis and management of sleep problems. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. P. 232.
- Kelmanson I.A. Natural course of sleep disturbances in the infancy. *Somnologie*, 2008, 12(Suppl. 1): 54.
- Scher A, Cohen D. Locomotion and nightwaking. *Child care health dev*, 2005, 32: 685-91.
- Brazelton TB Touchpoints: opportunities for preventing problems in the parent-child relationship. *Acta paediatr suppl*, 1994, 394: 35-9.
- Kelmanson I.A. Separation anxiety and bedtime resistance in eight-month-old infants. *Early Child Development and Care*, 2012, 182(11): 1455-1464.
- Kosch PC, Stark AR. Dynamic maintenance of end-expiratory lung volume in full-term infants. *J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol*, 1984, 57: 1126-33.
- The International classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual. American Academy of Sleep Medicine. U.S.A.: Darien, 2014.
- Daly M. Interactions between respiration and circulation. Bethesda, MD: American Physiological Society, 1986: 529-94.
- Sheldon S.H., Ferber R., Kryger M.H., Gozal D. Principles and practice of pediatric sleep medicine. C: Elsevier Inc, 2014, p. 404.
- Kianicka I, Diaz V, Dorion D, Praud JP. Coordination between glottic adductor muscle and diaphragm EMG activity in fetal lambs in utero. *J Appl Physiol*, 1998, 84(5): 1560-5.
- Weissbluth M. Sleep and the colicky infant. In Guilleminault C (ed): Sleep and its disorders in children. New York: Raven Press, 1987: 129-141.
- Kirjavainen J, Kirjavainen T, Huhtala V, Lehtonen L, Korvenranta H, Kero P. Infants with colic have a normal sleep structure at 2 and 7 months of age. *J Pediatr*, 2001, 138(2): 218-23.
- Полуэктов М.Г. Диагностика и лечение расстройств сна. М:МЕДпресс-информ, 2016. 256 с.
- Пигарев И.Н., Пигарева М.Л. Асинхронное развитие сна как вероятная причина снижения когнитивных функций и возникновения ряда патологических состояний, связанных с циклом «сон – бодрствование». *Эффективная фармакотерапия. Неврология спецвыпуск*, 2014, 2.
- Muris P, Merckelbach H, Ollendick TH, King NJ, Bogie N. Children's nighttime fears: parent-child ratings of frequency, content, origins, coping behaviors and severity. *Behav Res Ther*, 2001, 39(1): 13-28.
- American Academy of Pediatrics SIDS and Other Sleep-Related Infant Deaths: Expansion of Recommendations for a Safe Infant Sleeping Environment. *Pediatrics*, 2011, 128(5): 1030-1039.
- Weissbluth M. Healthy sleep habits, happy child. USA: Ballantine Books, 2005. P. 544.
- Ferber R. Solve your child's sleep problems. USA: Prentice Hall & IBD, 2006. P. 251.
- Skuladottir A, Thome M. Changes in infant sleep problems after a family-centered intervention. *Pediatr Nurs*, 2003, 29(5): 375-8.
- Adams LA, Rickert VI. Reducing bedtime tantrums: Comparison between positive bedtime routines and graduated extinction. *Pediatrics*, 1989, 84(5): 756-761.
- Корабельникова Е.А. Детский сон. Зеркало развития ребенка. М.: Владос-Пресс, 2009.
- Полуэктов М.Г. (ред). Сомнология и медицина сна. Национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина. М.: Медфорум, 2016, с. 660.
- Jong MC, Ilyenko L, Kholodova I et al. A Comparative Randomized Controlled Clinical Trial on the Effectiveness, Safety, and Tolerability of a Homeopathic Medicinal Product in Children with Sleep Disorders and Restlessness. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016, 2016: ID 9539030, 11 pages.
- Zhang J, Lam SP, Li SX, Li AM, Lai KYC, Wing YK. Longitudinal course and outcome of chronic insomnia in Hong Kong Chinese children: a 5-year follow-up study of a community-based cohort. *Sleep*, 2011, 34(10): 1395-1402.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В статье представлены основные механизмы развития аллергической реакции, описаны основные клинические проявления аллергического ринита. Освещены основные принципы терапии. Особое внимание уделено использованию комбинированного препарата Виброцил у детей, который содержит диметинден, блокирующий H1-гистаминовые рецепторы, и фенилэфрин.

Ключевые слова: аллергический ринит, патогенез, лечение, деконгестанты, Виброцил.

V.A. BELOV, PhD in medicine, Veltischev Research Clinical Institute of Paediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow

BASIC PRINCIPLES OF ALLERGIC RHINITIS THERAPY IN PAEDIATRIC PRACTICE

The article introduces the main mechanisms for developing an allergic reaction, and describes the main clinical manifestations of allergic rhinitis. The basic principles of therapy are covered. Special attention is paid to the use of the Vibrocil combination drug, which contains dimethindene blocking H1-histamine receptors and phenylephrine.

Keywords: allergic rhinitis, pathogenesis, treatment, decongestants, Vibrocil.

Ринит является частой проблемой в детском и подростковом возрасте и негативно сказывается как на физическом, так и на психологическом состоянии ребенка. В ряде стран более 50% населения имеют клинические проявления АР [1]. Больные АР составляют 23–30% популяции в Западной Европе и 12–30% в США [2]. Согласно отечественным данным, распространенность АР в России по разным регионам составляет 10–40% от всей детской популяции [3, 4]. Частота встречаемости различных вариантов ринита у детей зависит от возраста (табл.) [5].

Наиболее часто аллергический ринит возникает в возрасте 2–3 лет. До 6-летнего возраста аллергический ринит начинается у 70% больных, но, к сожалению, у половины из них правильный диагноз ставится лишь через 5–6 лет от начала заболевания, и необоснованно назначается антибактериальная терапия [6, 7].

Следует отметить, что к этому возрасту у большинства детей иммунологические параметры уже близки к уровню взрослых. Имунная система ребенка имеет достаточ-

ный персональный опыт по организации специфической защиты от естественной локальной и системной инфекции, а также иммунного ответа на вакцинные препараты. Обычно к этому возрасту четко формируется группа часто и длительно болеющих респираторной патологией детей (ЧБД). Частота респираторных инфекций в течение года может достигать 6–10 раз. Хотя ЧБД – это группа диспансерного ведения детей, в практической медицине ЧБД достаточно часто становится диагнозом. В результате многие заболевания, протекающие с рецидивирующими инфекциями, могут маскироваться под этот «диагноз». У 40–50% входящих в группу ЧБД отмечаются аллергические заболевания, в т. ч. повышение биосинтеза иммуноглобулинов E [8].

В основе развития аллергических болезней лежат иммунологические механизмы, среди которых доминирует немедленный, реактинзависимый тип аллергических реакций. Запуск иммунологических реакций возможен при наличии атопии (склонности организма к выработке повышенного уровня IgE). Этот признак генетически детерминирован. В целом следует отметить, что предрасположенность к атопии наследуется как полигенный признак, хотя имеются сообщения о моногенном ауто-сомно-доминантном типе наследования [9]. Не менее важным, а иногда определяющим для развития заболевания является присутствие антигенов во внешней среде. Именно антигенные детерминанты различных аллергенов (пыльца растений, домашняя пыль, эпидермальные аллергены животных, плесневые грибы и т. д.) потенцируют развитие пролиферативного ответа с выработкой специфических реактинов, что приводит к запуску каскада реакций гиперчувствительности I типа по классификации Gell и Coombs [10, 11].

Таблица. Заболеваемость детей различными вариантами ринита в зависимости от возраста

Возрастные группы	Аллергический	Инфекционный	Другой
Новорожденные и дети первых 3 лет жизни	*	**	**
Дошкольный возраст	**	**	*
Школьный возраст	***	**	*
Подростки	***	*	*

Большой вклад в формирование представления о механизмах развития atopических заболеваний внес Т. Moshman, впервые указав на существование двух субпопуляций хелперов, а именно Т-хелперов 1 (Th1) и Т-хелперов 2 (Th2) [10, 12].

Th1 продуцируют интерферон, интерлейкин-2 и занимают центральное место в клеточном иммунном ответе. Генерация Th1 не принимает участия в развитии аллергических заболеваний и преобладает у здоровых лиц без признаков atopии. Второй тип клеток (Th2) преимущественно продуцирует интерлейкин-4 и интерлейкин-5 и принимает непосредственное участие в развитии иммунного ответа аллергического типа. Во многих исследованиях показано, что при аллергических заболеваниях имеет место дисбаланс выработки цитокинов, обусловленный превалированием Th2-клона лимфоцитов и относительным снижением активности Th1-клона [10, 12]. Известно, что при аллергических заболеваниях имеет место дисбаланс в системе Т-хелперных лимфоцитов с превалированием субпопуляции Т-хелперных лимфоцитов 2-го типа (Th2) и относительным снижением активности популяции Т-хелперных лимфоцитов 1-го типа (Th1). В настоящее время именно Т-хелперным лимфоцитам 2-го типа отводится ключевая роль в возникновении и поддержании хронического аллергического воспаления [11, 13].

Согласно отечественным данным, распространенность АР в России по разным регионам составляет 10–40% от всей детской популяции

Как отмечалось выше, этот подкласс клеток способен к выработке целого спектра цитокинов, осуществляющих межклеточное взаимодействие, что приводит в дальнейшем к развитию и созреванию эозинофилов, базофилов и тучных клеток. Интерлейкин-4, секретируемый Th2-лимфоцитами, является промоутером синтеза IgE. Именно реактивные (IgE) способны фиксироваться к поверхности тучных клеток, расположенных во всех органах и тканях, а также к поверхности базофильных лейкоцитов, циркулирующих в крови. Соединение аллергена с IgE, фиксированном на тучных клетках и базофилах, является сильным возбуждающим стимулом для этих клеток. Эти процессы приводят в дальнейшем к дегрануляции тучных клеток и освобождению преформированных медиаторов (гистамин, серотонин и т. д.). При аллергической реакции происходит одномоментный массивный выброс этих биологически активных веществ из клеток, в результате чего их концентрация в ткани резко возрастает. Высвободившиеся из клеток медиаторы действуют на другие клетки и ткани, вызывая тем самым внешние проявления аллергической реакции – аллергическое воспаление [9, 10, 12, 13].

Проявление аллергической реакции немедленного типа зависит от органа-мишени, который подвергся «атаке» медиаторов. Если это кожа, то появляется крапивница; если это конъюнктив – развивается аллергический конъюнктивит, если слизистая носа – аллергический ринит; если дыхательные пути – развивается приступ

бронхиальной астмы. Массивное внедрение антигена грозит развитием анафилактического шока. Общее свойство всех анафилактических реакций – развитие проявлений в очень короткий срок после поступления антигена в организм [9].

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Элиминационные мероприятия

Элиминация (удаление) причинно-значимых аллергенов относится к этиопатогенетическим методам лечения аллергического ринита. Устранять причинно-значимые ингаляционные аллергены достаточно трудно. Однако даже частичное выполнение мер, элиминирующих аллерген, может облегчить течение заболевания, уменьшить потребность в лекарствах.

■ Ирригационно-элиминационная терапия.

Для повышения эффективности терапии АР используются лекарственные средства, действие которых направлено на защиту, увлажнение и улучшение трофики слизистой оболочки носовых ходов, улучшение мукоцилиарного транспорта. Особое значение эти средства имеют для элиминации частиц, попадающих на слизистую оболочку и вызывающих воспаление. Это первый этап в лечении не только аллергического ринита, но и практически любого заболевания верхних отделов дыхательных путей. В настоящее время используются средства на основе солевых растворов различной концентрации: гипотонический, изотонический и гипертонический [2].

Медикаментозная терапия аллергического ринита

■ Антигистаминные препараты.

Прием антигистаминных препаратов первого поколения при АР ограничен их седативным и антихолинергическим эффектами. Длительность их применения составляет 7–14 дней из-за снижения терапевтической эффективности.

Антигистаминные средства второго поколения не обладают побочными эффектами, характерными для антигистаминных препаратов первого поколения. Они могут использоваться более длительными курсами (от 14 до 28 дней и более) из-за отсутствия тахифилаксии. Они действуют от 12 до 24 часов, что позволяет назначать их 1–2 р/сут. Эта группа препаратов оказывает выраженное действие и на коморбидные заболевания, такие как конъюнктивит и кожные проявления аллергии.

Детям старше двух лет назначают антигистаминные препараты второго поколения. У детей первого года жизни используются в основном антигистаминные препараты первого поколения [2].

Топические (назальные) антигистаминные препараты. Используются Азеластин и Левокабастин для местного применения. Они характеризуются быстрым началом действия (<15 мин) и оказывают только местный эффект. Их рекомендуется назначать при легких формах заболевания. Препараты применяются у детей старше 5 лет в форме назального спрея. С успехом применяется комби-

нированный препарат Виброцил®, содержащий местный антигистаминный препарат диметинден и сосудосуживающее средство фенилэфрин гидрохлорид.

■ Блокаторы лейкотриеновых рецепторов.

Большой вклад в формирование представления о механизмах развития atopических заболеваний внес Т. Moshman, впервые указав на существование двух субпопуляций хелперов, а именно Т-хелперов 1 (Th1) и Т-хелперов 2 (Th2)

Цистеинил-лейкотриены являются эндогенными медиаторами воспаления и играют важную роль в аллергических заболеваниях дыхательных путей, стимулируя бронхоспазм, выработку слизи, отек и воспаление слизистой оболочки, инфильтрацию дыхательных путей эозинофилами и созревание дендритных клеток. Роль цистеинил-лейкотриенов в развитии аллергического процесса хорошо доказана. Цистеинил-лейкотриены участвуют в развитии как ранней, так и поздней фазы ответа.

■ Интраназальные глюкокортикостероиды.

Это самые эффективные средства лечения аллергического ринита. При интраназальном их применении в слизистой оболочке носа создается высокая концентрация лекарственного вещества, а риск развития системных нежелательных эффектов минимальный по сравнению с пероральным применением кортикостероидов.

■ Интраназальные кромоны.

Натрия кромогликат – один из самых популярных препаратов в лечении аллергического риноконъюнктивита у детей, однако он менее эффективен, чем интраназальные кортикостероиды или антигистаминные средства.

■ Деконгестанты.

Деконгестанты делятся на две основные группы: для системного и топического применения, причем некоторые из них (фенилэфрин, эпинефрин, эфедрин и др.) могут использоваться как местно (носовые капли и аэрозоли), так и системно. Короткие (не более 10 дней) курсы лечения топическими деконгестантами назначают для уменьшения сильной заложенности носа при обострении АР и для обеспечения доставки других препаратов (интраназальных антигистаминных и кортикостероидных средств). Они не оказывают влияния на зуд и чиханье.

Деконгестанты принимают участие в регуляции тонуса кровеносных сосудов, и действие их направлено на ткани с интенсивным кровоснабжением, имеющие богатую симпатическую иннервацию, в частности на слизистую оболочку полости носа, в стенках сосудов которой присутствуют различные рецепторы симпатической нервной системы. Так, α2-адренорецепторы регулируют объем сосудистой сети носовых раковин, а β2-адренорецепторы способны изменять интенсивность кровотока в слизистой оболочке. Основная функция в реализации симпатических стимулов в полости носа принадлежит α2-адренорецепторам и в меньшей степени α1- и β2-адренорецепторам.

По механизму действия деконгестанты являются адреномиметиками и действуют преимущественно на пост-

синаптические α-адренорецепторы. Поэтому большая часть топических деконгестантов – это селективные α2-адреномиметики. Существует несколько механизмов, при помощи которых деконгестанты осуществляют свой эффект. Первый из них – непосредственная стимуляция α-адренорецепторов. Второй – за счет непрямого воздействия на выделение норадреналина и замедление процесса его распада. Соответственно, активность отдельных деконгестантов определяется тремя основными факторами:

- аффинностью к конкретным видам рецепторов;
- действием на процесс захвата норадреналина рецепторами;
- участием в процессе распада (утилизации) норадреналина.

К α1-адреномиметикам относятся фенилэфрин, фенилэфрин гидрохлорид, фенилэфрин гидрохлорид + диметинден (Виброцил®). К α2-адреномиметикам относятся ксилметазолин, оксиметазолин, нафазолин, тетризолин.

■ Барьерные методы.

Пользуются определенными преимуществами для профилактики обострений аллергического ринита. Препараты обладают барьерной и элиминирующей функциями, образуют защитный стабилизирующий слой на поверхности слизистой оболочки, препятствуют проникновению аллергенов, восстанавливают мукоцилиарный клиренс, нормализуют функции реснитчатого эпителия.

■ Иммуноterapia.

Аллерген-специфическая иммуноterapia (АСИТ) – патогенетическое лечение IgE-опосредованного аллергического заболевания, при котором аллергенный препарат вводится по схеме постепенного увеличения дозы. Его цель – уменьшение симптомов, ассоциированных с последующей экспозицией (воздействием) причинного аллергена. АСИТ назначается при наличии четких доказательств связи между экспозицией аллергена, симптомами болезни и IgE-зависимым механизмом. АСИТ индуцирует клиническую и иммунологическую толерантность, имеет продолжительную эффективность и может предотвращать прогрессирование аллергических болезней: уменьшает вероятность формирования бронхиальной астмы у больных АР и конъюнктивитом и расширения спектра сенсibilизации. Показано положительное влияние АСИТ на качество жизни пациента и членов его семьи

Проявление аллергической реакции немедленного типа зависит от органа-мишени, который подвергся «атаке» медиаторов

Большинство рекомендаций лечения аллергического ринита в целом согласуются друг с другом и обычно предполагают ступенчатую схему лечения в зависимости от тяжести заболевания. На рисунке видно, что 1, 2, 3 – это ступени терапии, зависящие от тяжести АР. Фармакотерапию АР начинают с назначения пероральных или назальных антигистаминных препаратов (1-я ступень). При неэффективности лечения используются интраназальные кортикостероиды (2-я ступень). На 3-й ступени к

интраназальным кортикостероидам добавляются антигистаминные препараты и/или антагонисты рецепторов лейкотриенов. Если в течение 1–2 недель не наступает эффекта, то следует пересмотреть диагноз. Если у ребенка младше 2 лет нет эффекта от приема антигистаминного средства, необходимо пересмотреть диагноз.

Антигистаминные средства второго поколения не обладают побочными эффектами, характерными для антигистаминных препаратов первого поколения

Пероральные антигистаминные препараты лучше переносятся больным, в то время как интраназальные кортикостероиды оказывают более выраженный терапевтический эффект. Такие симптомы, как заложенность носа, эффективно контролируются только интраназальными кортикостероидами, которые назначаются при средне-тяжелом и тяжелом течении аллергического ринита. Антигистаминные препараты более эффективны в отношении устранения зуда. В ряде случаев антигистаминные средства и монтелукаст могут обеспечивать более выраженный терапевтический эффект, чем интраназальные кортикостероиды. Таким образом, для успешного лечения аллергического ринита необходимо соблюдение всего комплекса элиминационных, фармакологических и иммунотерапевтических мероприятий.

При всех видах ринита вследствие воспалительных изменений слизистой оболочки верхних дыхательных путей отмечается нарушение нормальной механики дыхания, так как сопротивление потоку воздуха в полости носа повышается. Быстрое восстановление проходимости верхнего отдела дыхательного тракта является одним из основополагающих принципов лечения разных видов ринитов.

Так как в момент обращения за медицинской помощью больные, как правило, имеют достаточно яркие клинические проявления в виде заложенности носа и ринореи, то перед врачом встает задача быстрого и эффективного купирования вышеперечисленных симптомов. Безусловно, препаратами выбора в данной ситуации является группа деконгестантов, т. е. препаратов, облада-

ющих сосудосуживающим эффектом. Следует отметить, что в последние годы при ринитах у детей не рекомендуется применять сосудосуживающие препараты короткого действия (эфедрин, нафазолин, тетризолин). Это связано с тем, что после применения сосудосуживающих препаратов короткого действия наблюдается так называемый возвратный отек слизистой оболочки носа. Предпочтение отдается сосудосуживающим препаратам более длительного действия, что позволяет снизить кратность назначения. Чрезвычайно важным представляется факт того, что относительная площадь слизистой оболочки носа у детей значительно больше, чем у взрослых. При попадании на слизистую оболочку носа грудного ребенка взрослой дозы сосудосуживающего препарата он получит дозу выше, чем взрослый. Вследствие передозировки могут наблюдаться такие побочные явления, как повышение артериального давления, тремор, судороги. Поэтому сосудосуживающие препараты у детей, особенно младшего возраста, должны применяться с осторожностью, в минимальных дозах [14, 15].

Для усиления лечебного эффекта был разработан комбинированный препарат Виброцил®, содержащий местный антигистаминный препарат и сосудосуживающее средство.

Аллерген-специфическая иммунотерапия – патогенетическое лечение IgE-опосредованного аллергического заболевания, при котором аллергенный препарат вводится по схеме постепенного увеличения дозы

Виброцил содержит диметинден, блокирующий H1-гистаминовые рецепторы, и фенилэфрин, селективно стимулирующий α1-адренергические рецепторы слизистой оболочки носа и оказывающий сосудосуживающее и противоотечное действие. Механизм действия фенилэфрина заключается в активации α-адренорецепторов сосудов слизистой оболочки носа, как следствие, уменьшается выраженность ее гиперемии и отека, снижается уровень начальной секреции, улучшается дренаж параназальных синусов, давление в них нормализуется, улучшаются носовое дыхание, аэрация среднего уха, уменьшается проявление заложенности носа. Такое сочетание противоаллергического, противоотечного и сосудосуживающего действия объясняет высокую клиническую эффективность препарата.

Необходимо отметить, что Виброцил® не оказывает седативного действия, не влияет на функциональную активность мерцательного эпителия слизистой оболочки носовой полости. Виброцил® удовлетворяет основным требованиям физиологического лечения слизистой оболочки носа, его рН соответствует рН слизистой оболочки носа, препарат не вызывает неприятных ощущений сухости и зуда.

Рисунок. Терапия аллергического ринита с учетом тяжести болезни [9]



Капли Виброцил® можно применять у детей начиная с 1 года. Длительность применения препарата не должна превышать 5–7 дней из-за сосудосуживающего компонента, входящего в его состав.

Таким образом, на современном этапе препарат Виброцил® нашел широкое применение в детской оториноларингологии. Он с успехом используется в качестве симптоматического средства для лечения заложенности носа различной этиологии и особенно показан для терапии

аллергических ринитов, в том числе в сочетании с гиперплазией глоточной миндалины. Виброцил® надежно устраняет заложенность носа, тем самым снижает риск развития возможных осложнений (отит, синусит). Капли Виброцил® имеют высокую эффективность и высокий профиль безопасности, что позволяет широко использовать этот препарат для лечения ринитов у детей начиная с 1 года. На современном этапе активное использование капель Виброцил® в детской оториноларингологии весьма перспективно. 

ЛИТЕРАТУРА

1. Bousquet J et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update. *Allergy*, 2008, 63(86): 168-160.
2. Аллергический ринит у детей. Рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините. Научно-практическая программа. Под ред. В.А. Ревякина, Н.А. Дайхес, Н.А. Генпе. М., 2015.
3. Гушин И.С., Ильина Н.И., Польшнер С.А. Аллергический ринит. Пособие для врачей. ГНЦ Институт иммунологии МЗ РФ, РААКИ. М., 2002, 68.
4. Карпова Е.П., Тулупов Д.А. Местная терапия инфекционных осложнений аллергического ринита у детей. *Вестник оториноларингологии*, 2013, 5: 73-76.
5. Радциг Е.Ю. Особенности течения и лечения острого ринита у детей грудного и раннего возраста. *ПМЖ*, 2011, 22: 36-38.
6. Богомильский М.Р., Чистякова В.Р. Детская оториноларингология. Учебник для студентов медицинских ВУЗов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 498 с.
7. Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego L, Custovic A et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*, 2013, 68: 1102-1116.
8. Вельтищев Ю.Е., Длин В.В. Развитие иммунной системы. Иммунная недостаточность у детей. М., 2007. 78 с.
9. Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM et al. Paediatric Rhinitis: Position Paper Of The European Academy Of Allergy And Clinical Immunology. *Allergy*, 2013, 68(9): 1102-1116.
10. Руководство для практических врачей. Клиническая аллергология под ред. акад. РАМН, проф. РМ. Хаитова. Изд-во «Медпресс-информ», 2002, 623 с.
11. Gell PGH, Coombs RR. Clinical aspects of immunology. *Oxford: Blackwell*, 1963: 317-320.
12. Mosmann TR, Coffman RL. Th1 and Th2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol*, 1989, 7: 145-173.
13. Белова О.И., Белов В.А. Антигистаминная терапия при аллергическом риноконъюнктивите у детей. *Медицинский совет*, 2015, 6: 84-87.
14. Заплатников А.Л. Топические деконгестанты в педиатрической практике: безопасность и клиническая эффективность. *Педиатрия*, 2006, 6: 69-75.
15. Тарасова Г.Д. Топические деконгестанты в комплексной терапии заболеваний верхних дыхательных путей. *Педиатр. фармакол.*, 2006, 3(3): 54-58.




РЕПРЕНТ
УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

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

ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО

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

www.remedium.ru

ПРОБИОТИЧЕСКИЕ ШТАММЫ ЛАКТОБАЦИЛЛ КАК ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ: В ФОКУСЕ — LACTOBACILLUS RHAMNOSUS GG

Пробиотики уже давно рассматриваются не только как средства коррекции кишечного дисбиоза, но и перспективные инструменты иммуномодуляции. В последние годы существенно увеличилась доказательная база их эффективности в профилактике и лечении иммуноассоциированных заболеваний человека, уточнены ранее описанные и раскрыты новые механизмы иммунокорректирующего действия пробиотических бактерий, в том числе принадлежащих роду *Lactobacillus*. Выводы метаанализов и систематических обзоров не оставляют сомнений в целесообразности использования некоторых пробиотиков, в первую очередь *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG), у детей для лечения и предотвращения различных форм острой диареи, в том числе ассоциированной с приемом антибактериальных средств, а также для профилактики респираторных инфекций. Обнадеживающими являются результаты испытаний этого штамма как адъюванта вакцин и средства предотвращения atopического дерматита. В настоящем обзоре проанализированы особенности современных детей, делающие их более восприимчивыми к аллергическим и инфекционным заболеваниям, эффекторные молекулы лактобацилл и сигнальные пути, обеспечивающие их иммуномодулирующее действие, основные сферы лечебного и профилактического применения и безопасность пробиотиков с фокусом на LGG как один из наиболее изученных и апробированных штаммов. Кроме того, представлены данные о клинической эффективности разрешенного к применению в России синбиотика Нормобакт L, включающего комбинацию LGG (4×10^9) и фруктоолигосахаридов (800 мг), у детей с ротавирусной инфекцией на фоне atopического дерматита.

Ключевые слова: *Lactobacillus rhamnosus GG*, иммуномодуляция, диарея, atopический дерматит, адъюванты, респираторные инфекции, Нормобакт L.

O.V. KALYUZHIN, MD, Prof., First Moscow state University named after I.M. Sechenov

PROBIOTIC STRAINS OF LACTOBACILLI AS IMMUNOMODULATORS: FOCUS ON LACTOBACILLUS RHAMNOSUS GG

Probiotics have long been considered not only as a way of correcting intestinal dysbiosis but also as a promising immunomodulatory solution. Over the past years, the evidence base for their effectiveness in the prevention and treatment of immune-associated human diseases has substantially increased, the previously described mechanisms were specified and new components of the immunocorrective effect of probiotic bacteria, including those belonging to the genus *Lactobacillus*, have been deciphered. The meta-analytical findings and systematic reviews leave no doubt about the advisability of using certain probiotics, primarily *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG), in children for the treatment and prevention of various forms of acute diarrhea, including those associated with the administration of antibacterial agents, as well as for the prevention of respiratory infections. The results of testing the strain to be used as an adjuvant vaccine and a way of preventing atopical dermatitis are encouraging. The review analyzes the specific characteristics of present-day children who are more susceptible to allergic and infectious diseases, effector molecules of lactobacilli and signaling pathways that ensure their immunomodulatory effect, the main areas of therapeutic and preventive application and safety of probiotics, with a focus on LGG as one of the most studied and tested strains. In addition, the clinical efficacy of the synbiotic Normobakt L, a combination of LGG (4×10^9) plus fructooligosaccharides (800 mg), which has been approved in Russia for use in children with rotavirus infection against a background of atopical dermatitis, is demonstrated.

Keywords: *Lactobacillus rhamnosus GG*, immunomodulation, diarrhea, atopical dermatitis, adjuvants, respiratory infections, Normobakt L.

ВВЕДЕНИЕ

Область применения пробиотиков для поддержания здоровья человека, в том числе в педиатрической практике, неуклонно расширяется, что неудивительно в свете многогранной гомеостатической функции кишечной микробиоты [1–4]. Основные сферы профилактического, лечебного и реабилитационного использования живых симбионтов/комменсалов базируются на трех типах их функциональной активности. Во-первых, симбионты/комменсалы, некоторые штаммы которых уже нашли приме-

нение как пробиотики, могут модулировать иммунные реакции не только в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) макроорганизма, но и за его пределами [5]. Во-вторых, ряд представителей нормальной микробиоты проявляют антагонизм по отношению к патогенным микроорганизмам за счет прямого угнетения роста последних или других механизмов межмикробной конкуренции [6]. В-третьих, пробиотики обеспечивают целостность слизистой оболочки ЖКТ и защищают ее от вредных факторов, таких как токсины, аллергены и инфекционные агенты. Пробиотическое действие пробиотиков опосредуется сти-

муляции продукции слизи, увеличением пролиферации и устойчивости клеток к апоптозу, однако наиболее значимым в этом плане является укрепление плотных контактов между эпителиоцитами. Симбионты/комменсалы не только усиливают синтез и сборку протеинов плотных контактов, но также предотвращают разрушение последних флогенными факторами [7].

В настоящем обзоре освещены особенности современных детей, делающие их более восприимчивыми к аллергическим и инфекционным заболеваниям, механизмы иммуномодулирующего действия, основные сферы лечебного и профилактического применения и безопасность пробиотиков с фокусом на *Lactobacillus rhamnosus GG* как один из наиболее изученных и апробированных штаммов.

ОСОБЕННОСТИ ДЕТЕЙ НАЧАЛА XXI в., ПРЕПЯТСТВУЮЩИЕ НОРМАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И ГОВОРЯЩИЕ ОБ УВЕЛИЧИВАЮЩЕЙСЯ ПОТРЕБНОСТИ В ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ СРЕДСТВАХ, В ТОМ ЧИСЛЕ ПРОБИОТИКАХ

Тиражируемое сегодня мнение некоторых классических педиатров XX в. о том, что высокая заболеваемость детей аллергическими и инфекционными заболеваниями является проявлением естественного созревания иммунной системы и не требует коррекции извне, в начале нынешнего столетия стремительно теряет значительную часть оснований и адептов.

На рубеже веков наметился целый ряд устойчивых трендов, обуславливающих возрастающую восприимчивость к заболеваниям, ассоциированным с иммунным дисбалансом:

- 1) рост числа преждевременно рожденных детей с низкой и экстремально низкой массой тела и незавершенным внутриутробным этапом формирования микробиоты;
- 2) увеличение доли детей, не проходивших естественных родовых путей и, следовательно, не получивших вовремя важнейших микробиологических факторов противoinфекционной защиты и иммунной толерантности от матери;
- 3) возрастание числа детей, не получающих в должной степени естественного вскармливания;
- 4) рост доли детей, рожденных от матерей и отцов, которые без вспомогательных методов репродукции не могут (а может, в эволюционном плане и не должны?) родить;
- 5) высокая частота назначения новорожденным и детям раннего возраста системной антибактериальной терапии, не только надолго изменяющей количественные и качественные показатели микробиоты, но и приводящей к пополнению резистама (совокупности генов устойчивости к антимикробным средствам в микробиоме), а значит, снижающей эффективность последующих курсов этиотропного лечения.

В этих условиях вопрос о том, можно ли рассчитывать на самопроизвольное разрешение иммуноассоцииро-

ванных заболеваний и патологических состояний без иммунокорректирующих мероприятий, становится во многих случаях, если не в их большинстве, отрицательно риторическим.

Однако выбор эффективных и безопасных средств иммуномодуляции для детей должен основываться строго на принципах доказательной медицины. Четкое следование этому принципу будет противодействовать еще одному негативному тренду начала XXI в. – необоснованному и зачастую избыточно широкому использованию недостаточно изученных иммуностропных средств в педиатрии.

ПРОБИОТИКИ КАК ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ

Среди иммуномодуляторов особенное место по качеству и объему доказательств клинической эффективности и изученности механизмов действия занимают средства бактериального происхождения [8], к которым можно отнести и некоторые пробиотики. В этой связи можно выделить два вектора эволюции бактериальных иммуномодуляторов. Во-первых, это путь от целых клеток патогенных бактерий (БЦЖ) и их лизатов (химические и механические поливалентные лизаты бактерий) к наиболее активным структурным фракциям (фракционированные бактериальные лизаты) и молекулам этих микробов (СrG-олигонуклеотиды, монофосфорил-липид А, мурамилпептиды и др.). Во-вторых, это поиск штаммов симбионтов/комменсалов с выраженной иммуностропной активностью. Оба вектора эволюции бактериальных иммуномодуляторов не являются взаимоисключающими. Более того, они сходятся в том аспекте, что и бактерии-симбионты, и бактерии-патогены содержат много общих консервативных молекул, так называемых микроб-ассоциированных молекулярных паттернов (MAMP), обладающих широким спектром иммунокорректирующих эффектов. В этом отношении термин «MAMP» лучше отражает природу этих молекул, чем широко распространенный термин «патоген-ассоциированные молекулярные паттерны».

Среди иммуномодуляторов особенное место по качеству и объему доказательств клинической эффективности и изученности механизмов действия занимают средства бактериального происхождения, к которым можно отнести и некоторые пробиотики

В 2006 г. Комитет по изучению новых направлений в антимикробной терапии: иммуномодуляция (далее по тексту – Комитет), созданный Национальным исследовательским советом США по инициативе Научного института аллергии и инфекционных заболеваний, сформулировал рациональные направления разработки и применения иммуномодуляторов в консенсусном документе [9]. Основные положения этого документа сохраняют свою актуальность и сегодня, хотя некоторые пункты модернизируются и дополняются [10].

Обращение к этому, пожалуй, наиболее значимому и признанному экспертному изданию в области иммуномодулирующей терапии инфекционных заболеваний в контексте темы настоящего обзора не случайно, так как эксперты Комитета сошлись во мнении о том, что результаты колонизации человека бактериями-комменсалами в целом являются благоприятными для здоровья хозяина и с разных точек зрения взаимовыгодными. Исследования взаимосвязей микробиоты и иммунной системы рассматривались ими как многообещающий источник информации для разработки иммуномодуляторов, а пробиотики предлагались как эффективный инструмент коррекции иммунных расстройств [9].

Именно симбионты/комменсалы обладают свойством потенцировать противомикробную защиту и одновременно блокировать избыточные иммунные реакции, которые могут лежать в основе аллергических, аутоиммунных заболеваний

Со времени выхода в свет этого важного консенсусного документа отмечен существенный прогресс в изучении взаимодействия микробиоты и хозяина, механизмов иммуностимулирующего действия живых симбионтов/комменсалов, разработке методов их использования и апробации при кишечных и респираторных инфекциях, а также аллергических заболеваниях. Во-первых, уточнена информация об этапах микробной колонизации разных биотопов человека, количественном и качественном составе кишечной микробиоты и значении ее расстройств при заболеваниях человека. В значительной степени это связано с метагеномными исследованиями микробиома человека в рамках широкомасштабных международных программ [11]. Во-вторых, модернизированы представления о механизмах взаимодействия бактерий с иммунной системой хозяина в контексте их влияния на баланс Th1/Th2/Th17/Treg-субпопуляций лимфоцитов [12]. В-третьих, выявлены новые лиганд-рецепторные системы, обеспечивающие противомикробный ответ и иммунную толерантность макроорганизма [13]. В-четвертых, пересмотрена роль преобладающего мукозального иммуноглобулина – секреторного IgA как фактора, поддерживающего колонизацию слизистых симбионтами [14]. Важно то, что полученные в последние годы данные лишь укрепляют уверенность в целесообразности использования пробиотиков для коррекции иммунных расстройств.

Основываясь на положении о том, что повреждение организма может быть следствием как недостаточности иммунного ответа, так и его избыточности, эксперты Комитета в том же знаменитом консенсусном документе сформулировали основную цель иммуномодуляции. Суть этой цели – сдвиг иммунного ответа в благоприятный по выраженности диапазон, в котором интенсивность иммунных реакций на возбудителей инфекции и другие дестабилизирующие факторы предотвращает патогенное действие последних, но при этом не ведет к эндо-

генному повреждению тканей и органов макроорганизма [9]. Перспективной группой иммуностимуляторов для достижения обеих составляющих указанной цели представляются средства бактериального происхождения, и в первую очередь иммуностимулирующие пробиотики. Именно симбионты/комменсалы обладают свойством потенцировать противомикробную защиту и одновременно блокировать избыточные иммунные реакции, которые могут лежать в основе аллергических, аутоиммунных заболеваний.

Борьба полезных микробов с патогенами абсолютно понятна и объяснима с точки зрения эволюционной целесообразности защиты своего хозяина – удобной экологической ниши и кормильца – от внешних инфекционных угроз. То, что симбионты/комменсалы обеспечивают сигналы толерантности, предотвращающие аллергические и аутоиммунные заболевания, тоже не удивляет. Для того чтобы макроорганизм был пристанищем для огромного числа микроскопических соотрапезников, необходима терпимость хозяина и толерантность его иммунной системы по отношению к полезным микробам. В ходе длительной совместной эволюции симбионты/комменсалы приобрели способность посылать хозяину сигналы толерантности, препятствующие их отторжению, а макроорганизмы в свою очередь сформировали рецепторы для этих сигналов. Это в конечном итоге привело к тому, что индигенная микробиота не только обеспечивает свое обилие в ЖКТ и некоторых других биотопах, но и блокирует другие избыточные иммунные реакции, не связанные с отторжением комменсалов.

LACTOBACILLUS RHAMNOSUS GG (LGG) КАК ЛИДЕР ПО ИЗУЧЕННОСТИ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ И ДОКАЗАТЕЛЬСТВАМ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

Lactobacillus rhamnosus GG является одним из наиболее изученных и апробированных пробиотических штаммов. Аббревиатура LGG® происходит от родовой принадлежности штамма – *Lactobacillus* (L) – и фамилий исследователей, впервые выделивших и охарактеризовавших его, – Sherwood Gorbach (G) и Barry Goldin (G), которые в 1983 г. селекционировали этот штамм среди других бактерий из образцов фекалий здорового человека на основании нескольких критериев: высокая адгезия *in vitro*, высокая устойчивость к кислой среде желудка и высокая противомикробная активность против сальмонелл и других кишечных патогенов [15].

Чуть позже была доказана способность LGG при введении извне стойко персистировать в ЖКТ человека-потребителя [16], а затем волна научных работ и широкое практическое внедрение достаточно быстро вывели этот штамм в лидеры по изученности биологических свойств и доказательствам клинической эффективности/безопасности, в первую очередь в педиатрической практике. С момента открытия LGG к концу мая 2017 г. вышло более 800 научных статей, индексированных PUBMED, по результатам изучения биологических особенностей, а также

лечебной и профилактической активности этого штамма, а всего эта авторитетная база качественной медико-биологической литературы в ответ на запрос «*Lactobacillus GG*» выдает почти 2,5 тыс. источников. В этом массиве научных работ много двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований, отвечавших критериям включения в систематические обзоры и метаанализы, выполненные авторитетными научными группами, в том числе в рамках Кокрейновского сотрудничества. Эти систематические обзоры и метаанализы подтверждают действенность и безопасность LGG, поднимая методы клинического применения этого штамма на вершину доказательной медицины.

Сегодня не вызывает сомнений способность LGG предотвращать и облегчать течение различных видов диареи, в том числе ассоциированных с ротавирусами и *Clostridium difficile*, накапливаются доказательства эффективности этого штамма в профилактике atopического дерматита, респираторных инфекций, а также способности потенцировать действие вакцин.

Несмотря на то что LGG активно подавляет рост кишечных патогенов, в отношении других симбионтов/комменсалов этот штамм демонстрирует пацифизм, не конкурируя с ними и не вытесняя другие лактобациллы. Более того, LGG положительно влияет на адгезию бифидобактерий [17].

ОСНОВНЫЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИММУНОКОРРИГИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ LGG

Одним из ключевых требований, предъявляемых сегодня к иммунотропным средствам, являются раскрытые молекулярные механизмы действия. В этом отношении LGG имеет преимущества в отношении не только большинства пробиотических штаммов, но и многих других внедренных в клиническую практику иммуномодуляторов. Прогресс в раскрытии молекулярных механизмов действия LGG предопределен детальностью изученности структурных особенностей и нуклеотидной последовательности генома этого штамма, а также доступностью многочисленных мутантных штаммов с нокаутными, т. е. неработающими, генами, которые позволяют выявить функцию белков-продуктов этих генов [18].

Одними из важнейших эффекторных молекул в реализации иммуномодулирующего действия LGG считаются липотейхоевые кислоты (ЛТК) их клеточной стенки. Известно, что ЛТК распознаются паттерн-распознающим гетеродимером TLR2-TLR6 [19] с участием корецепторов CD14 и CD36 [20]. Структура ЛТК у LGG детально охарактеризована; установлены субъединицы, отвечающие за взаимодействие с рецепторами врожденного иммунитета [21]. Мутантные штаммы LGG, у которых ЛТК лишена остатков D-аланина и изменена структура якорного гликолипида, не только хуже взаимодействовали с TLR2-6 *in vitro*, но и теряли иммуномодулирующую активность *in vivo* [22].

Большую роль в пробиотических эффектах LGG играют структурные особенности их фимбрий. Последние обеспечивают высокую способность этого штамма к адге-

зии к слизистой оболочке ЖКТ и образованию биопленок. Установлены конкретные молекулы фимбрий, отвечающие за адгезию (SprA [23] и MBF [24]) и образование биопленок (MabA [25]). Фимбриии представляют большой интерес и с позиций их вклада в иммуномодулирующее действие LGG. Доказано, что таксономически близкие к LGG коммерческие пробиотические штаммы *L. rhamnosus* и *L. casei*, лишённые фимбрий, взаимодействуют с рецепторами врожденного иммунитета TLR2 и модулируют выработку про- и противовоспалительных цитокинов (фактора некроза опухолей (ФНО), интерлейкина-6/ИЛ-6/, ИЛ-10 и ИЛ-12) значительно слабее, чем LGG [26]. Это говорит о том, что фимбриии не только обеспечивают более плотный контакт бактерий с эпителиальными и другими клетками слизистой оболочки (что само по себе увеличивает иммуномодулирующий потенциал LGG), но и содержат молекулы – эффекторы иммунокорректирующих сигналов [27].

Еще одной группой структурных компонентов LGG, высвобождающихся при деградации бактериальной клетки и обладающих иммуномодулирующим действием, являются неметилованные CpG-олигонуклеотиды. Они являются агонистами эндосомальных рецепторов TLR9 и стимулируют клеточный иммунный ответ, зависимый от Т-хелперов 1-го типа (Th1). Поляризация дифференцировки наивных Т-лимфоцитов в направлении Th1 имеет большое значение для защиты от вирусов и опухолевых клеток, а также в предотвращении Th2- и IgE-ассоциированных аллергических реакций [28]. Любопытно, что через TLR9 могут передаваться не только иммуностимулирующие сигналы, но и толерогенные импульсы. В значительной степени это связано с клеточной локализацией входных ворот для CpG-олигонуклеотидов: их базолатеральное проникновение в кишечные эпителиоциты активирует NF-κB по TLR9-зависимому пути, тогда как стимуляция TLR9 в апикальных доменах клетки, наоборот, предотвращает активацию NF-κB и выработку провоспалительных Th1-цитокинов [29].

Систематические обзоры и метаанализы подтверждают действенность и безопасность LGG, поднимая методы клинического применения этого штамма на вершину доказательной медицины

Не только структурные компоненты, но и продукты LGG, в частности секретируемые белки, обладают биологической активностью и определяют пробиотическое действие лактобацилл. Установлено, что два белка, выделенных из надосадочной жидкости культур LGG, – Msp1/p75 и Msp2/p40 блокируют апоптоз эпителиоцитов кишечника [30, 31], которые являются важнейшим компонентом врожденной иммунной защиты. Каждый из этих белков активирует сигнальный пептид Akt, ингибирует индуцированный цитокинами апоптоз клеток кишечного эпителия и уменьшает их ФНО-индуцированное повреждение, стимулирует клеточный рост в культурах колоно-

цитов человека и мыши, а также в эксплантатах толстой кишки мыши [32]. Кроме того, они защищают эпителиальный барьер кишечника от повреждающего действия перекиси водорода [33]. Молекулярные механизмы проактивных эффектов этих белков в значительной степени обусловлены фосфорилированием рецепторов эпидермального фактора роста (ЭФР) и стимуляцией каталитической активности металлопротеиназы ADAM-17, которая высвобождает связанный с гепарином ЭФР в эпителиоцитах [34]. Обсуждается и опосредованная иммуномодулирующая активность Msp1/p75 и Msp2/p40, которая связана с тем, что под влиянием гидролазной активности этих молекул из бактериального пептидогликана высвобождаются его биологически активные субъединицы – мурамилпептиды [18]. Последние являются агонистами цитозольных рецепторов NOD2, дефект проведения сигналов через которые играет ключевую роль в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника.

В контексте прямой защиты организма хозяина от патогенов следует упомянуть молочную кислоту и антимикробные пептиды (АМП), секретируемые LGG. Доказана способность LGG подавлять рост *Salmonella enterica*, *Shigella sonnei* и представителей родов *Pseudomonas*, *Staphylococcus* и *Streptococcus in vitro*. Молочная кислота рассматривается как основной противомикробный фактор лактобацилл. Вместе с тем молочная кислота, проникая в наружную мембрану грамотрицательных микроорганизмов, может способствовать антибактериальному действию других соединений, таких как органические кислоты или бактериоцины [18]. Недавно установлено, что антимикробное действие LGG зависит не только от концентрации молочной кислоты [35]. В культуральной среде LGG идентифицирован целый ряд термостабильных пептидов с антибактериальной активностью против энтеропатогенного штамма *E. coli*, *Salmonella typhi* и *Staphylococcus aureus* [36].

Вероятно, в антагонизме LGG по отношению к патогенам определенную роль играют и механизмы, объединенные англоязычным термином «quorum sensing» и обозначающие координированное коллективное поведение популяций микроорганизмов с целью оптимальной адаптации и взаимодействия/конкуренции с другими микробами в условиях конкретной экологической ниши [37].

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ LGG, СВЯЗАННАЯ С ИММУНОТРОПНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

Потребление продуктов и препаратов, содержащих LGG, рассматривается многими специалистами как метод предотвращения аллергических заболеваний, в первую очередь атопического дерматита. Однако данные разных исследовательских коллективов в этом отношении противоречивы. M. Kalliomäki и соавт. в серии публикаций [28–40] показали, что сочетание приема LGG (10^{10} КОЕ в день) в период беременности (2–4 недели) и последующего потребления этого пробиотика неврожженными в течение 6 месяцев в семьях с отягощенным аллергологическим анамнезом значительно снижало риск атопиче-

ского дерматита в раннем возрасте. Результаты другой работы были менее обнадеживающими [41]. Вероятнее всего, ближе к истине авторы, продемонстрировавшие эффективность LGG у детей в профилактике атопического дерматита, связанного с IgE-зависимой гиперреактивностью, но не вариантов экземы, обусловленных другими патогенетическими механизмами [42, 43], что говорит о необходимости персонализации назначения пробиотиков с противоаллергическими целями. Определенный оптимизм вызывают результаты изучения применения LGG у младенцев с аллергией на коровье молоко, что может быть связано как с Th1-поляризацией иммунного ответа [43], так и со снижением экспрессии рецепторов комплемента CR1 и CR3 [44].

Несмотря на то что LGG активно подавляет рост кишечных патогенов, в отношении других симбионтов/комменсалов этот штамм демонстрирует пацифизм, не конкурируя с ними и не вытесняя другие лактобациллы. Более того, LGG положительно влияет на адгезию бифидобактерий

Лечебное действие LGG при разных формах острой диареи было предметом недавнего детального обсуждения в обзоре Д.В. Усенко [45] и в целом не вызывает дискуссии. Подчеркнем только то, что положительные данные большого числа контролируемых исследований антидиарейного действия LGG подтверждены в серии метаанализов [46, 47]. Критериям включения в последний из них отвечали 15 рандомизированных клинических испытаний с 2 963 участниками. В рамках этого метаанализа было показано, что прием LGG сокращает длительность острой диареи по сравнению с плацебо или отсутствием лечения более чем на сутки [47]. LGG рассматривается как полезная опция в лечении острого гастроэнтерита у детей в консенсусных документах Рабочей группы по пробиотикам и пребиотикам Европейского общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN) [48], Национального центра здоровья женщин и детей (Великобритания) [49], Всемирной организации гастроэнтерологов [50] и некоторых других клинических руководствах авторитетных организаций.

Целесообразность применения LGG в профилактике антибиотик-ассоциированной диареи подтверждена в целом ряде метаанализов и систематическом обзоре, в том числе выполненных в рамках Кокрейновского сотрудничества [51, 52]. Авторы этих обзоров, несмотря на традиционную сдержанность выводов, отмечают, что среди множества пробиотиков только LGG и *Saccharomyces boulardii* обладают несомненной способностью предотвращать антибиотик-ассоциированную диарею у детей. Кроме того, подчеркивается безопасность этих пробиотиков при использовании в профилактике диареи, вызванной экспансией *Clostridium difficile* после или во время приема антибактериальных препаратов. Эксперты Всемирной организации гастроэнтерологов считают LGG,

а также *S. boulardii* и *L. casei* DN-114001 действенными средствами предотвращения этой формы диареи [50].

Эффективность пробиотиков в профилактике и комплексном лечении респираторных инфекций у детей была выявлена в серии независимых контролируемых исследований. В недавнем метаанализе Y. Wang и соавторы подтвердили данные этих работ [53]. Критериям включения в этот метаанализ соответствовали 23 исследования с участием 6 269 детей. Все отобранные исследования были двойными слепыми, рандомизированными, плацебо-контролируемыми. Большинство исследований были проведены в Европе, в том числе Франции, Украине, Финляндии, Хорватии, Норвегии, Швеции и Испании. В каждой включенной работе исследовали эффективность одного пробиотического штамма, а именно LGG (ATCC 53103), *L. rhamnosus* HN001, *B. animalis* subsp. *Lactis* BB-12 и *L. fermentum* CECT5716, или смеси нескольких пробиотических штаммов. Четыре из указанных работ были посвящены изучению лечебной эффективности пробиотиков при остром среднем отите. В настоящем обзоре следует отметить, что в 7 из 23 оригинальных исследований изучалась эффективность LGG (ATCC 53103). В 17 плацебо-контролируемых испытаниях, включенных в метаанализ, в которых участвовало 4 513 детей, доказано сокращение в среднем на 11% числа пациентов, имеющих по крайней мере 1 респираторную инфекцию в период исследования. В девяти исследованиях с участием 2 817 детей показана тенденция к сокращению средней длительности эпизода респираторной инфекции на 0,6 суток. В шести клинических испытаниях, в которых участвовало 2 067 детей, показано уменьшение общего числа дней респираторных инфекций на одного ребенка (-0,16 суток). В восьми исследованиях, включенных в этот метаанализ, с участием 1 499 детей, показано сокращение общего числа дней отсутствия в школе или детском саду на одного участника исследований (-0,94 суток) [53].

LGG рассматривается как полезная опция в лечении острого гастроэнтерита у детей в консенсусных документах Рабочей группы по пробиотикам и пребиотикам Европейского общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN)

Еще не в полной мере раскрыт потенциал применения LGG в качестве адьюванта вакцин. Однако исследования в этом плане продолжают. Дополнение LGG в дозе 5×10^{10} КОЕ в качестве адьюванта к пероральной ротавирусной вакцине существенно повышало эффективность иммунизации [54]. Ежедневный прием LGG по 10^{10} КОЕ в течение 1 недели до вакцинации против полиомиелита и 4 недель после нее в четыре раза увеличивал титр IgA, нейтрализующих полиовирус [55]. 28-дневный курс приема LGG по 10^{10} КОЕ сразу после противогриппозной вакцинации повышал уровень защиты от этой социально значимой инфекции [56].

БЕЗОПАСНОСТЬ LGG

Детальная характеристика структурных и генетических особенностей, раскрытые механизмы биологических эффектов и масштаб практического применения LGG обеспечивают этому штамму очень хорошую репутацию в плане безопасности. LGG потребляется более чем в 40 странах по всему миру. При этом в период стремительного увеличения масштабов потребления LGG в Финляндии и Швеции частота лактобациллемии оставалась не прежнем уровне [57, 58]. Безопасность LGG подтверждена в широком спектре клинических испытаний, в том числе в потенциальных группах риска. Этот штамм без явных нежелательных явлений потребляли новорожденные с низкой массой тела [59], беременные женщины [60] и ВИЧ-инфицированные пациенты [70].

С учетом того, что некоторые штаммы рода *Lactobacillus* все же иногда выявляются в системном кровотоке человека, вызывают интерес данные одной из недавних работ, выполненной на базе больницы Хельсинкского университета. Изучены геномные и иммунологические свойства 16 клинических изолятов *L. rhamnosus* из крови и проведено их сравнение с LGG. Сопоставление геномов клинических изолятов *L. rhamnosus* показало, что они явно отличаются от LGG. Все штаммы *L. rhamnosus* активировали комплемент в сыворотке крови, и ни один из них не связывал регуляторы комплемента. Четыре из 16 клинических изолятов крови индуцировали агрегацию тромбоцитов и/или образовывали биопленку в большей степени, чем LGG. Эти данные свидетельствуют о том, что клинические изоляты *L. rhamnosus* из крови проявляют значительную гетерогенность, но при этом принципиально отличаются от LGG на геномном уровне [62].

НОРМОБАКТ L

В России LGG представлен в нескольких препаратах и продуктах, в некоторых из них – в сочетании с другими пробиотическими штаммами. Эффективная комбинация LGG (4×10^9) и фруктоолигосахаридов (800 мг) содержится в синбиотике Нормобакт L (Polpharma, Польша), разрешенном к применению у взрослых и детей в возрасте от одного месяца. Форма порошок-саше делает прием Нормобакта L младенцами и детьми раннего возраста удобным, а особенности производства лиофилизата LGG обеспечивают высокую жизнеспособность этого штамма при длительном хранении вне холодильника.

Иммунотропные эффекты пробиотиков зависят от исходного состояния как кишечной микробиоты, варьирующей в зависимости от региональных особенностей питания и образа жизни, так и рецепторного аппарата (TLR, NOD и др.) потребителей, имеющего некоторые этнические особенности. В этом отношении важно, что эффективность и безопасность Нормобакта L была подтверждена в российских условиях. Так, в работе Е.А. Гореловой и соавт. оценено влияние этого синбиотика на клинические и микробиологические исходы ротавирусной инфекции у детей с атопическим дерматитом, а также течение

аллергического воспаления в коже у лиц, перенесших эту кишечную инфекцию. В исследование были включены 106 больных ротавирусной инфекцией детей с сопутствующим атопическим дерматитом в возрасте от 1 до 17 лет, находившихся на стационарном лечении. Из них 53 пациента получали стандартную терапию, а 53, кроме того, – Нормобакт L в течение трех месяцев. Общая продолжительность наблюдения за участниками исследования составляла шесть месяцев. На фоне стандартной терапии достаточно часто наблюдали волнообразное (24,6% случаев) и затяжное (13,4%) течение ротавирусной инфекции. К моменту выписки из стационара у 64,2% детей сохранялся неустойчивый стул, а у 77,9% – выраженные микробиологические нарушения. В период поздней реконвалесценции в 31,1% случаев наблюдались постинфекционные гастроинтестинальные функциональные нарушения. Обострение атопического дерматита в остром периоде кишечной инфекции отмечено у 34,1% больных, в последующие 6 месяцев – у 83,1%.

Еще не в полной мере раскрыт потенциал применения LGG в качестве адъюванта вакцин. Однако исследования в этом плане продолжаются. Дополнение LGG в дозе 5×10^{10} КОЕ в качестве адъюванта к пероральной ротавирусной вакцине существенно повышало эффективность иммунизации

Включение Нормобакта L в стандартную терапию способствовало сокращению частоты случаев затяжного (до 7,5%) и волнообразного (до 9,4%) течения ротавирусной инфекции и увеличивало долю реконвалесцентов без

дисбиотических расстройств. Кроме того, прием синбиотика снижал вдвое риск обострений атопического дерматита в период наблюдения и приводил к стабилизации и регрессу кожных проявлений аллергии через 3 месяца у большинства участников исследования. Это исследование подтвердило эффективность Нормобакта L не только в лечении ротавирусной инфекции, коррекции поствирусных нарушений микробиоты и функциональных расстройств кишечника, но и в предотвращении прогрессирования и обострений сопутствующего атопического дерматита [63].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, целесообразность использования живых симбионтов/комменсалов для модуляции иммунных реакций человека не вызывает сомнений. Обращение многих разработчиков пробиотических продуктов и препаратов к лактобациллам вполне оправданно в силу неуклонно расширяющейся базы доказательств их безопасности и полезного иммунокорректирующего влияния на здоровье человека. Раскрытые механизмы молекулярного действия, детальная структурная и генетическая характеристика, данные рандомизированных исследований и метаанализов, а также огромный опыт эффективного практического использования LGG делают этот штамм средством выбора для профилактики и снижения тяжести целого ряда заболеваний человека, опосредованных или сопровождающихся иммунным дисбалансом и/или дисбиозом. С учетом приведенных в настоящем обзоре фактов вполне логичным представляется то, что LGG применяют для укрепления здоровья детей и взрослых в десятках стран мира.



ЛИТЕРАТУРА

1. Калюжин О.В. Безопасность и физиологичность действия пробиотиков как средств иммунокоррекции. *Российский аллергологический журнал*, 2013, 3: 45-56.
2. Калюжин О.В. Возможности использования пробиотиков для укрепления противомикробной защиты в свете иммуногомеостатической роли микробиоты. *Эффективная фармакотерапия*, 2013, 27-2: 12-25.
3. Калюжин О.В. Пробиотики как современные средства укрепления противомикробной защиты: миф или реальность? *РМЖ*, 2012, 28: 1395-1401.
4. Калюжин О.В., Афанасьев С.С., Быков А.С. Пероральные пробиотики как стимуляторы противомикробного иммунного ответа в респираторном тракте. *Терапевтический архив*, 2016, 88(5): 118-124.
5. Wells JM. Immunomodulatory mechanisms of lactobacilli. *Microb Cell Fact*, 2011, 10(Suppl 1): S17. doi: 10.1186/1475-2859-10-S1-S17.
6. Corr SC, Hill C, Gahan CG. Understanding the mechanisms by which probiotics inhibit gastrointestinal pathogens. *Adv Food Nutr Res*, 2009, 56: 1-15.
7. Rao RK, Samak G. Protection and Restitution of Gut Barrier by Probiotics: Nutritional and Clinical Implications. *Current nutrition and food science*, 2013, 9(2): 99-107.
8. Del-Rio-Navarro BE, Espinosa Rosales F, Flenady V, Sienra-Monge JJ. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, 4: CD004974.
9. Treating infectious diseases in a microbial world: Report of two workshops on novel antimicrobial therapeutics. Washington: National Academies Press, 2006.
10. Караулов А.В., Калюжин О.В. Иммунотерапия инфекционных болезней: проблемы и перспективы. *Терапевтический архив*, 2013, 85(11): 100-108.
11. Qin J, Li R, Raes J et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 2010, 464(7285): 59-65. doi: 10.1038/nature08821.
12. Smith PM, Garrett WS. The gut microbiota and mucosal T cells. *Front Microbiol*, 2011, 2: 111. doi: 10.3389/fmicb.2011.00111
13. Taverniti V, Guglielmetti S. The immunomodulatory properties of probiotic microorganisms beyond their viability (ghost probiotics: proposal of paraprobiotic concept). *Genes Nutr*, 2011, 6(3): 261-274. doi: 10.1007/s12263-011-0218-x.
14. Cong Y, Feng T, Fujihashi K et al. A dominant, coordinated T regulatory cell-IgA response to the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(46): 19256-19261. doi: 10.1073/pnas.0812681106.
15. Doron S, Snyderman DR, Gorbach SL. Lactobacillus GG: Bacteriology and clinical applications. *Gastroenterology Clinics of North America*, 2005, 34: 483-498. doi: 10.1016/j.gtc.2005.05.011.
16. Goldin BR, Gorbach SL, Saxelin M, Barakat S, Gualtieri L, Salminen S. Survival of Lactobacillus species (strain GG) in human gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci*, 1992, 37(1): 121-128.
17. Collado MC, Grzeskowiak L, Salminen S. Probiotic strains and their combination inhibit in vitro adhesion of pathogens to pig intestinal mucosa. *Curr Microbiol*, 2007, 55: 260-265.
18. Segers ME, Lebeer S. Towards a better understanding of Lactobacillus rhamnosus GG - host interactions. *Microbial Cell Factories*, 2014, 13(Suppl 1): S7. doi: 10.1186/1475-2859-13-S1-S7.
19. Kang JY, Nan X, Jin MS et al. Recognition of lipopeptide patterns by Toll-like receptor 2-Toll-like receptor 6 heterodimer. *Immunity*,

- 2009, 31: 873-884. doi: 10.1016/j.immuni.2009.09.018.
20. Nilsen NJ, Deininger S, Nonstad U et al. Cellular trafficking of lipoteichoic acid and Toll-like receptor 2 in relation to signaling; role of CD14 and CD36. *Journal of Leukocyte Biology*, 2008, 84(1): 280-291. doi:10.1189/jlb.0907656.
 21. Claes JJ, Segers ME, Verhoeven TL et al. Lipoteichoic acid is an important microbe-associated molecular pattern of *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Microb Cell Fact*, 2012, 11: 161. doi: 10.1186/1475-2859-11-161.
 22. Claes JJ, Lebeer S, Shen C et al. Impact of lipoteichoic acid modification on the performance of the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG in experimental colitis. *Clinical and Experimental Immunology*, 2010, 162(2): 306-314. doi:10.1111/j.1365-2249.2010.04228.x.
 23. Reunananen J, von Ossowski I, Hendrickx APA, Palva A, de Vos WM. Characterization of the SpaCBA Pilus Fibers in the Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Applied and Environmental Microbiology*, 2012, 78(7): 2337-2344. doi: 10.1128/AEM.07047-11.
 24. Von Ossowski I, Satokari R, Reunananen J et al. Functional characterization of a mucus-specific LPXTG surface adhesion from probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Appl Environ Microbiol*, 2011, 77: 4465-4472. doi: 10.1128/AEM.02497-10.
 25. Velez MP, Petrova MI, Lebeer S et al. Characterization of MAbA, a modulator of *Lactobacillus rhamnosus* GG adhesion and bio-film formation. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2010, 59: 386-398.
 26. Von Ossowski I, Pietilä TE, Rintahaka J et al. Using Recombinant Lactococci as an Approach to Dissect the Immunomodulatory Capacity of Surface Piliation in Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG. Foline B, ed. *PLoS ONE*, 2013, 8(5): e64416. doi:10.1371/journal.pone.0064416.
 27. Lebeer S, Claes JJ, Tytgat HLP et al. Functional Analysis of *Lactobacillus rhamnosus* GG Pili in Relation to Adhesion and Immunomodulatory Interactions with Intestinal Epithelial Cells. *Applied and Environmental Microbiology*, 2012, 78(1): 185-193. doi:10.1128/AEM.06192-11.
 28. Ghadimi D, Folster-Holst R, de Vrese M, Winkler P, Heller KJ, Schrezenmeier J. Effects of probiotic bacteria and their genomic DNA on TH1/TH2-cytokine production by peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of healthy and allergic subjects. *Immunobiology*, 2008, 213: 677-692. doi: 10.1016/j.imbio.2008.02.001.
 29. Lee J, Mo JH, Katakura K, Alkhalaf I et al. Maintenance of colonic homeostasis by distinctive apical TLR9 signalling in intestinal epithelial cells. *Nat Cell Biol*, 2006, 8(12): 1327-1336.
 30. Yan F, Polk DB. Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. *J Biol Chem*, 2002, 277: 50959-50965. doi: 10.1074/jbc.M207050200.
 31. Claes JJ, Schoofs G, Regulski K et al. Genetic and Biochemical Characterization of the Cell Wall Hydrolase Activity of the Major Secreted Protein of *Lactobacillus rhamnosus* GG. *PLoS One*, 2012, 7: e31588. doi: 10.1371/journal.pone.0031588.
 32. Yan F, Cao H, Cover TL, Whitehead R, Washington MK, Polk DB. Soluble Proteins Produced by Probiotic Bacteria Regulate Intestinal Epithelial Cell Survival and Growth. *Gastroenterology*, 2007, 132: 562-575. doi: 10.1053/j.gastro.2006.11.022.
 33. Seth A, Yan F, Polk DB, Rao RK. Probiotics ameliorate the hydrogen peroxide-induced epithelial barrier disruption by a PKC- and MAP kinase-dependent mechanism. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2008, 294: G1060-G1069. doi: 10.1152/ajpgi.00202.2007.
 34. Yan F, Liu L, Dempsey PJ, Tsai YH et al. A *Lactobacillus rhamnosus* GG-derived soluble protein, p40, stimulates ligand release from intestinal epithelial cells to transactivate epidermal growth factor receptor. *J Biol Chem*, 2013, 288: 30742-30751. doi: 10.1074/jbc.M113.492397.
 35. Marianelli C, Cifani N, Pasquali P. Evaluation of antimicrobial activity of probiotic bacteria against *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar typhimurium 1344 in a common medium under different environmental conditions. *Res Microbiol*, 2010, 161: 673-680. doi: 10.1016/j.resmic.2010.06.007.
 36. Lu R, Fasano S, Madayiputhiya N, Morin NP, Nataro J, Fasano A. Isolation, identification, and characterization of small bioactive peptides from *Lactobacillus* GG conditional media that exert both anti-Gram-negative and Gram-positive bactericidal activity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2009, 49: 23-30. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181924d1e.
 37. De Keersmaecker SC1, Sonck K, Vanderleyden J. Let LuxS speak up in AI-2 signaling. *Trends Microbiol*, 2006, 14(3): 114-119. doi: 10.1016/j.tim.2006.01.003.
 38. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Isolauri E. Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 119: 1019-1021. doi: 10.1016/j.jaci.2006.12.608.
 39. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2003, 361: 1869-1871. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13490-3.
 40. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2001, 357: 1076-1079. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04259-8.
 41. Kopp MV, Hennemuth I, Heinzmann A, Urbanek R. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of *Lactobacillus* GG supplementation. *Pediatrics*, 2008, 121: e850-856. doi: 10.1542/peds.2007-1492.
 42. Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T et al. Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial. *Allergy*, 2005, 60: 494-500. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00514.x.
 43. Pohjavuori E, Viljanen M, Korpela R et al. *Lactobacillus* GG effect in increasing IFN-gamma production in infants with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 114: 131-136. doi: 10.1016/j.jaci.2004.03.036.
 44. Pelto L, Isolauri E, Lilius EM, Nuutila J, Salminen S. Probiotic bacteria down-regulate the milk-induced inflammatory response in milk-hypersensitive subjects but have an immunostimulatory effect in healthy subjects. *Clin Exp Allergy*, 1998, 28: 1474-1479. doi: 10.1046/j.1365-2222.1998.00449.x.
 45. Усенко Д.В. Влияние антибиотиков и пробиотиков на микробиом желудочно-кишечного тракта. *Медицинский совет*, 2016, 16: 52-56.
 46. Szajewska H, Skórka A, Ruszczyński M, Gieruszczyk-Białek D. Meta-analysis: *Lactobacillus* GG for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 25(8): 871-881.
 47. Szajewska H, Skórka A, Ruszczyński M, Gieruszczyk-Białek D. Meta-analysis: *Lactobacillus* GG for treating acute gastroenteritis in children—updated analysis of randomised controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 38(5): 467-476. doi: 10.1111/apt.12403.
 48. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I et al. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014, 58(4): 531-539. doi: 10.1097/MPG.0000000000000320.
 49. Diarrhoea and Vomiting Caused by Gastroenteritis: Diagnosis, Assessment and Management in Children Younger than 5 Years. NICE Clinical Guidelines, No. 84. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). London: RCOG Press, 2009.
 50. Guarner F, Khan AG, Garisch J et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics October 2011. *J Clin Gastroenterol*, 2012, 46(6): 468-481. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182549092.
 51. Johnston BC, Goldenberg JZ, Vandvik PO, Sun X, Guyatt GH. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 11: CD004827. doi: 10.1002/14651858.CD004827.pub3.
 52. Goldenberg JZ1, Lytvyn L, Steurich J, Parkin P, Mahant S, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 12: CD004827. doi: 10.1002/14651858.CD004827.pub4.
 53. Wang Y, Li X, Ge T et al. Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. S. Daoud S, ed. *Medicine*, 2016, 95(31): e4509. doi: 10.1097/MD.00000000000004509.
 54. Isolauri E, Joensuu J, Suomalainen H, Luomala M, Vesikari T. Improved immunogenicity of oral D × RRV reassortant rotavirus vaccine by *Lactobacillus casei* GG. *Vaccine*, 1995, 13: 310-312. doi: 10.1016/0264-410X(95)93319-5.
 55. de Vrese M, Rautenberg P, Laue C, Koopmans M, Herremans T, Schrezenmeier J. Probiotic bacteria stimulate virus-specific neutralizing antibodies following a booster polio vaccination. *European Journal of Nutrition*, 2005, 44: 406-413. doi: 10.1007/s00394-004-0541-8.
 56. Davidson LE, Fiorino AM, Snyderman DR, Hibberd PL. *Lactobacillus* GG as an immune adjuvant for live-attenuated influenza vaccine in healthy adults: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Eur J Clin Nutr*, 2011, 65: 501-507. doi: 10.1038/ejcn.2010.289.
 57. Uwehand AC, Saxelin M, Salminen S. Phenotypic differences between commercial *Lactobacillus rhamnosus* GG and *L. rhamnosus* strains recovered from blood. *Clin Infect Dis*, 2004, 39: 1858-1860. doi: 10.1086/425741.
 58. Sullivan A, Nord CE. Probiotic lactobacilli and bacteraemia in Stockholm. *Scand J Infect Dis*, 2006, 38: 327-331. doi: 10.1080/00365540500449826.
 59. Luoto R, Isolauri E, Lehtonen L. Safety of *Lactobacillus* GG probiotic in infants with very low birth weight: twelve years of experience. *Clin Infect Dis*, 2010, 50: 1327-1328. doi: 10.1086/651694.
 60. Boyle RJ, Mah LJ, Chen A, Kivivuori S, Robins-Browne RM, Tang ML. Effects of *Lactobacillus* GG treatment during pregnancy on the development of fetal antigen-specific immune responses. *Clin Exp Allergy*, 2008, 38: 1882-1890. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03100.x.
 61. Salminen MK, Tynkkynen S, Rautelin H et al. The efficacy and safety of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG on prolonged, noninfectious diarrhea in HIV Patients on antiretroviral therapy: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *HIV Clin Trials*, 2004, 5: 183-191. doi: 10.1310/6F83-N39Q-9PPP-LMVV.
 62. Nissilä E, Douillard FP, Ritari J et al. Genotypic and phenotypic diversity of *Lactobacillus rhamnosus* clinical isolates, their comparison with strain GG and their recognition by complement system. *PLoS ONE*, 2017, 12(5): e0176739. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176739>.
 63. Горелова Е.А., Олисова О.Ю., Усенко Д.В. Исходы и пути оптимизации лечения ротавирусной инфекции у детей с atopическим дерматитом. *Инфекционные болезни*, 2016, 14(1): 80-85. doi: 10.20953/1729-9225-2016-1-80-85.

АСИТ – РЕШЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИИ

В статье рассмотрено место и роль аллерген-специфической иммунотерапии в лечении аллергических заболеваний. Представлены механизм действия, показания, противопоказания, побочные эффекты аллерген-специфической иммунотерапии. Проведено сравнение различных методик проведения аллерген-специфической иммунотерапии. Показаны преимущества сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии в педиатрической практике. Представлены данные об эффективности и безопасности сублингвальной иммунотерапии поллиноза с сенсibilизацией к злаковым травам.

Ключевые слова: аллерген-специфическая иммунотерапия, сублингвальная иммунотерапия, поллиноз, аллергический ринит.

S.V. TSAREV, MD, Institute of Immunology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow
ASIT – A SOLUTION IN ALLERGY TREATMENT

This article discusses the place and role of an allergen-specific immunotherapy in the treatment of allergic diseases. It provides an action mechanism, indications for use, contraindications, and side effects of an allergen-specific immunotherapy. A comparison of different methodologies for an allergen-specific immunotherapy was made. The advantages of sublingual allergen-specific immunotherapy in paediatric practice were demonstrated. Provides data on the efficiency and safety of pollinosis sublingual immunotherapy with sensitization to grass.

Keywords: allergen-specific immunotherapy, sublingual immunotherapy, pollinosis, allergic rhinitis.

Аллергические заболевания, в зависимости от каждого конкретного пациента, могут значительно отличаться условиями возникновения, клиническими проявлениями, влиянием различных внешних факторов (особенно триггерных), наличием сопутствующих заболеваний и психосоматических реакций. Поэтому в лечении аллергии особенно актуален принцип «лечим не болезнь, а больного».

В то же время основные принципы и методы лечения одинаковы для всех больных аллергическими заболеваниями. Фундаментальная основа лечения аллергии – это элиминационные мероприятия, т. е. устранение или минимизация контакта с причинно-значимым аллергеном. Иногда этого бывает достаточно. Например, в случае эпидермальной моносенсibilизации достаточно убрать животное из дома, и через некоторое время все симптомы болезни исчезнут. Однако гораздо чаще встречается ситуация, когда контакт с аллергеном неизбежен. Это может быть при бытовой сенсibilизации (аллергия к клещам и другим компонентам бытовой пыли), аллергии к пыльце растений, микогенной сенсibilизации (аллергии к микромицетам – плесневым и дрожжевым грибам). В таких случаях в стандартной терапевтической или педиатрической практике используются различные противоаллергические средства с симптоматическим или патогенетическим эффектом. Но единственным стратегическим (т. е. способным изменять течение и развитие болезни) этиопатогенетическим методом лечения аллергических заболеваний является аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ). Метод АСИТ заключается в введении пациенту лечебных аллергенов в возрастающей дозировке до достижения того уровня, при котором отмечается отсутствие или уменьшение выраженности проявлений болезни при последующем контакте с причинно-значимым аллергеном. Только АСИТ оказывает влияние на естественное течение респираторных аллергических заболеваний, формируя

аллерген-специфическую толерантность, что приводит к достижению стойкой ремиссии либо как минимум останавливает прогрессирование болезни. Ремиссия в случае полноценно проведенной АСИТ достигает в среднем 7–8 лет [1]. Эффективность АСИТ у больных аллергическим ринитом и бронхиальной астмой сегодня подтверждена множеством контролируемых исследований и составляет в среднем 80% [2]. В результате проведения АСИТ уменьшается или полностью ликвидируется потребность в использовании фармакологических препаратов. АСИТ предотвращает расширение спектра причинно-значимых аллергенов, а также является единственным методом, уменьшающим вероятность формирования бронхиальной астмы у больных аллергическим ринитом [3].

АСИТ действует на обе фазы (раннюю и позднюю) аллергического ответа. В результате лечения происходит подавление миграции эффекторных клеток в зону аллергического воспаления, образование регулирующих Т-лимфоцитов, способствующих индукции иммунологической толерантности – подавлению иммунного ответа в отношении виновных аллергенов. Происходит также снижение продукции специфических IgE при увеличении синтеза «блокирующих» IgG₄ антител. Проведение АСИТ приводит не только к торможению аллерген-специфической реакции, но и к угнетению тканевой гиперреактивности к медиатору аллергии гистамину.

Для проведения специфической иммунотерапии в России используются водно-солевые экстракты аллергенов, аллергоиды, депонированные лечебные аллергены, аллергены для сублингвального применения. Введение аллергена может осуществляться разными методами. Многие годы основной и хорошо зарекомендовавшей себя методикой АСИТ было парентеральное введение аллергена. В «Федеральных клинических рекомендациях по проведению аллерген-специфической иммунотерапии» [4] указано, что «АСИТ должна выполняться только

обученными специалистами (врачами аллергологами), имеющими опыт проведения этого лечения. Инъекционный метод АСИТ проводится в условиях аллергологического кабинета или стационара. Именно в специализированном аллергологическом подразделении предусмотрено наличие необходимых средств не только для проведения АСИТ, но и для купирования побочных реакций, если они возникают. Обязанностью врача широкого профиля является направление пациента с установленным диагнозом аллергического заболевания или с подозрением на такой диагноз к врачу-аллергологу для решения, в частности, вопроса о проведении АСИТ». Парентеральная методика лечения требует обязательного тщательного осмотра пациента перед каждой инъекцией, наблюдения за пациентом в течение определенного времени после инъекции, с последующим контрольным осмотром. Все это связано с тем, что пациенту парентерально вводится его источник болезни. Поэтому при правильном проведении парентеральной иммунотерапии – это эффективный и безопасный метод, и результат мы получим без значимых реакций и каких-либо осложнений. Но при неграмотном ведении больного или при нарушении методики мы можем получить серьезные осложнения.

Возможно также и неинъекционное введение лечебных аллергенов:

- пероральное (проглатывание специально приготовленного аллергена в форме таблеток, капсул или капель),

- интраназальное (аллерген в виде порошка или жидкости с помощью специального устройства или пипетки вводится в полость носа),

- эндобронхиальное (жидкость или порошок вводятся в бронхи с помощью специального ингалятора),

- сублингвальное (аллерген в виде раствора или таблетки несколько минут удерживается под языком, а затем выплевывается или проглатывается).

С появлением лечебных аллергенов для сублингвальной иммунотерапии (СЛИТ) эта методика стала использоваться наиболее часто, особенно в педиатрической практике.

АСИТ используется для лечения IgE-опосредованных (обусловленных продукцией аллергических антител класса E) заболеваний. Основные показания:

- персистирующий и интермиттирующий аллергический ринит (риноконъюнктивит),

- контролируемая атопическая бронхиальная астма,

- поллиноз (в т. ч. с сочетанием аллергического риноконъюнктивита и бронхиальной астмы),

- инсектная аллергия (в т. ч. с анафилактическими реакциями на яд перепончатокрылых насекомых).

АСИТ является одинаково эффективной у пациентов с несколькими выявленными причинно-значимыми аллергенами и у моноенсибилизированных пациентов, если аллерген для лечения выбран правильно [5].

Противопоказания для проведения АСИТ могут быть абсолютные (детский возраст до 2 лет, беременность –

АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ НЕ СВЯЗАНА С РИСКОМ ИНФИЦИРОВАНИЯ

Проверка на стерильность препаратов для проведения алерго-вакцинации подтвердила их качество и безопасность.

Сотрудники Массачусетской больницы общего профиля (Massachusetts General Hospital, MGH) не нашли доказательств того, что аллерген-специфическая терапия (АСИТ) связана с риском инфекционного заражения.

В последнее время фармакологическое производство стало предметом пристального внимания из-за вспышки менингита, связанной с инфицированными растворами для спинального введения, которые готовил некий аптечный центр. Этот и другие случаи послужили причиной изменений, предложенных Фармакопеей США: несмотря на то что стерильность препаратов, применяемых для алерговакцинации, никогда не вызвала опасений, было решено отнести их к той же категории средств, в которую входят препараты для внутривенного и спинального введения.

Чтобы подтвердить соответствие препаратов для проведения СИТ указанной категории, сотрудники MGH проанализировали электронные медицинские документы с записями более 6 тыс. врачей о проведении АСИТ в период с 2005 по 2015 г. При этом была возможность отследить, какие пациенты получали лечение по поводу инфекционного заболевания в течение недели после проведения СИТ. Всего в этот период было выявлено 86 случаев инфекции, при этом среди них не наблюдалось инфекций мягких тканей в месте введения или системных инфекций, связанных с проведением АСИТ.

«Наш анализ, основанный на записях о проведении аллерген-специфической терапии в течение 10 лет в трех крупнейших клиниках и нескольких других больницах, включал около 135 тыс. инъекций, – говорит главный автор доклада доктор Эйдан Лонг (Aidan Long), заместитель по лечебной работе подразделения аллергии и клинической иммунологии в отделении ревматологии, аллергии и иммунологии MGH. – Каждый препарат индивидуально готовился для каждого из 3 250 пациентов. При этом мы не выявили ни одного случая инфекционного заражения, связанного с алерговакцинацией».

«Аллерген-специфическая иммунотерапия весьма эффективна при поллинозе и астме, уменьшая интенсивность, частоту и тяжесть симптомов, а также снижая потребность в лекарственных средствах, – добавляет доктор Лонг. – Результаты нашего исследования подтверждают надежность методов, обеспечивающих стерильность препаратов для АСИТ при их индивидуальном приготовлении для каждого пациента. В свою очередь, это означает отсутствие риска инфекционного заражения».

АСИТ повсеместно используется для снижения чувствительности пациента к определенному аллергену, который вызывает клинические проявления заболевания. При этом в организм подкожно вводятся небольшие дозы этого аллергена. Авторы доклада отметили, что разработка принципов безопасности АСИТ началась более ста лет назад с первых попыток провести специфическую гипосенсибилизацию пациента. Тем не менее современные методы приготовления таких препаратов совершенно иные и отвечают всем требованиям безопасности.

противопоказано начинать АСИТ, неконтролируемая БА, аутоиммунные заболевания в активной форме, СПИД, злокачественные новообразования) и относительные (детский возраст 2–5 лет, частично-контролируемая БА, аутоиммунные заболевания в ремиссии, терапия бета-блокаторами, сердечно-сосудистые заболевания, ВИЧ-инфекция). Однако окончательное решение о проведении АСИТ принимается индивидуально для каждого пациента с учетом всех факторов [6].

Метод АСИТ заключается в введении пациенту лечебных аллергенов в возрастающей дозировке до достижения того уровня, при котором отмечается отсутствие или уменьшение выраженности проявлений болезни при последующем контакте с причинно-значимым аллергеном

Вакцинация является временным противопоказанием для проведения АСИТ. Плановая вакцинация проводится за 1 месяц до начала АСИТ или переносится на период после окончания. Необходимость проведения вакцинации во время АСИТ определяет лечащий врач при соблюдении следующих условий. Вакцинация не проводится на 1-м этапе (набор дозы). На 2-м этапе (поддерживающей терапии) нельзя проводить инъекцию АСИТ и профилактическую вакцинацию в один день, вакцинация проводится не ранее чем через 7–10 дней после инъекции аллергена, а следующая инъекция аллергена вводится не ранее чем через 3 недели после вакцинации (при отсутствии побочных реакций на введение вакцины). При СЛИТ на этапе поддерживающей терапии для проведения вакцинации требуется временное прерывание в приеме аллергенного препарата: за 3 дня до предполагаемой вакцинации, в день вакцинации и в течение 10–14 дней после вакцинации.

В ходе проведения АСИТ в ответ на введение аллергена могут возникнуть побочные эффекты в виде местных или системных реакций. В случае проведения инъекционных методов АСИТ местные реакции отмечаются у большинства больных и выражаются в виде покраснения, зуда, отека в месте инъекции аллергена. Как правило, местные реакции проходят самостоятельно в течение суток, однако в некоторых случаях могут сохраняться до трех суток. При СЛИТ местные реакции развиваются реже, как правило, проходят самостоятельно в течение 15 мин после приема аллергена, выражаются зудом, жжением в полости рта, отеком слизистой ротовой полости, языка.

Системные реакции – это реакции, возникающие вне области введения аллергена: заложенность носа, чиханье, зуд в носу, зуд век, покраснение глаз, слезотечение, першение в горле, сухой кашель. Реже бывает затрудненное дыхание, появление кожного зуда и высыпаний по всему телу. Системные реакции, как правило, возникают при нарушении правил проведения АСИТ [7] при парентеральном введении аллергена. Тяжелые реакции, включая анафилактический шок, возможны при лечении аллерги-

ном из яда пчел и ос (при наличии у пациента аллергии на яд этих насекомых). Для бытовых и пыльцевых аллергенов такие реакции нехарактерны (менее 0,001% случаев). При проведении СЛИТ системные реакции очень редкие, а угрожающие жизни состояния отсутствуют [8].

В России при сублингвальной АСИТ случаев анафилактического шока не зарегистрировано.

Общепризнанным является факт, что наибольший эффект АСИТ достигается при наиболее раннем от дебюта болезни начале лечения. И целесообразность АСИТ у детей отлично доказана в педиатрической практике. Правильно проведенная АСИТ изменяет естественное течение аллергического заболевания и предотвращает формирование бронхиальной астмы. Как уже было сказано выше, СЛИТ при лечении детей в последние годы становится наиболее часто используемой методикой. Прежде всего, это связано с высоким профилем безопасности такого лечения – низкой реактогенностью СЛИТ, малой вероятностью системных реакций. Важным фактором является и большая комплаентность пациентов: нет необходимости частых визитов к врачу, нет сопротивления лечению (дети младшего возраста неспособны осознавать необходимость инъекций, для них это стресс, сопровождающийся плачем и активным противодействием). И все эти преимущества СЛИТ наблюдаются при сопоставлении с подкожной АСИТ уровне эффективности.

В то же время СЛИТ имеет дополнительные противопоказания:

- персистирующие повреждения слизистой оболочки ротовой полости: язвы, эрозии;
- персистирующие заболевания пародонта;
- открытая рана в полости рта;
- недавняя экстракция зуба, другие хирургические манипуляции в полости рта;
- гингивит, сопровождающийся кровоточивостью десен;
- тяжелые воспалительные заболевания слизистой оболочки ротовой полости (красный плоский лишай, микозы и др.).

Общепризнанным является факт, что наибольший эффект АСИТ достигается при наиболее раннем от дебюта болезни начале лечения. И целесообразность АСИТ у детей отлично доказана в педиатрической практике

Наибольшая эффективность СЛИТ достигается при лечении респираторной аллергии. Поллиноз (аллергия на пыльцу растений) – одно из самых частых аллергических заболеваний. Наиболее частые проявления поллиноза – это аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, бронхиальная астма. Возможны и другие проявления сенсибилизации к пыльце растений: гастроэнтерологические (пищевая аллергия), кожные, пыльцевая интоксикация и др. Различные группы растений пылят в разные периоды. Дикорастущие злаковые травы составляют основу обыкновенного газона (т. е. растут как в городских условиях, так и за городом), а время их пыления в сред-

ней полосе России – это июнь-июль (возможно с конца мая). При аллергии на пыльцу злаковых трав симптомы болезни появятся с наступлением лета. Это время наступления школьных каникул, а для взрослых – еще и дачного сезона. Соответственно, для пациента, а для ребенка особенно, лето вместо радости принесит прямо противоположные эмоции. На практике, уехать на весь период пыления злаков в другую климатическую зону (на север, на побережье моря, в горы) невозможно. И обычно используется фармакотерапия противоаллергическими средствами, чаще всего антигистаминными препаратами, а в тяжелых случаях применяют самые мощные лекарства – топические кортикостероиды. Метаанализ СЛИТ и фармакотерапии при лечении злакового поллиноза показал преимущество иммунотерапии. Показана эффективность комбинированной СЛИТ при поллинозе с сенсibilизацией к пыльце злаков, в состав которой входит экстракт аллергенов из смеси пыльцы злаковых трав – ежи сборной, колоска душистого обыкновенного, плевела многолетнего (райграсса), мятлика лугового, тимофеевки луговой в равных пропорциях. Широкий спектр представленных эпитопов позволяет максимально смоделировать природную экспозицию луговых трав. Выяснилось, что использование комбинированной СЛИТ более эффективно влияет на проявления болезни, чем применение препаратов с доказанной эффективностью при данном заболевании – антигистаминных препаратов 2-го поколения и монтелукаста. Эффективность СЛИТ была на уровне или превосходила действие интраназальных глюкокортикостероидов. Кроме того, СЛИТ как комбинация различных аллергенных эпитопов также более эффективна, чем сублингвальная иммунотерапия моноаллергеном (препаратом из пыльцы тимофеевки) [9].

СЛИТ целесообразно начинать за 3–4 месяца до начала пыления злаков, т. е. с середины февраля или начала марта до окончания сезона их пыления. При планировании сроков проведения иммунотерапии необхо-

димо учитывать вероятность перерыва в лечении из-за привходящих обстоятельств (например, возникшей необходимости лечения зубов, ОРВИ, пищевой токсикоинфекции, поездки в другую климатическую зону и др.). Лечение включает в себя 2 этапа: короткую фазу «набора дозы» (таблетки для подъязычного применения с индексом реактивности 100) и длительную «поддерживающую» терапию (таблетки с индексом реактивности 300). Такая предсезонно-сезонная терапия проводится в течение 3–5 лет.

Для детей эффективность и безопасность комбинированной СЛИТ была продемонстрирована в двойном слепом плацебо-контролируемом мультицентровом исследовании детей 5–17 лет, страдающих сезонным аллергическим ринитом, а также с бронхиальной астмой, неконтролируемой β_2 -агонистами [10]. В другом исследовании получены достоверные данные о долгосрочном эффекте СЛИТ: в течение 2-летнего срока наблюдения после проведения СЛИТ отмечено уменьшение выраженности симптомов и потребности в лекарственных препаратах [11]. Аналогичные результаты получены у взрослых [12].

Таким образом, потребность в АСИТ значительная. Наиболее адекватной тактикой лечения аллергических заболеваний должно быть сочетание элиминационных мероприятий, АСИТ и при необходимости фармакотерапии. АСИТ должна быть не только основным методом лечения аллергического ринита, риноконъюнктивита, поллиноза, но и способом вторичной профилактики респираторных аллергических заболеваний. Но, несмотря на многочисленные клинические испытания и метаанализы, подтверждающие эффективность АСИТ, она остается недооцененной и, по оценкам, используется менее чем у 10% пациентов с аллергическим ринитом или астмой во всем мире [13]. В то же время в последние годы во многом за счет прогресса СЛИТ отмечается положительная динамика в использовании данного метода лечения.



ЛИТЕРАТУРА

1. Marogna M, Bruno M, Massolo A, Falagiani P. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy for house dust mites in allergic rhinitis with bronchial hyperreactivity: a long-term (13-year) retrospective study in real life. *Int Arch Allergy Immunol*, 2007, 142: 70-78.
2. Гущин И.С., Курбачева О.М. Аллерген-специфическая иммунотерапия атопических заболеваний. Пособие для врачей. М., 2002, 32 с.
3. Jacobsen L, Wahn U, Bilo M. B. Allergen-specific immunotherapy provides immediate, long-term and preventive clinical effects in children and adults: the effects of immunotherapy can be categorised by level of benefit – the centenary of allergen specific subcutaneous immunotherapy. *Clinical and Translational Allergy*, 2012, 2: 8-10.
4. Федеральные клинические рекомендации по проведению аллерген-специфической иммунотерапии. М.: РААКИ, 2013, 13 с.
5. Calderon MA, Cox L, Casale TB, Moingeon P, Demoly P. Multiple-allergen and single-allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients: looking at the published evidence. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 129: 929-34.
6. Pitsios C, Demoly P, Bilò MB, Gerth van Wijk R, Pfaar O, Sturm GJ, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy*, 2015, 70(8): 897-909.
7. WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy*, 1998, 53(44): 1-42.
8. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling H-J, Valovirta E. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy*, 2006, 61(82): 1-20.
9. Devillier Ph, Dreyfus J-F, Demoly P, Calderón MA. A meta-analysis of sublingual allergen immunotherapy and pharmacotherapy in pollen-induced seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *BMC Medicine*, 2014, 1, 12: 71-74.
10. Wahn V, Tabar A, Kuna P. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 123: 160-166.
11. Didier A, Worm M, Horak F. Sustained 3-year efficacy of pre- and coseasonal 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with grass pollen-induced rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunology*, 2011, 128: 559-566.
12. Didier A, Malling H-J, Worm M, Horak F, Sussman GL. Prolonged efficacy of the 300IR 5-grass pollen tablet up to 2 years after treatment cessation, as measured by a recommended daily combined score. *Clinical and Translational Allergy*, 2015, 5: 12.
13. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *Allergy Clin Immunol*, 2015, 136(3): 556-68.

Е.Ф. ГЛУШКОВА¹, Т.Н. СУРОВЕНКО², д.м.н., профессор

¹ Институт иммунологии Федерального медико-биологического агентства России, Москва

² Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток

ОСОБЕННОСТИ НАЗНАЧЕНИЯ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Цель обзора: осветить возможности применения антигистаминных препаратов при аллергических заболеваниях у детей. **Основные положения:** в связи с возрастающей частотой встречаемости аллергических заболеваний в популяции, в том числе среди детей, особую актуальность приобретают вопросы подходов к терапии и выбора эффективных и безопасных методов лечения. В настоящее время общепризнанными препаратами выбора являются антигистаминные препараты II поколения. За долгие годы накоплен колоссальный опыт их применения, собраны сведения относительно их клинической эффективности, и они крепко заняли свою нишу в фармакотерапии аллергических заболеваний. Однако антигистаминные препараты I поколения остаются востребованными при ряде клинических ситуаций в педиатрической практике.

Заключение: данная статья посвящена обзору антигистаминных препаратов I поколения и месту их применения в педиатрической практике.

Ключевые слова: аллергические заболевания, антигистаминные препараты I поколения, эффективность, безопасность.

E.F. GLUSHKOVA¹, T.N. SUROVENKO², MD, Rrof.

¹ Institute of Immunology FMBA Russia, Moscow

² Pacific state medical university Russia, Vladivostok

FEATURES OF PRESCRIBING ANTIHISTAMINES IN PEDIATRIC PRACTICE.

Objective of the Review: Illustrate the use of antihistamines in the treatment of allergic diseases in children.

Key Points: Due to the increasing frequency of occurrence of allergic diseases in the population, including among children, the questions of approaches to therapy and the choice of effective and safe drugs acquire particular urgency. Today the usual drugs of choice are antihistamines of the second generation. Their efficacy was proven over the years, and a large amount of data on their use has been accumulated. They have firmly occupied their niche in the pharmacotherapy of allergic diseases. And yet antihistamines of the first generation still find their use in certain clinical situations in pediatrics.

Conclusion: This article is devoted to the review of the first generation of antihistamines and their use in pediatric practice.

Keywords: allergic diseases, first generation antihistamines, efficiency, safety.

ВВЕДЕНИЕ

Рост числа аллергических заболеваний (АЗ) в последние десятилетия стал глобальной проблемой, которая требует объединения усилий со стороны сотрудников здравоохранения, политиков, экологов и других специалистов, участвующих в формировании среды обитания человека.

Основным принципом лечения АЗ является патогенетический подход, его комплексность и этапность. Лечение должно включать в себя как медикаментозные, так и немедикаментозные средства, которые будут воздействовать на все звенья аллергического воспаления.

В лечении АЗ в настоящее время определяют следующие основные стратегии [1]:

- Обучение пациентов и их семей.
- Элиминационные мероприятия.
- Фармакотерапия.
- Аллерген-специфическая иммунотерапия.

Лечение пациентов с АЗ осуществляют как врачи аллергологи-иммунологи, так и врачи первичного звена и другие специалисты, поэтому важно обновление знаний в этих направлениях для всех участников лечебного процесса. По инициативе Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (ЕААСИ) повсеместно проводится внедрение образовательных программ как для

врачей, так и для пациентов и их родителей. Важно довести до сведения, что аллергия является системным хроническим воспалительным процессом и требует интегрированного подхода со стороны многих специалистов, долгосрочного лечения и тщательных профилактических мероприятий.

Какие же фармакотерапевтические средства оправданно чаще используются в лечении больных АЗ? Этот вопрос закономерен для любого практического врача. В клинической практике применяют многочисленные препараты, которые воздействуют на различные звенья патогенеза иммунного воспаления: антимедиаторные, противовоспалительные и др. Наиболее часто используемыми являются антигистаминные препараты (АГП), топические глюкокортикостероиды, антагонисты липидных медиаторов, агонисты β_2 -адренорецепторов, холинолитики, метилксантин [1].

АГП – это группа препаратов, которые ослабляют эффекты гистамина за счет блокады гистаминовых рецепторов. Гистамин является обязательным участником любого аллергического воспаления и причиной многих его клинических проявлений, поэтому данная группа препаратов широко используется и востребована при лечении АЗ.

Большинство используемых антигистаминных средств обладает рядом специфических фармакологических

свойств, характеризующих их как отдельную группу. Сюда относятся следующие эффекты: противоэдематозный, противовоспалительный, антигистаминный, антихолинергический, анти-серотониновый, седативный и местноанестезирующий, а также предупреждение гистамининдуцированного бронхоспазма. Некоторые из них обусловлены не гистаминовой блокадой, а особенностями структуры этих средств.

В настоящее время известно более 150 АГП, имеющих прямое или не прямое антигистаминное действие. Принято выделять АГП I и II поколения. Однако важно заметить, что четких границ между этими двумя поколениями препаратов нет.

АГП I поколения (АГП-I) по химической структуре являются похожими на гистамин и конкурентно связываются с H_1 -рецепторами, блокируя их. Эта связь образуется быстро, но также быстро обратима. Поэтому для достижения клинического эффекта необходимы высокие дозы препаратов и многократное их применение (3–4 р/сут). Клиническая значимость использования АГП-I не ограничивается областью лечения АЗ, благодаря наличию дополнительных свойств они применимы в других областях медицины. Эти препараты хорошо растворяются в жирах и также могут блокировать холинорецепторы, серотониновые, мускариновые рецепторы, а также оказывать местноанестезирующее и седативное действие [2]

Основными показаниями для назначения АГП-I являются [1]:

- Аллергические заболевания
 1. Анафилактический/анафилактоидный шок.
 2. Острый ангиоотек.
 3. Сывороточная болезнь.
 4. Интермиттирующий и персистирующий аллергический ринит, торпидный к АГП II поколения.
 5. Аллергический конъюнктивит, торпидный к АГП II поколения.
 6. Хроническая рецидивирующая крапивница, торпидная к АГП II поколения.
 7. Пищевая аллергия.
 8. Лекарственная аллергия.
 9. Инсектная аллергия.
 10. Зудящие дерматозы (атопический, контактный дерматит и др.).
- Псевдоаллергические реакции, обусловленные неспецифическим высвобождением гистамина
 1. Реакции, вызванные введением лекарственных препаратов.
 2. Реакции, вызванные пищевыми продуктами.
 3. Реакции, вызванные укусами и ужалениями насекомых.
 4. Реакции, вызванные другими воздействиями (холод, тепло, давление, вибрация и др.).
- Аллергические и неаллергические заболевания и состояния, в механизме которых гистамин не является основным медиатором
 1. Наличие бессонницы при зудящих дерматозах.
 2. Гипервозбудимость, требующая седативного эффекта.
 3. Вестибулярные расстройства.
 4. Рвота беременных.
 5. Комплексная терапия простудных заболеваний.

6. Комплексная терапия паркинсонизма и др.

- При проведении премедикации в клинической практике
 1. Для профилактики аллергических и псевдоаллергических реакций на медикаменты у лиц с лекарственной непереносимостью при проведении оперативных вмешательств, экстракций зубов и др.
 2. Перед проведением рентгенконтрастных исследований у лиц, имеющих в анамнезе аллергические и/или псевдоаллергические реакции на медикаменты.
- Необходимость парентерального введения препарата, так как только один препарат из группы АГП II поколения имеет инъекционную форму для введения.

Основную роль в развитии аллергической патологии у детей первого года жизни играет сенсибилизация к пищевым аллергенам. Негативный вклад вносит морфофункциональная незрелость работы желудочно-кишечного тракта, характерная для детей столь раннего возраста, а также осложненное течение беременности и родов у матери

Несмотря на выраженный побочный эффект в виде седации, что, безусловно, лимитирует их использование, у АГП-I есть ряд преимуществ [3]. В первую очередь эта группа препаратов является более изученной. Они имеют быстродействующие формы – инъекционные, в связи с этим их используют при неотложных аллергических состояниях. Возможно их применение при лечении зудящих дерматозов, когда зуд вызывает бессонницу, что может снижать социальную активность, качество жизни пациента. Плюс ко всему АГП-I эффективны при аллергических реакциях, в механизме которых гистамин не является ведущим медиатором, а участвуют серотонин, ацетилхолин и другие медиаторы воспаления. АГП-I чаще назначают в острый период, при тяжелых клинических проявлениях АЗ, сопровождающихся бессонницей, повышенной возбудимостью и т. п.

Назначение АГП детям, как и других лекарственных средств, существенно отличается от терапии взрослых. Это касается не только терапевтических доз, но и способов доставки. При создании препаратов для детей учитывают анатомо-физиологические особенности детского организма. Для создания лекарственных форм важны особенности поступления, всасывания, метаболизма. В возрасте до 12–13 лет выделяют периоды, когда лекарственная форма имеет особое значение, так как определяет эффективность и безопасность препарата. Например, у новорожденных снижена секреция желудочного сока, активность ферментов и концентрация желчных кислот, что имеет определяющее влияние на скорость и процент всасывания лекарственных препаратов. Кроме этого, у них ослаблено связывание с белками крови, что замедляет выведение препаратов и может привести к токсическому действию. Детям до определенного возраста затруднительно использовать такие лекарственные формы, как капсулы и таблетки.

Оптимальными лекарственными формами для детей как раннего, так и школьного возраста могут быть сироп, капли, а также формы геля, свечей, суспензии. Школь-

никам допустимо использование таблетированной формы, драже, гранул и др.

Сиропы и капли – самая удобная пероральная лекарственная форма, применяемая в педиатрической практике. Традиционные сиропы и капли представляют собой концентрированные растворы сахара, к которым добавлены АГП и ароматизаторы. Такие формы применяются для симптоматического лечения крапивницы, отека Квинке, аллергического ринита, аллергических реакций на пищевые продукты и лекарственные средства, зуда при экземах, дерматозах, кори, краснухе, ветряной оспе, укусах насекомых.

Особой проблемой в педиатрии является недостаток лекарственных средств, в том числе АГП, разрешенных к применению детям в возрасте до 1 года [4].

В то же время именно в этом возрасте часто манифестируют пищевая аллергия, атопический дерматит, аллергические заболевания дыхательных путей, требующие назначения таких препаратов.

Основную роль в развитии аллергической патологии у детей первого года жизни играет сенсibilизация к пищевым аллергенам. Негативный вклад вносит морфофункциональная незрелость работы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), характерная для детей столь раннего возраста, а также осложненное течение беременности и родов у матери. Безусловно, кожа и ЖКТ первыми реагируют на контакт с аллергеном. Защитная функция кожи новорожденных и грудных детей, в свою очередь, снижена.

Наиболее значимыми пищевыми аллергенами при атопическом дерматите у детей первого года жизни считаются коровье молоко (79–89%), яйцо (65–70%), пшеница (20–25%). У детей раннего возраста пищевая аллергия проявляется и в виде гастроинтестинальных симптомов, таких как срыгивание, боль в животе, колики, диарея, запор, кровь в стуле, а также нарушение поведения и симптомов со стороны других органов и систем. Снижению барьерной функции ЖКТ у детей первого года жизни способствуют незрелая эндокринная функция поджелудочной железы, слабое развитие желудка для гомогенизации пищи, морфофункциональная незрелость эндотелиальных клеток слизистой оболочки тощей кишки, пиноцитозный механизм всасывания, недостаточность секреторного иммуноглобулина (Ig) класса А и другие факторы.

Один из немногих препаратов, разрешенных к применению у детей в возрасте с 1 месяца, – это АГП первого поколения диметинден (Фенистил®). Фенистил® обладает высокой противоаллергической активностью и длительностью действия

Еще одним достаточно распространенным заболеванием среди детей, в том числе первого года жизни, является крапивница и отек Квинке, равно как и аллергический ринит, который встречается, по данным мировой литературы, у 5–10% детей в возрасте до года.

Что касается бронхиальной астмы, постановка соответствующего диагноза у ребенка первого года жизни

может быть затруднительна. В силу анатомических и функциональных особенностей системы органов дыхания у детей имеются предпосылки к более легкому нарушению дыхания и повышенной восприимчивости к вирусным и бактериальным инфекциям. Чем младше ребенок, тем выше вероятность того, что рецидивирующие свистящие хрипы не связаны с бронхиальной астмой. Однако рецидивирующие обструктивные бронхиты у ребенка раннего возраста с отягощенной по аллергии наследственностью, имеющего симптомы пищевой аллергии и/или атопического дерматита, требуют проведения дифференциального диагноза с бронхиальной астмой.

Как показывает практика, АГП-I используются достаточно часто в педиатрической практике для лечения всех вышеописанных АЗ, кроме БА, так как эти препараты обладают высокой антигистаминной активностью, выраженным противозудным действием, способным быстро облегчать симптомы аллергических и псевдоаллергических реакций [5].

Один из немногих препаратов, разрешенных к применению у детей в возрасте с 1 месяца, – это АГП первого поколения диметинден (Фенистил®). Фенистил® обладает высокой противоаллергической активностью и длительностью действия. Наряду с антигистаминной активностью, препарат способен блокировать эффекты других медиаторов аллергии, в частности кининов, значительно уменьшает повышенную проницаемость капилляров и зуд. Предупреждает развитие аллергических реакций немедленного типа и их усиление, обусловленное высвобождением новых порций гистамина. Капли Фенистил® не обладают кардиотоксическим действием. Как и АГП II поколения капли Фенистил оказывают мягкое седативное действие, помогая малышу заснуть.

Возможность применения капель Фенистил® у детей с 1 месяца жизни является несомненным достоинством, указывающим на безопасность препарата. Точная форма дозирования (пипетка) позволяет подбирать индивидуальные дозы для маленьких пациентов. За счет приятного сладковатого вкуса малыши хорошо переносят капли диметиндена малеат Фенистил®, которые могут быть использованы не только для снятия зуда при атопии, но и при зуде неаллергического происхождения: укусах насекомых, инфекционных заболеваниях с кожными высыпаниями, сопровождающимися зудом (ветряная оспа, корь, краснуха) [13]. Диметинден (Фенистил®) используется с 1 месяца до 1 года по 3–10 капель 3 р/сут; от 1 года до 3 лет по 10–15 капель 3 р/сут; с 3 до 12 лет по 15–20 капель 3 р/сут. Детям старше 12 лет и взрослым назначают по 20–40 капель 3 р/сут. Препарат обладает выраженным противозудным действием и умеренным седативным эффектом. Противозудное действие препарата Фенистил® капли начинается через 30 минут после приема внутрь и сохраняется на протяжении 6–10 ч [6]. Быстрое начало действия препарата обусловлено хорошим проникновением липофильной молекулы к гистаминовым рецепторам кожи. Седативный эффект и устранение стимуляции сенсорных нервных окончаний позволяют быстро уменьшить изнурительный зуд кожи и слизистых, следовательно, помогают

нормализовать нарушенный сон, устранить или снизить чувствительность и раздражительность кожи [2].

Капли Фенистил® не следует подвергать воздействию высокой температуры, их можно добавлять в бутылочку с теплым детским питанием непосредственно перед кормлением. Если ребенка уже кормят с ложки, капли можно давать неразведенными [7].

Учитывая многолетний опыт применения препарата диметинден (Фенистил®), клинические данные об эффективности и безопасности препарата, использование диметиндена является особенно актуальным в педиатрической практике для пациентов в возрасте с 1 месяца жизни

Показаниями для препарата в РФ являются следующие АЗ [8]:

1. Атопический дерматит.
2. Инсектная аллергия.
3. Круглогодичный аллергический ринит, конъюнктивит.
4. Лекарственная аллергия.
5. Острая крапивница, ангионевротический отек.
6. Пищевая аллергия.
7. Сезонный аллергический ринит, конъюнктивит.
8. Хроническая рецидивирующая крапивница.

Хорошие показатели фармакокинетики обеспечивают высокую эффективность капель Фенистил®:

- максимальная концентрация в плазме крови – через 2 ч;
- пик антигистаминной/противозудной активности – через 15–45 мин;
- период полувыведения из плазмы крови – 6 ч;
- длительность антигистаминного эффекта – 6–8 ч;
- период полувыведения – 6 ч;
- связывание с белками крови – 90%;
- метаболизм препарата происходит в печени;
- основной путь выделения из организма – через почки и ЖКТ.

Быстрое начало антигистаминного эффекта позволяет использовать препарат Фенистил® капли в комбинированном лечении острых аллергических состояний. Их применение во многих клинических ситуациях может рассматриваться как альтернатива инъекционным формам антигистаминных препаратов.

Коллеги из Будапешта проводили исследование, в котором участвовало 113 пациентов в возрасте от 1 месяца до 17 лет с диагнозом «крапивница, дерматит, укусы насекомых и другие зудящие неаллергические дерматозы, такие как чесотка, лихеноидный экзематозный пигментный дерматит, розовый лишай, папулезный акродерматит». Использовался препарат диметинден (Фенистил®) в форме капель, вспомогательно назначался этот же препарат местно в виде геля. Было показано, что препарат показал достаточно высокую эффективность: 81% пациентов отметили очень хорошую эффективность (успешное лечение, симптомы купированы полностью в течение 3 дней) и хорошую эффективность (симптомы купирова-

ны полностью в течение 3–6 дней), в том числе и при зуде неаллергического генеза [9].

Коллеги из Казани и Москвы Т.Г. Маланичева, Н.В. Зиятдинова и С.Н. Денисова провели оценку проявлений гастроинтестинального синдрома, ассоциированного с аллергией к белкам коровьего молока (БКМ). Применение АГП-I, в т. ч. диметиндена (Фенистил®), показало хорошую эффективность в лечении всех клинических проявлений аллергии к БКМ (аллергического эзофагита, аллергического гастрита, кишечной колики, аллергической энтеропатии, аллергического колита, хейлита, глоссита, рецидивирующего афтозного стоматита) на фоне диетотерапии с элиминацией причинно-значимых аллергенов [10].

Г.А. Самсыгина в своем обзоре о лечении хронического кашля у детей при неаллергическом рините, т. е. при рините, обусловленном вирусной инфекцией, при синдроме постназального затекания, также рекомендует назначать АГП I типа диметинден (Фенистил®), так как механизм действия препарата при синдроме постназального затекания инфекционного генеза обусловлен его выраженным антихолинергическим действием, которого лишены последующие поколения антигистаминных препаратов (именно в связи с этим их назначение при неаллергическом рините не показано) [11, 12].

В заключение можно отметить, что, учитывая многолетний опыт применения препарата диметинден (Фенистил®), клинические данные об эффективности и безопасности препарата, использование диметиндена является особенно актуальным в педиатрической практике для пациентов в возрасте с 1 месяца жизни. Препарат обладает антигистаминной активностью, противозудным действием, способен быстро и стойко снимать симптомы аллергии.

Наличие жидкой формы препарата, его хорошие органолептические свойства обеспечивают возможность применения и гибкого дозирования для детей в возрасте с 1 месяца жизни.



ЛИТЕРАТУРА

1. Лусс Л.В., Ильина Н.И. Антигистаминные препараты в общеклинической практике. М.: «МИА», 2017, 180 с.
2. Сидорович О.И., Лусс Л.В. Пищевая аллергия. Принципы диагностики и лечения. *Медицинский совет*, 2016, 16: 141-147.
3. Емельянов А.В. Клиническое применение H₁-антигистаминных препаратов. *Медицинский совет*, 2006, 4: 74-81.
4. Ревякина В.А., Разина Л.А., Чебуркин А.А. Применение антигистаминных средств в педиатрической практике. *Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология (прил.)*, 2014, 1(5): 51-55.
5. Сидорович О.И. Преимущества антигистаминных препаратов первого поколения. *Эффективная фармакотерапия*, 2015, 20: 24-25.
6. Орлов А.В., Алферов В.П., Сидорова Т.А., Романюк Ф.П. Клиника и рациональная фармакотерапия респираторных аллергозов. *Лечащий врач*, 2011, 10: 69.
7. Агафонов А.С., Ревякина В.А., Филатова Т.А. Фенистил. Возможности применения у детей. *Практика педиатра*, 2008, май, с. 2-4.
8. Рациональная фармакотерапия аллергических заболеваний. Руководство для практикующих врачей. Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной, Т.В. Латышевой, Л.В. Лусс. М.: Литтерра. 2007, 502 с.
9. Терек Е., Катона М. Применение диметиндена малеата при различных зудящих заболеваниях кожи в детском возрасте. *Лечащий врач*, 2011, 4: 86-87.
10. Маланичева Т.Г., Зиятдинова Н.В., Денисова С.Н. Гастроинтестинальная аллергия у детей. *Лечащий врач*, 2014, 8: 57-60.
11. Самсыгина Г.А. Хронический кашель у детей и его лечение. *Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.)*, 2015, 2: 24-28.
12. Баранова И.А., Марченко Я.В. Хронический кашель: дифференцированный подход к диагностике и лечению. *Лечащий врач*, 2003, 8: 44-7.
13. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_7432.htm.

РЕКУРРЕНТНЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

ПРИЧИНЫ, СВОЕВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА, ЭФФЕКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ И ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ РЕЦИДИВИРОВАНИЯ

Дети являются группой риска рекуррентных респираторных инфекций среди других возрастных групп. Рецидивирование респираторных инфекций может приводить к формированию хронических очагов воспаления, персистенции вирусов, нарушению физического и психомоторного развития. Нередко для лечения ОРИ неправомерно назначают антибиотики, что приводит лишь к формированию антибиотикорезистентности, сенсibilизации и не предотвращает осложнения, а подчеркивает необходимость поиска альтернативных стратегий лечения рецидивирующих ОРИ. Ограничивающим фактором применения вакцин является наличие сотен различных серотипов вирусов, что делает невозможным создание вакцины против каждого отдельного возбудителя. В профилактике рецидивирующих ОРИ на передний план выходит использование бактериальных лизатов для повышения неспецифического иммунитета.

Ключевые слова: инфекция, дыхательные пути, верхние дыхательные пути, риносинусит, бактериальный иммуномодулятор, антибиотики.

M.D. VELIKORETSKAYA, PhD in Medicine

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, MoH RF

RECURRENT RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDREN: CAUSES, MODERN DIAGNOSTICS, EFFECTIVE TREATMENT AND PREVENTION OF RECURRENCE

Children are at risk of recurrent respiratory infections compared to other age groups. Recurrence of respiratory infections can lead to the formation of chronic foci of inflammation, persistence of viruses, disruption of physical and psychomotor development. That often leads to inappropriate prescription of antibiotics for the treatment of ARI and the formation of antibiotic resistance, sensitization and failure to prevent complications. The situation demands searching for alternative strategies for the treatment of recurrent ARIs. The limiting factor in the use of vaccines is the presence of hundreds of different viral serotypes, thus making it impossible to create a vaccine against each individual pathogen. Therefore, the crucial role in the prevention of recurrent ARI belongs to bacterial lysates which improve nonspecific immunity.

Keywords: infection, respiratory tract, upper respiratory tract, rhinosinusitis, bacterial immunomodulator, antibiotics.

Детское население всего мира больше, чем взрослое, подвержено острым респираторным инфекциям (ОРИ), которые могут приводить не только к осложнениям, особенно у детей раннего возраста, но и к летальности. Обычно ОРИ вызываются вирусами, но в последнее время все чаще обнаруживаются ассоциации микроорганизмов (вирус – вирус, вирус – бактерия) от 2 до 6, а иногда и более у одного ребенка [2].

Дети повторно болеют ОРИ из-за незрелости иммунной системы, в силу различных факторов общего и индивидуального характера: сезонный подъем активности вирусов, климатические и погодные условия, множественные контакты с широким кругом возбудителей респираторных вирусных инфекций, отсутствие набора иммунного опыта у «домашних» детей, функциональная незрелость иммунной системы и ее поздний старт у недоношенных, наличие соматической патологии, раннее начало посещения ДДУ, конституциональные особенности – отклонения в аллергостатусе, первичный или вторичный селективный иммунодефициты, генетическая предрасположенность, фоновые состояния и заболевания: персистирующая инфекция или очаги хронического воспаления.

Лечение рецидивирующих ОРИ представляет собой очень нелегкую задачу для врачей, у которых имеется ограниченный арсенал средств для облегчения симптомов у пациентов, лечения заболевания и профилактики рецидивов. Нередко для лечения ОРИ неправомерно назначают антибиотики, что приводит лишь к формированию антибиотикорезистентности, сенсibilизации у детей с атопией и не предотвращает осложнения, а подчеркивает необходимость поиска альтернативных стратегий лечения рецидивирующих ОРИ.

Клинический случай. Светлана Г. – девочка трех лет, родилась недоношенной, вскармливание грудное до 3 месяцев, далее – искусственное. Из анамнеза: до посещения ДДУ девочка болела всего 2 раза, после начала посещения ДДУ стала болеть ОРИ практически каждый месяц, что требовало назначения симптоматической терапии, а иногда и антибиотиков. Заболевания протекают с повышением температуры тела до фебрильных цифр, респираторными симптомами (насморк, гиперемия слизистых ротоглотки, однократно была боль в горле, длительный кашель). У девочки с первого года жизни выявлена пищевая аллергия. Мать ребенка обеспокоена вероятностью раз-

вития новых ОРВИ и будущих осложнений. Какое лечение требуется Светлане, чтобы предотвратить развитие рецидивирующей инфекции или формирования хронических очагов воспаления, избежать повторного назначения антибактериальных препаратов?

Во всем мире острые респираторные инфекции являются ведущей патологией среди других инфекционных заболеваний и занимают от 60 до 90%. Рецидивирующие ОРВИ особенно широко распространены среди детей младшего возраста. В развивающихся странах ОРВИ являются одной из основных причин детской летальности, достигающей более 2 млн смертей в год [3, 4].

ОРВИ у детей могут часто приводить к осложнениям, которые требуют повторных осмотров врача, назначения дополнительного обследования и терапии. В развитых странах, таких как Швейцария и Италия, почти 50% от общего количества консультаций педиатров проводится по поводу ОРВИ [9], а в Соединенных Штатах ОРВИ являются одной из основных причин госпитализаций [12, 13], в России – 90% обращений в поликлинику и вызовов на дом приходится на ОРВИ [53, 54]. В мировом масштабе рецидивирующие ОРВИ у детей создают трудности для семей пациентов и ставят серьезные задачи перед лечащими врачами.

Наиболее часто возбудителями ОРВИ являются вирусы, количество которых более 200 (респираторно-синцитиальные вирусы, риновирусы, вирусы гриппа, т. д.), реже бактерии и другие микроорганизмы (микоплазмы, хламидии, пневмоцисты) [15]. Бактериальные инфекции наблюдаются у 60% пациентов, у которых симптомы ОРВИ сохраняются на протяжении 10 дней или более [16]. У детей с ОРВИ обнаруживаются: *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pyogenes* [17]. Кроме того, существуют доказательства синергетического эффекта между вирусами и бактериями в патогенезе респираторных инфекций [18]. Классическим примером является синергия между вирусами гриппа и бактериями *S. pneumoniae*. Хотя инфекции, вызванные вирусами гриппа, сами по себе могут привести к летальному исходу, особенно при присоединении бактериальной суперинфекции [17].

В Соединенных Штатах на лечение пневмонии уходит до 12 млрд долл. в год [12, 13]. Недавно в швейцарском исследовании было подсчитано, что общие затраты на лечение 1 случая внебольничной пневмонии у детей в возрасте от 2 месяцев до 16 лет составляют более 11 тыс. швейцарских франков. Таким образом, авторы пришли к заключению, что пневмония у детей влечет за собой повышенные расходы на медицинское обслуживание, продлевает пропуски детей в школе, а родителей – на работе [19]. Особенно часто госпитализации детей с тяжелым течением ОРВИ происходят в зимние месяцы, что приводит к переполнению стационаров, дополнительным расходам. В следующие 20 лет ожидается увеличение числа болеющих, что обусловлено и экологическими воздействиями, и уровнем соматического здоровья населения, и наличием измененного аллергостатуса практически у каждого 2–3 ребенка. Поэтому очень важно разработать эффективные

стратегии профилактики для снижения нагрузки на систему здравоохранения. Для лечения ОРВИ у детей требуется от двух и более визитов к врачу, продолжительное пребывание больного и лиц, ухаживающих за ним, дома, что приводит к пропускам учебы и/или работы и влияет на качество жизни семьи и общества в целом.

Другое важное следствие ОРВИ у детей – активное применение антибиотиков, в частности для лечения вирусных ОРВИ верхних дыхательных путей в амбулаторно-поликлиническом обслуживании [22, 23]. Последние данные показывают, что частота назначений антибиотиков широкого спектра увеличилась даже в тех случаях, когда для назначения такой терапии нет никаких оснований или когда более подходящей альтернативой являются антибиотики более узкого спектра [22, 23]. Однако следует отметить, что на догоспитальном этапе правильный подбор антибиотиков не всегда возможен из-за ограниченной диагностики. Тем не менее неправильное и чрезмерное использование антибиотиков приводит к неоправданному возникновению нежелательных явлений, связанных с применением лекарственных средств, способствует развитию устойчивости к антибиотикам и увеличению частоты осложнений, а также влечет дополнительные расходы на медицинское обслуживание [26, 27].

Достаточно часто респираторные инфекции сопровождаются повышением температуры тела, насморком (ринореей или заложенностью носа), болью в горле и/или ухе, кашлем, свистящими хрипами и/или одышкой, которые продолжаются не менее трех-пяти дней. У некоторых детей подобные симптомы могут возникать 1–2 раза в месяц: практически при любом контакте с больным или выздоравливающим ОРВИ.

Большинство ОРВИ поражают верхние дыхательные пути, протекая в виде острого тонзиллита, фарингита, ларингита, аденоидита, риносинусита и отита. Инфекции, поражающие верхние дыхательные пути, чаще являются локальными и легко поддаются лечению. Инфекции нижних дыхательных путей (трахеит, бронхолит/бронхит и пневмония, бронхообструктивный синдром) могут иметь серьезные последствия, быть причиной госпитализации и/или летального исхода [29].

Необходимо дифференцировать пациентов, у которых ОРВИ имеют легкое и тяжелое течение. В дальнейшем тяжелое течение ОРВИ может привести к осложнениям (пневмония, бронхит, формирование хронического очага воспаления), повторным респираторным инфекциям [30]. Следует отметить, что существуют заболевания, симптомы которых напоминают симптомы ОРВИ. Ранние симптомы кори, ветряной оспы, вирусного гепатита, синдрома Кавасаки похожи на симптомы ОРВИ [31]. Схожими симптомами также характеризуется аллергический ринит и поллиноз, которые проявляются сезонно или после воздействия специфических аллергенов: обильным слезотечением, ринореей и зудом в глазах и носу, болью в горле. Эти симптомы могут быть признаком острого тиреоидита, ангины и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), которые следует дифференцировать от фарингита и тонзиллита [31]. Одним из ключевых этапов диагностики при

оценке состояния пациентов с острым трахеобронхитом или бронхообструктивным синдромом (БОС) является исключение пневмонии [31]. Если кашель длится более трех недель, т. е. носит хронический характер [3], следует исключить постназальный синдром, обострение бронхиальной астмы или обструктивного бронхита и ГЭРБ [31]. Таким образом, диагностика рецидивирующей ОРВИ представляет собой серьезную клинико-диагностическую задачу, которая определяет стратегию лечения, так как в настоящее время задачей врача уже является не просто лечение имеющегося заболевания, а поддержание здоровья пациента и профилактика новых болезней.

Оценивая тяжесть ОРВИ у Светланы Г., можно говорить о среднетяжелом течении, возможном осложнении в виде тонзиллита, БОС, но при отсутствии лабораторного подтверждения бактериальной инфекции назначение системных антибиотиков неоправданно.

В настоящее время нет четких рамок определения количества перенесенных респираторных инфекций за один год. Этот показатель варьирует от 4 до 8, а также делается акцент на возраст ребенка (у детей младшего возраста этот показатель может быть выше, чем у школьников). Самое широкое признание получило следующее определение: возникновение восьми или более документально подтвержденных респираторных инфекций в год у детей раннего возраста (до трех лет) или шести и более – у детей старше трех лет при отсутствии какого-либо первичного патологического состояния [32]. Средний отит считается рецидивирующим, если у пациента развиваются три эпизода заболевания в течение 6 или четыре эпизода в течение 12 месяцев, при этом инфекционный ринит определяют как рецидивирующий, если в год происходит более пяти эпизодов [34, 35]. Фарингит или тонзиллит считается рецидивирующим, если приходится лечить более трех эпизодов в течение 12-месячного периода [2, 34]. И наконец, инфекции нижних дыхательных путей считаются рецидивирующими, если в течение 12 месяцев происходит более трех эпизодов заболевания (рис. 1) [36, 37]. По подсчетам, развитию рецидивирующих ОРВИ подвержены 10–15% детей [38].

Рисунок 1. Критерии выделения рецидивирующих инфекций

Нозологическая форма заболевания	Частота эпизодов в год
Ринофарингит	6 и более
Острый отит	3 и более за 6 мес. или 4 и более в год
Острый тонзиллофарингит	7 и более
Острый синусит	3 и более
Острый стенозирующий ларингит	2 и более
Острый бронхит	3 и более
Острая внебольничная пневмония	2 и более

В нашем случае Светлана Г., по-видимому, попадает в категорию детей дошкольного возраста, подверженных рецидивирующим ОРВИ. Возможно и формирование хронической воспалительной патологии в дальнейшем.

Разберем факторы, которые способствуют рецидивированию ОРВИ. В отличие от здоровых взрослых дети раннего возраста подвержены повышенному риску развития рецидивирующих ОРВИ из-за относительной незрелости их иммунной системы, анатомо-физиологических особенностей строения респираторного тракта. Гуморальный и клеточный иммунитет созревает к пятому или шестому году жизни [37, 39, 40]. Иммунная система ребенка первого года жизни характеризуется незрелой функцией и активацией иммунных клеток, а также дисбалансом в сторону Th2-цитокинов [41, 42]. У детей младшего возраста часто наблюдается дефицит подклассов иммуноглобулина (IgG), а у 57% детей с рецидивирующими ОРВИ есть дефицит одного из подклассов Ig, в частности IgA [29]. Недостаток только секреторного IgA или в сочетании с дефицитом IgG также создает предрасположенность к рецидивирующим ОРВИ [43]. Однако в связи с тем, что у большинства этих детей отсутствует первичный иммунодефицит, эти данные отражают транзиторную незрелость развивающейся иммунной системы, из-за которой организм больше подвержен развитию ОРВИ [2, 29]. При повторных ОРВИ может формироваться вторичный селективный иммунодефицит. Фактором риска является аллергия, семейный анамнез с аллергическими заболеваниями, преждевременные роды, персистирующие инфекции, курение в семье [30, 37, 44, 45].

Наличие у Светланы отклонений в аллергостатусе и тот факт, что она родилась преждевременно, а также короткий период грудного вскармливания ставят ее в группу повышенного риска развития повторных ОРВИ по сравнению с детьми, которые не подвержены этим факторам риска.

Заболеваемость ОРВИ чаще наблюдается в зимние месяцы, нередко из-за передачи возбудителей в местах скопления людей воздушно-капельным путем или через прямой контакт с инфицированными выделениями с последующей инвазией эпителия роговицы глаз или дыхательных путей [49]. Таким образом, условия скученности (школы и детские сады, общественный транспорт, гипермаркеты) способствуют передаче патогенных поллютантов, вызывающих ОРВИ [51].

Посещение Светланой Г. детского сада является дополнительным фактором риска развития повторных ОРВИ.

Воздействие таких факторов, как недоношенность, раннее искусственное вскармливание, раннее начало посещения ДДУ, курение членов семьи, нерациональное питание, интенсивные физические нагрузки, факторы внешней среды, сырое помещение для проживания способствуют рекуррентным инфекциям (рис. 2).

Рецидивирующие респираторные инфекции могут привести к иммунной дисфункции вирусной этиологии, создавая замкнутый круг рецидивирующих ОРВИ с бактериальными суперинфекциями, продолжительным кашлем, а также повышенным риском развития бронхиаль-

Рисунок 2. Факторы, способствующие рекуррентным заболеваниям



ной астмы [49]. У детей дошкольного возраста ОРИ также являются основной причиной рецидивирующих эпизодов БОС [49]. БОС определяются как эпизоды прогрессивно усиливающейся одышки, кашля, хрипов, втяжения грудной клетки или сочетания этих симптомов продолжительностью от нескольких часов до нескольких дней [49]. Более того, среди обструктивных заболеваний органов дыхания вирусной этиологии, протекающих с БОС, наиболее значимыми предикторами последующего развития бронхиальной астмы в дальнейшем являются риновирусные инфекции [51]. Широкое применение антибиотиков для лечения ОРИ сопровождается неблагоприятными последствиями для пациентов и повышением частоты резистентности возбудителей к антибиотикам [25–27]. Таким образом, в медицине существует острая потребность в разноплановой стратегии лечения рецидивирующих ОРИ, которая разорвет замкнутый круг вирусной и бактериальной колонизации слизистых оболочек, воспалений и нарушений иммунного ответа.

Повышение информированности родителей о поддающихся коррекции факторах риска рецидивирующих ОРИ может играть большую роль в их профилактике [29]. Родители должны знать о преимуществах грудного вскармливания, последствиях для ребенка пассивного курения и загрязнения окружающей среды в помещении или на улице. Кроме того, важно информировать родителей о том, что хирургическое вмешательство (удаление миндалин и аденоидов) не всегда является удачным решением и снижает частоту рецидивов ОРИ [46, 47].

Эффективный активный иммунитет может обеспечить вакцинация против конкретного патогенного микроорганизма. Существуют вакцины против вирусов гриппа, кори, коклюша (*Bordetella pertussis*), потенциально инвазивных бактерий *Haemophilus influenzae* типа b и многих серотипов *Streptococcus pneumoniae*. Эти эффективные и хорошо переносимые вакцины широко используются для профилактики конкретных заболеваний.

Рутинная вакцинация против гриппа рекомендуется для всех людей в возрасте старше шести месяцев, не имеющих противопоказаний, в том числе для детей и подростков (конкретные рекомендации могут отличаться в зависимости от страны) [48]. В идеале вакцинация должна проводиться до начала активности гриппа (если возможно, в конце лета – начале осени), при этом возможность сделать прививку должна сохраняться до тех

пор, пока циркулируют вирусы гриппа [43]. Дети в возрасте от шести месяцев до восемнадцати лет должны получать две дозы вакцины (при первичной вакцинации) с разницей в 1 месяц [43].

Для Светланы Г. настоятельно рекомендуется проведение вакцинации против гриппа в августе-сентябре при условии, что она не имеет каких-либо из перечисленных противопоказаний (аллергическая реакция на вакцину или ее компоненты, аллергия на белок яйца), острые катаральные явления, лихорадка.

Существует несколько типов вакцин против вирусов гриппа. Живые ослабленные (LAIV) и инактивированные (IV) вакцины против гриппа доказали свою эффективность у детей [43]. Обширная вакцинация детей дошкольного и школьного возраста заблаговременно до роста эпидемии обеспечивает не только перекрестную защиту реципиентов, но и косвенную (популяционную) защиту сообщества [6]. К сожалению, иммуногенность и эффективность обычных инактивированных вакцин против гриппа не были полностью удовлетворительными у детей раннего возраста [33, 21]. Кроме того, частые мутации основных вирусных белков снижают эффективность ежегодной вакцинации против гриппа и повышают устойчивость вируса к стандартным противовирусным препаратам [33]. И наконец, основным ограничивающим фактором применения вакцин является наличие сотен различных серотипов вирусов, что делает невозможным создание вакцины против каждого отдельного возбудителя [20]. Поэтому, несмотря на рекомендации о рутинной вакцинации против гриппа, сохраняется потребность в других стратегиях по ограничению распространения ОРИ, особенно вызванных возбудителями, против которых вакцин не существует.

Стратегии по профилактике респираторных заболеваний являются краеугольным камнем для пациентов с рецидивирующими ОРИ. Благодаря профилактике можно разорвать замкнутый круг микробной инфекции, рецидивирующих воспалений слизистых оболочек респираторного тракта, взаимодействия между микроорганизмами окружающей среды и первой линией иммунной защиты, макроорганизмом хозяина, а также нарушениями иммунного ответа [10, 11].

Иммуномодуляторы представляют собой эффективные дополнительные средства, которые можно использовать наряду с вакцинацией или вместо нее для усиления врожденного иммунного ответа пациента. Благодаря предотвращению дальнейшего распространения инфекции иммуномодуляторы оказывают благоприятный эффект на долгосрочные результаты лечения пациентов [10, 11]. В отличие от вакцин, которые стимулируют иммунитет против конкретного антигена, они оказывают неспецифическое действие, приводят организм хозяина в «состояние готовности» к встрече с вирусами и бактериями, усиливают общий иммунный ответ. Иммуномодуляторы, способные вызывать иммунный ответ против возбудителей ОРИ, подходят для детей, у которых эти иммунные функции или еще не развиты или ослаблены из-за частых ОРИ [10, 11].

Существует несколько разных типов иммуномодуляторов:

- 1) микробные (рибосомы или лизаты бактерий),
- 2) тимические (экстракт тимуса, тимические пептиды),
- 3) растительные,
- 4) цитокины (интерлейкины, интерфероны),
- 5) индукторы интерферона,
- 6) препараты антител (ВВИГ),
- 7) препараты сверхмалых доз антител,
- 8) синтетического происхождения,
- 9) нуклеиновые кислоты.

В профилактике рецидивирующих ОРВИ на передний план выходит использование бактериальных лизатов для повышения неспецифического иммунитета. Иммуномодуляторы на основе бактериальных лизатов или рибосом бактерий были впервые представлены в 1980-х годах и изучены лучше остальных типов. Существуют доказательства того, что бактериальные лизаты активируют иммунные клетки через образ-распознающие рецепторы (ОРР), толл-подобные рецепторы (ТПР), которые играют ключевую роль в распознавании возбудителей инфекций [14, 5, 6]. ОРР связываются с патоген-ассоциированными молекулярными структурами (ПАМС), являющимися типичными для многих бактерий, тем самым стимулируя врожденный иммунный ответ. Запускается активация антиген-представляющих клеток (АПК), выработка цитокинов и хемокинов, ускоренное накопление фагоцитарных клеток и в конечном итоге стимуляция адаптивного иммунитета [7, 8]. Таким образом, прием соответствующих бактериальных лизатов может стимулировать врожденный и адаптивный иммунный ответ и может улучшить естественный процесс созревания иммунной системы.

Одним из препаратов данной группы является рибосомально-протеогликановый комплекс Рибомунил, содержащий протеогликан мембраны *Klebsiella pneumoniae*, а также рибосомы *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* и *pyrogenes*, *Haemophilus influenzae*. Рибомунил обладает способностью активировать гуморальный и клеточный иммунитет. Рибосомы, входящие в состав Рибомунилы, содержат антигены, которые являются идентичными бактериальным поверхностным антигенам, поэтому, попадая в организм, стимулируют выработку специфических антител к данным микроорганизмам (так называемый эффект пероральной вакцины). Именно за счет рибосомальных антигенов Рибомунил обладает способностью стимулировать синтез специфических антител к *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*. Протеогликан мембран активируют неспецифический иммунитет, вследствие чего усиливается фагоцитарная активность полинуклеарных лейкоцитов и макрофагов, повышается активность факторов резистентности организма (неспецифической).

Рибомунил стимулирует функциональную активность В- и Т-лимфоцитов, синтез секреторных и сывороточных иммуноглобулинов (IgA), интерлейкинов-1, гамма- и альфа-интерферонов. В этом заключается профилактическое иммунологическое действие препарата (по отношению к респираторным инфекциям, вызванным вирусами). За счет использова-

ния Рибомунилы в комплексной терапии удается существенно увеличить эффективность лечения, сократить его продолжительность, снизить необходимость назначения антибактериальных препаратов и бронхолитиков, а также увеличить продолжительность ремиссионного периода.

Рибомунил применяется в качестве профилактического и лечебного средства у пациентов старше 2 лет при затяжных и рецидивирующих инфекциях лор-органов (ринит, отит, синусит, ларингит, ангина, фарингит) и инфекциях средних и нижних дыхательных путей (трахеит, хронический бронхит, инфекционно-зависимая бронхиальная астма, пневмония). Рибомунил используется в качестве профилактики инфекций (в том числе рецидивирующих) у пациентов, относящихся к группам риска: часто болеющих, длительно болеющих, с хронической патологией лор-органов, с бронхиальной астмой и хроническим бронхитом, перед началом зимнего и осеннего сезона у детей старше 2 лет.

Для профилактики рекуррентных инфекций и формирования хронических очагов воспаления, нормализации иммунного статуса Светлане Г. был назначен и проведен курс иммуномодулирующей терапии препаратом Рибомунил по стандартной схеме (в течение 6 месяцев, с сентября по февраль 2016 г.) (рис. 3). В дальнейшем за период с марта 2016 г. по март 2017 г. у девочки отмечалось 2 эпизода ОРВИ с повышением температуры тела до субфебрильных цифр. Для лечения данных эпизодов применялись только топические деконгестанты коротким курсом. Потребности в назначении антибиотиков не было. Девочка посещает ДДУ, занимается балльными танцами, ходит в бассейн.

Рисунок 3. Стандартная схема иммуномодулирующей терапии препаратом Рибомунил



Одним из важных моментов является время начала приема курсового лечения. Оптимальным временем для старта терапии, по мнению большинства экспертов, является август.

Прием иммуномодулирующих препаратов (в частности, рибосомально-протеогликанового комплекса Рибомунил) детьми, подверженными рекуррентным заболеваниям, увеличивает сопротивляемость организма респираторным бактериальным и вирусным инфекциям, сокращает длительность эпизода ОРВИ (на 43% и более), уменьшает потребность в антибактериальной терапии (на 43% и более), позволяет ребенку вести активный образ жизни, социализироваться в обществе [52].

РИБОМУНИЛ

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ
ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ



РУ П № 011369/01; П № 011369/02

- СНИЖАЕТ ЧАСТОТУ И ДЛИТЕЛЬНОСТЬ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ¹
- СОКРАЩАЕТ ПОТРЕБНОСТЬ В АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ¹
- УМЕНЬШАЕТ РИСК РАЗВИТИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ²
- ОБЛАДАЕТ ВЫСОКИМ ПРОФИЛЕМ БЕЗОПАСНОСТИ¹

РИБОСОМАЛЬНАЯ ВАКЦИНА



ИММУНОМОДУЛЯТОР

- ИНДУКЦИЯ АНТИГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУННОГО ОТВЕТА³
- ДЛИТЕЛЬНОЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ⁴

- УВЕЛИЧЕНИЕ АКТИВНОСТИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ИММУНИТЕТА³
- АКТИВАЦИЯ СОЗРЕВАНИЯ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК³



Pierre Fabre

119435, г. Москва, Саввинская набережная, д. 15. Тел.: (495) 789-95-33
www.pierre-fabre-russia.ru

ЛИТЕРАТУРА

- Ferkol T, Schraufnagel D. The global burden of respiratory disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2014, 11(3): 404–6. doi: 10.1513/AnnalsATS.201311-405PS. [PubMed: 24673696/]
- Околышева Н.В., Кистенева Л.Б., Выжлова Е.Н. и соавт. Эффективность виферонотерапии у детей раннего возраста с острой респираторной вирусной инфекцией. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2015, 2.
- Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ*, 2008, 86(5): 408–16. [PubMed: 18545744]
- Wardlaw T, Salama P, Johansson EW, Mason E. Pneumonia: the leading killer of children. *Lancet*, 2006, 368(9541): 1048–50. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69334-3. [PubMed: 16997649]
- Wybran J, Libin M, Schandene L. Activation of natural killer cells and cytokine production in man by bacterial extracts. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 1989, 11(1): 17–32. doi: 10.3109/08923978909082140. [PubMed: 2503554]
- Alyanaki MA, Grela F, Aumeunier A, Chiavaroli C, Gouarin C, Bardel E, et al. Transforming growth factor-beta and natural killer T-cells are involved in the protective effect of a bacterial extract on type 1 diabetes. *Diabetes*, 2006, 55(1): 179–85. [PubMed: 16380491]
- Parola C, Salogni L, Vaira X, Scutera S, Somma P, Salvi V, et al. Selective activation of human dendritic cells by OM-85 through a NF-kB and MAPK dependent pathway. *PLoS One*, 2013, 8(12): e82867. doi: 10.1371/journal.pone.0082867. [PubMed: 24386121]
- Pasquali C, Salami O, Taneja M, Gollwitzer ES, Trompette A, Pattaroni C, et al. Enhanced Mucosal Antibody Production and Protection against Respiratory Infections Following an Orally Administered Bacterial Extract. *Front Med (Lausanne)*, 2014, 1: 41. doi: 10.3389/fmed.2014.00041. [PubMed: 25593914]
- Еггенбергер К. Респираторные инфекции наиболее часто встречаются у педиатрических пациентов. *Ars Medici*, 1993, 83: 24–40.
- Bousquet J, Fiocchi A. Prevention of recurrent respiratory tract infections in children using a ribosomal immunotherapeutic agent: a clinical review. *Paediatr Drugs*, 2006, 8(4): 235–43. [PubMed: 16898854]
- Schaad UB. Prevention of paediatric respiratory tract infections: emphasis on the role of OM-85. *Eur Respira*, 2005, 14(95): 74–7. doi: 10.1183/09059180.05.00009506.
- Thomas CP, Ryan M, Chapman JD, Stason WB, Tompkins CP, Suaya JA, et al. Incidence and cost of pneumonia in medicare beneficiaries. *Chest*, 2012, 142(4): 973–81. doi: 10.1378/chest.11-1160. [PubMed: 22406959]
- Colice GL, Morley MA, Asche C, Birnbaum HG. Treatment costs of community-acquired pneumonia in an employed population. *Chest*, 2004, 125(6): 2140–5. [PubMed: 15189934]
- Luan H, Zhang Q, Wang L, Wang C, Zhang M, Xu X, et al. OM85-BV induced the productions of IL-1beta, IL-6, and TNF-alpha via TLR4- and TLR2-mediated ERK1/2/NF-kappaB pathway in RAW264.7 cells. *J Interferon Cytokine Res*, 2014, 34(7): 526–36. doi: 10.1089/jir.2013.0077. [PubMed: 24605772]
- Khatab A, Shaheen M, Kamel T, El Faramay A, El Rahman SA, Nabil D, et al. Burden of pediatric influenza A virus infection post swine-flu H1N1 pandemic in Egypt. *Asian Pac J Trop Med*, 2013, 6(9): 693–8. doi: 10.1016/S1995-7645(13)60120-0. [PubMed: 23827145]
- Salami A, Dellepiane M, Crippa B, Mora F, Guastini L, Jankowska B, et al. Sulphurous water inhalations in the prophylaxis of recurrent upper respiratory tract infections. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2008, 72(11): 1717–22. doi: 10.1016/j.ijporl.2008.08.014. [PubMed: 18817987]
- McCullers JA. Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. *Clin Microbiol Rev*, 2006, 19(3): 571–82. doi: 10.1128/CMR.00058-05. [PubMed: 16847087]
- Bosch AA, Biesbroek G, Trzcinski K, Sanders EA, Bogaert D. Viral and bacterial interactions in the upper respiratory tract. *PLoS Pathog*, 2013, 9(1): e1003057. doi: 10.1371/journal.ppat.1003057. [PubMed: 23326226]
- Keitel K, Alcobia G, Lacroix L, Manzano S, Galetto-Lacour A, Gervais A. Observed costs and health care use of children in a prospective cohort study on community-acquired pneumonia in Geneva, Switzerland. *Swiss Med Wkly*, 2014, 144: w13925. doi: 10.4414/smw.2014.13925. [PubMed: 24706389]
- Greenberg HB, Piedra PA. Immunization against viral respiratory disease: a review. *Pediatr Infect Dis J*, 2004, 23(11 Suppl): S254–61. [PubMed: 15577581]
- Esposito S, Tagliabue C, Tagliaferri L, Semino M, Longo MR, Principi N. Preventing influenza in younger children. *Clin Microbiol Infect*, 2012, 18(Suppl 5): 42–9. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03942.x. [PubMed: 22862744]
- Grijalva CG, Nuorti JP, Griffin MR. Antibiotic prescription rates for acute respiratory tract infections in US ambulatory settings. *JAMA*, 2009, 302(7): 758–66. doi: 10.1001/jama.2009.1163. [PubMed: 19690308]
- Hersh AL, Shapiro DJ, Pavia AT, Shah SS. Antibiotic prescribing in ambulatory pediatrics in the United States. *Pediatrics*, 2011, 128(6): 1053–61. doi: 10.1542/peds.2011-1337. [PubMed: 22065263]
- Sanchez GV, Roberts RM, Albert AP, Johnson DD, Hicks LA. Effects of knowledge, attitudes, and practices of primary care providers on antibiotic selection, United States. *Emerg Infect Dis*, 2014, 20(12): 2041–7. doi: 10.3201/eid2012.140331. [PubMed: 25418868]
- Cohen AL, Budnitz DS, Weidenbach KN, Jernigan DB, Schroeder TJ, Shehab N, et al. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events in children and adolescents. *J Pediatr*, 2008, 152(3): 416–21. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.07.041. [PubMed: 18280852]
- Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2010, 340: 2096. doi: 10.1136/bmj.c2096. [PubMed: 20483949]
- Piovani D, Clavenna A, Sequi M, Cartabia M, Bortolotti A, Fortino I, et al. Reducing the costs of paediatric antibiotic prescribing in the community by implementing guideline recommendations. *J Clin Pharm Ther*, 2013, 38(5): 373–8. doi: 10.1111/jcpt.12068. [PubMed: 23611435]
- Davies A. Fever in children. *Nurs Stand*, 2014, 29(1): 61. doi: 10.7748/ns.29.1.61.s51. [PubMed: 25182924]
- Schaad UB, Principi N. The management of recurrent respiratory tract infections in children. *Europ Infect Dis*, 2012, 6(2): 111–5.
- Jesenak M, Babusikova E, Ciljakova M, Banovcin P, Rennerova Z. Recurrent respiratory infections in children-definition, diagnostic approach, treatment and prevention. INTECH Open Access Publisher, 2011.
- Mossad SB. *Upper Respiratory Tract Infections*, 2013. Available from: <http://www.cleveland-clinicmed.com/medicalpubs/diseasemanagement/infectious-disease/upper-respiratory-tract-infection/Default.htm#top> 2013.
- Korppi M. Recurrent respiratory infections in children: a practical approach for clinical work. *Pediatr Pulmonol Suppl*, 1997, 16: 144–5. [PubMed: 9443246]
- Patria MF, Tagliabue C, Longhi B, Esposito S. Influenza vaccination in children at high risk of respiratory disease. *Ther Adv Vaccines*, 2013, 1(1): 21–31. doi: 10.1177/2051013613480770. [PubMed: 24757513]
- Graham NM. The epidemiology of acute respiratory infections in children and adults: a global perspective. *Epidemiol Rev*, 1990, 12: 149–78. [PubMed: 2286216]
- Teete DW, Klein JO, Rosner B. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: a prospective, cohort study. *J Infect Dis*, 1989, 160(1): 83–94. [PubMed: 2732519]
- Study Group of the Italian Society of Pediatric Immunology. Recurrent infections in children: definition and diagnostic approach. *Rev Immunol Allerg Pediatr*, 1988, 2: 127–34.
- Wheeler JG. Evaluating the child with recurrent infections. *Am Fam Physician*, 1996, 54(7): 2276–82. [PubMed: 8940960]
- Kilic SS. *Recurrent respiratory tract infection. Recent advances in pediatrics*. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers, 2004: 1–18.
- Yang KD, Hill HR. Neutrophil function disorders: Pathophysiology, prevention, and therapy. *J Pediatr*, 1991, 119(3): 343–54. doi: 10.1016/S0022-3476(05)82044-x. [PubMed: 1880645]
- Wheeler JG, Steiner D. Evaluation of humoral responsiveness in children. *Pediatr Infect Dis J*, 1992, 11(4): 304–10. [PubMed: 1565555]
- Diesner SC, Forster-Wald E, Olivera A, Pollak A, Jensen-Jarolim E, Untermayr E. Perspectives on immunomodulation early in life. *Pediatr Allergy Immunol*, 2012, 23(5): 210–23. doi: 10.1111/j.1399-3038.2011.01259.x. [PubMed: 22299601]
- Zhang Y, Zhang Y, Gu W, He L, Sun B. Th1/Th2 cell's function in immune system. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 841: 45–65. doi: 10.1007/978-94-017-9487-9_3. [PubMed: 25261204]
- Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) – United States, 2014–15 influenza season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2014, 63(52): 691–7. [PubMed: 25121712]
- Fete T. Respiratory problems in patients with ectodermal dysplasia syndromes. *Am J Med Genet A*, 2014, 164A(10): 2478–81. doi: 10.1002/ajmg.a.36600. [PubMed: 24842607]
- Torres LC, Sugayama SM, Arslanian C, Sales MM, Carneiro-Sampaio M. Evaluation of the immune humoral response of Brazilian patients with Rubinstein-Taybi syndrome. *Braz J Med Biol Res*, 2010, 43(12): 1215–24. [PubMed: 21085895]
- Koshy E, Watt H, Curcin V, Bettle A, Sharland M, Saxena S. Tonsillectomy among children with low baseline acute throat infection consultation rates in UK general practices: a cohort study. *BMJ Open*, 2015, 5(2): e006686. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006686. [PubMed: 25649213]
- van den Aardweg MT, Boonacker CW, Rovers MM, Hoes AW, Schilder AG. Effectiveness of adenoidectomy in children with recurrent upper respiratory tract infections: open randomised controlled trial. *BMJ*, 2011, 343: d5154. doi: 10.1136/bmj.d5154. [PubMed: 21896611]
- Byington CL, Barnett ED, Davies HD, Edwards KM, Jackson MA, Maldonado YA, et al. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2014–2015. *Pediatrics*, 2014, 134(5): e1503–19. [PubMed: 25246619]
- Musher DM. How contagious are common respiratory tract infections? *N Engl J Med*, 2003, 348(13): 1256–66. doi: 10.1056/NEJMra021771. [PubMed: 12660390]
- Dales RE, Schweitzer J, Toogood JH, Drouin M, Yang W, Dolovich J, et al. Respiratory infections and the autumn increase in asthma morbidity. *Eur Respir J*, 1996, 9(1): 72–7. [PubMed: 8834337]
- Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178(7): 667–72. doi: 10.1164/rccm.200802-3090C. [PubMed: 18565953]
- Boyle P, Bellanto JA, Robertson C. Meta-analysis of published clinical trials of a ribosomal vaccine Ribomunyl® in prevention of respiratory infections. *BioDrugs*, 2000, 14: 389–408.
- Ключников С.О., Зайцева О.В., Османов И.М. и др. Острые респираторные заболевания у детей. Пособие для врачей. – М., 2009–48с.
- Макарова З.С., Голубева Л.Г. Оздоровление и реабилитация часто болеющих детей в дошкольных учреждениях. – М.: Гуманитар, изд. Центр ВЛАДОС, 2004–270 с

Н.С. ЛЕВ, к.м.н., С.Э. ДЬЯКОВА, к.м.н., М.В. КОСТЮЧЕНКО, к.м.н., Ю.Л. МИЗЕРНИЦКИЙ, д.м.н., профессор, Н.Н. РОЗИНОВА, д.м.н., профессор, Л.В. СОКОЛОВА, к.м.н.

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

ГИПЕРСЕНСИТИВНЫЙ ПНЕВМОНИТ У РЕБЕНКА

ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ ОПЫТ ВЕДЕНИЯ

Гиперсенситивный пневмонит (ГП) – интерстициальное заболевание легких, которое встречается и в детском возрасте. В статье приведено собственное длительное наблюдение девочки, заболевшей ГП в возрасте 8 лет. Развитие заболевания связано с экологией жилища. Диагноз был установлен на основании данных анамнеза, клинической симптоматики с явлениями дыхательной недостаточности и крепитирующими хрипами в легких, характерных функциональных и рентгенологических проявлений; доказан обнаружением в плазме крови специфических иммуноглобулинов класса G к причинно-значимым аллергенам. Элиминационные мероприятия и адекватное лечение позволили достичь положительной динамики в течении болезни.

Ключевые слова: гиперсенситивный пневмонит, интерстициальное заболевание легких, дети.

N.S. LEV, PhD in medicine, S.E. DIAKOVA, PhD in medicine, M.V. KOSTYUCHENKO, PhD in medicine, Y.L. MIZERNITSKY, MD, Prof., N.N. ROZINOVA, MD, Prof., L.V. SOKOLOVA, PhD in medicine

Veltischev Research Clinical Institute for Paediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow

PEDIATRIC HYPERSENSITIVE PNEUMONITIS POSITIVE EXPERIENCE IN MANAGEMENT

Hypersensitive pneumonitis (HP) is an interstitial lung disease occurring in childhood. This article demonstrates own long-running monitoring of a girl with HP at the age of 8. The development of the disease is linked to the home ecology. The diagnosis was based on data from the history, clinical symptoms with respiratory deficiency and crepitating wheezing in the lungs, characteristic functional and X-ray manifestations; it was proved by detection in the plasma of the blood of specific immunoglobulins of class G to cause-significant allergens. Elimination interventions and adequate treatment have enabled positive dynamics to be achieved during the disease.

Keywords: Hypersensitive pneumonitis, interstitial lung disease, children.

Гиперсенситивный пневмонит (ГП) – интерстициальное заболевание легких, характеризующееся иммунологически индуцированным воспалением легочной паренхимы, при котором в процесс вовлекаются стенки альвеол и дыхательные пути вследствие неоднократного вдыхания разнообразной органической пыли и других веществ [1].

ГП как болезнь известен с начала XVIII в., когда Рамаццини в 1713 г. описал симптомы болезни у сельскохозяйственных рабочих, связанных с просеиванием и измерением зерна, дав ей название «легкое фермера». Кэмпбелл в 1932 г. диагностировал заболевание у 5 пациентов, работавших с заплесневевшим хлебом, назвав болезнь «гиперсенситивным пневмонитом».

В литературе встречаются и другие названия этой патологии: «экзогенный аллергический альвеолит», «ингаляционные пневмопатии», «диффузная интерстициальная пневмония», «интерстициальный гранулематозный пневмонит» [1–4].

Хотя истинная распространенность ГП в мире неизвестна, заболевание относится к редким (ORPHA 99906, 32740).

В детском возрасте ГП рассматривается как еще более редкая патология. В зарубежной литературе за последние 50 лет описано всего 95 случаев гиперсенси-

тивного пневмонита у детей [5]. Однако не исключено, что заболевание встречается чаще, чем диагностируется, поскольку у детей выявление гиперсенситивного пневмонита представляет существенные сложности, требует специальных методов исследования.

В МКБ-10 под кодами J.67-J.67.9 представлены различные формы заболевания в зависимости от этиологического фактора. Длительное время заболевание рассматривалось как профессиональная патология. В последующем стало очевидно, что болезнь развивается не только под воздействием промышленных факторов, но и в результате загрязнения окружающей среды – воздуха, воды, почвы, а также в связи с экологией жилища, содержанием в домашних условиях животных, и особенно птиц.

У детей этиологическими факторами, наиболее часто вызывающими развитие ГП, являются микроорганизмы (грибы, термофильные актиномицеты, простейшие) и продукты их жизнедеятельности (эндотоксины, белки, гликолипиды, полисахариды, ферменты), а также биологически активные субстанции животного и растительного происхождения.

В частности, заболевание может быть связано с проживанием ребенка в сырых помещениях, тесным контактом с домашними животными и птицами [6, 7].

Известно, что в основе патофизиологических изменений при ГП лежит воспаление, биологическая сущность которого – разрушение и удаление из организма конкретного аллергена. Образование гранулем, альвеолит и бронхиолит составляют так называемую триаду морфологических признаков ГП. В иммунологически индуцированное воспаление легочной паренхимы вовлекаются стенки альвеол, бронхов и бронхиол [8].

В исходе формируется фиброз, «сотовое» легкое. В развитии воспалительных реакций и формировании фиброза участвуют разнообразные клетки воспаления и медиаторы.

По клиническому течению ГП может быть острым, подострым и хроническим.

Обычно заболевают дети, имеющие предрасположенность к аллергическим реакциям.

Как известно, клиническая картина гиперсенситивного пневмонита не имеет специфических признаков.

Основным симптомом является смешанная одышка в покое, усиливающаяся при физическом напряжении. У больных, как правило, отмечается непродуктивный кашель, возможен цианоз. Характерны физикальные изменения в легких – крепитирующие хрипы на вдохе, так называемые «целлофановые» хрипы. Могут выслушиваться свистящие хрипы, указывающие на наличие бронхообструкции. Нередко имеют место внелегочные симптомы. Характерны потеря веса, отставание в физическом развитии.

При тяжелом течении наблюдается изменение ногтей и концевых фаланг пальцев рук в виде «часовых стекол» и «барабанных палочек» [2, 3, 5–7].

Исследования ФВД, проведенные в нашей клинике совместно с С.Э. Дьяковой, показали, что на первый план у детей с ГП выступают проявления бронхиальной обструкции. Было отмечено снижение объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1), снижение коэффициента Тиффно (ОФВ1/ЖЕЛ), увеличение остаточного объема легких (ООЛ) и его доли в общей емкости легких (ОЕЛ).

Вместе с тем у больных с тяжелым хроническим течением гиперсенситивного пневмонита могут иметь место рестриктивные нарушения. При наличии распространенного фиброза легких отмечается стойкое снижение ЖЕЛ.

Характерным функциональным проявлением ГП считается снижение диффузионной способности легких вследствие вентиляционно-перфузионных нарушений и обеднения микроциркуляторного русла.

Гипоксемия на ранних этапах заболевания выявляется при физической нагрузке, а по мере прогрессирования процесса регистрируется в покое.

Тяжелым осложнением гиперсенситивного пневмонита является формирование легочного сердца. Ранними его проявлениями являются данные ЭХО-кардиографии, у больных отмечается увеличение давления в легочной артерии выше 35 мм рт. ст., расширение правых отделов сердца.

Для диагностики гиперсенситивного пневмонита чрезвычайно важны данные рентгенологического обследования и особенно компьютерная томография [9–12].

Для ГП характерно снижение пневматизации по типу «матового стекла», отражающее явление интерстициального отека или воспаления, могут быть признаки локальных фиброзных изменений легких. У многих пациентов имеются рентгенологические признаки бронхиальной обструкции.

Определение клеточного состава бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) у взрослых больных с ГП часто свидетельствует об увеличении общего количества воспалительных клеток с преобладанием доли лимфоцитов более 50% и уменьшением соотношения CD4/CD8, а типичным фенотипом лимфоцитов является +/CD8+/CD56+/CD57+/CD10- [13,14].

Для детей этот показатель не имеет существенного диагностического значения, так как зачастую не отличается от нормы [15].

Иммунологические исследования при ГП в основном сосредоточены на поиске специфических IgG к «виновному» антигену [10]. Обнаружение специфических IgG в плазме крови является важным маркером заболевания, позволяющим не только подтвердить диагноз гиперчувствительного пневмонита, но и разработать для каждого больного индивидуальный план элиминационных мероприятий. По нашим наблюдениям, у пациентов с ГП нет строгой корреляции уровня специфических IgG в плазме крови с активностью и тяжестью заболевания [7].

Гистологическая оценка легочной ткани, как правило, не требуется для диагностики ГП и используется только в затруднительных случаях. Биопсию легких у детей с ГП проводят в исключительных случаях, когда диагноз гиперсенситивного пневмонита вызывает сомнения, а от верификации болезни зависит выбор терапии и прогноз жизни пациента. Гранулематоз, альвеолит и бронхиолит, составляющие так называемую триаду морфологических признаков при ГП, обнаруживаются не всегда. Васкулит при ГП встречается крайне редко. При развитии легочной гипертензии отмечается гипертрофия артерий и артериол. Следует заметить, что при хроническом течении ГП патоморфологическая картина утрачивает специфические черты, и в основном определяется лимфоцитарный альвеолит, признаки фиброза легочной ткани [13, 15].

В мировой практике в настоящее время нет единых протоколов ведения пациентов с этим заболеванием. В то же время имеются общепринятые схемы ведения и лечения пациентов с ГП.

Определяющее значение имеет разобщение больного с «виновным» агентом.

Основой медикаментозной терапии пациентов с хроническим течением ГП являются глюкокортикостероиды, обладающие противовоспалительным и иммуносупрессивным действием.

По нашему опыту, системные глюкокортикостероиды (преднизолон 1–1,5 мг/кг/сут) используются в терапии примерно у трети наблюдавшихся нами детей с ГП (у 29%), длительность курса составляет в среднем 3–6 мес., в дальнейшем при стабилизации процесса доза препарата постепенно уменьшается вплоть до отмены.

Всем больным требуется назначение ингаляционных глюкокортикостероидов в средних и высоких терапевти-

ческих дозах в течение длительного времени, не менее года. Детям до 2-летнего возраста, как правило, назначали будесонид 500–1000 мкг/сут через небулайзер. Более старшим – флютиказон пропионат (от 250 до 1000 мкг/сут) в форме дозированного аэрозоля с использованием спейсера.

Положительный эффект от глюкокортикостероидов в течение первого месяца лечения является благоприятным прогностическим признаком.

При отсутствии клинического и рентгенофункционального эффекта от терапии глюкокортикостероидами целесообразно назначение цитостатических препаратов. Нами в качестве иммуносупрессирующего препарата в таких случаях используется циклофосфамид в дозе 2 мг/кг/сут. Длительность курса лечения определяется индивидуально, но составляет не менее 3–6 месяцев.

Детям с ГП назначается симптоматическая терапия: бронхолитические препараты при наличии клинических и функциональных признаков обструкции. При признаках гипоксемии обязательна кислородотерапия. При присоединении бактериальной инфекции назначают антибиотики.

В качестве примера приводим историю болезни пациентки, страдающей ГП хронического течения.

Дарина С., проживающая в Ивановской области, наблюдается в нашей клинике в течение 6 лет с возраста 11 лет.

Из анамнеза известно, что ребенок из семьи с отягощенной наследственностью по аллергическим заболеваниям: у матери – аллергический конъюнктивит при контакте с кошками, у бабушки по материнской линии – поллиноз, у дяди по материнской линии – аллергический ринит.

Родилась от 2-й беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания, анемии; от первых преждевременных родов на 33–34-й неделе беременности с массой тела 1690 г, Апгар 4/6 б. До 2 месяцев жизни находилась на стационарном лечении по поводу неуточненной внутриутробной инфекции. В последующем развивалась с минимальной темповой задержкой психомоторного развития, находилась на искусственном вскармливании. Редко болела неосложненными респираторными заболеваниями. С 3 лет беспокоила постоянная заложенность носа. Следует отметить, что с рождения ребенка семья проживала в сырой угловой квартире на 1-м этаже со следами плесени на стенах, перед поступлением пациентки в школу родители завели дома попугая и кота.

С 8 лет стал отмечаться навязчивый сухой кашель, усиливающийся при психоэмоциональной и физической нагрузках, глубоком дыхании, в ночное время, при смене погоды; помимо этого, к 10 годам стала выраженной одышка при физической нагрузке (девочка избегала занятий физкультурой, ссылаясь на усталость), появилась деформация концевых фаланг пальцев и ногтей, девочка резко похудела. В 10 лет на приеме у пульмонолога были впервые выслушаны крепитирующие хрипы в легких, в стационаре по месту жительства при обследовании было заподозрено такое грозное заболевание, как идиопатический фиброзирующий альвеолит, в связи с чем проводилась терапия системными стероидами в сочетании с комбинированными ингаляционными препаратами.

На фоне проводимой терапии отмечено уменьшение одышки и урежение кашля. В то же время появились проявления вторичного гиперкортицизма в виде вторичного синдрома Кушинга.

Впервые поступила на обследование в наше отделение в возрасте 11 лет, то есть через 3 года от дебюта заболевания.

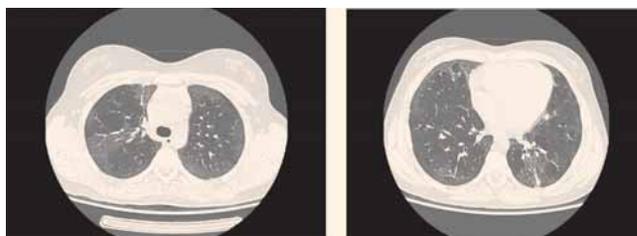
При осмотре состояние девочки было расценено как тяжелое. Беспокоила одышка при минимальной физической и психоэмоциональной нагрузке, при глубоком дыхании и в положении лежа возникал навязчивый сухой кашель. При осмотре отмечались выраженные признаки вторичного гиперкортицизма, обращали на себя внимание признаки дистальной остеоартропатии: утолщение дистальных фаланг пальцев по типу «барабанных палочек», деформация ногтей по типу «часовых стекол». Грудная клетка вздута преимущественно в верхних отделах. Экскурсия грудной клетки резко ограничена. ЧД = 22–24 в мин. Перкуторный звук над легкими коробочный. На фоне ослабленного дыхания с коротким вдохом выслушивались нежные крепитирующие хрипы по передней и задней поверхности грудной клетки больше в нижних отделах.

При обследовании в общих анализах крови, мочи, биохимическом анализе крови – без патологических изменений; при оценке газового состава крови отмечалась выраженная гипоксемия (SpO₂ 89%). При иммунологическом исследовании уровни основных классов иммуноглобулинов были в пределах нормы, отмечалось незначительное увеличение уровня ЦИК (0,122 ед.отп.пл при норме до 0,1). Учитывая неблагоприятное экологическое окружение, была проведена оценка уровней специфических IgG к плесневым грибам и антигенам птиц – выявлена сенсibilизация к плесневым аллергенам, антигенам попугая.

При оценке параметров внешнего дыхания имелись резко выраженные смешанные нарушения с преобладанием рестриктивного компонента и отсутствием реакции на бронхолитик, сопровождавшиеся резким снижением диффузионной способности легких и выраженной гипоксемией.

При рентгенологическом исследовании отмечалось диффузное усиление легочного рисунка с его деформацией по сетчатому типу, признаки обструктивного синдрома и расширение тени сердца. На КТ грудной клетки интерстициальные изменения по типу матового стекла с участками локальной консолидации в нескольких сегментах с обеих сторон (рис. 1).

Рисунок 1. КТ грудной клетки пациентки в возрасте 11 лет



Аксиальный срез верхней доли. Интерстициальные изменения по типу «матового стекла», участки консолидации легочной ткани

Таким образом, на основании проведенного обследования был установлен диагноз: Гиперсенситивный пневмонит, хроническое течение, ДН I–II степени. Стероидиндуцированный (экзогенный) синдром Иценко – Кушинга.

В плане дифференциального диагноза на основании особенностей анамнеза, клинического течения болезни и результатов обследования удалось исключить идиопатический легочный фиброз и другие идиопатические пневмониты, нормальные показатели гуморального и клеточного звеньев иммунитета позволили исключить первичный иммунодефицит, был исключен туберкулез легких (на основании данных туберкулинодиагностики, отрицательного диаскин-теста и данных рентгено-компьютерного обследования); нормальный уровень хлоридов пота позволил исключить муковисцидоз; результаты рентгенологического обследования исключали пороки развития бронхолегочной системы; отсутствие патологии со стороны других органов и систем, а также результаты дополнительных методов обследования позволили исключить системные заболевания соединительной ткани, в том числе системные васкулиты.

В качестве базисной терапии пациентка получала преднизолон в сочетании с комбинированными ИГКС в высоких дозах (симбикорт 4,5/160 мкг, 2д x 2 р/д) с умеренной положительной динамикой: кашель купировался, уменьшилась одышка; девочка стала активнее.

Однако с наступлением сырой погоды стала прогрессировать одышка, девочка перестала посещать школу, возобновился приступообразный навязчивый кашель (преимущественно ночной).

Повторно обследована через год (в 12 лет); при поступлении отмечалась смешанная одышка в покое, ЧД = 40 в мин, навязчивый сухой кашель при попытке глубокого дыхания. Сохранялись признаки стероидиндуцированного синдрома Иценко – Кушинга, стойкие проявления дистальной остеоартропатии: утолщение дистальных фаланг пальцев по типу «барабанных палочек», деформация ногтей по типу «часовых стекол». Грудная клетка вздута преимущественно в верхних отделах. Дыхание поверхностное, экскурсия грудной клетки значительно ограничена. Перкуторный звук над легкими с коробочным оттенком. Аускультативно дыхание значительно ослаблено, выслушиваются непостоянные нежные крепитирующие хрипы в паракардиальной области слева. Границы относительной сердечной тупости несколько сужены. Сердечные тоны звучные, ритмичные, тахикардия (ЧСС = 115 уд/мин).

При обследовании отмечалось нарастание степени гипоксемии и увеличение уровня ЦИК, остальные показатели общеклинического лабораторного обследования были в пределах норм, в следовых количествах определялись IgE к смеси плесневых аллергенов, эпидермису собаки, кролика.

При оценке ФВД отмечалось нарастание рестриктивного компонента нарушений вентиляции в соче-

тании с выраженным снижением диффузионной способности легких.

При проведении РКТ грудной клетки были выявлены распространенные интерстициальные изменения легочной паренхимы по типу матового стекла; выросли по объему участки консолидации легочной ткани в виде объемного уменьшения сегментов, сближения бронхо-сосудистых структур, единичных тракционных бронхоэктазов (рис. 2). Обращало на себя внимание расширение ствола легочной артерии до 32 мм и увеличение размеров правых отделов сердца.

Объем противовоспалительной терапии нами был пересмотрен в сторону увеличения за счет добавления цитостатического препарата циклофосфида в сочетании с продолжением приема преднизолона и комбинированных ИГКС в высоких дозах.

В динамике на фоне скорректированной терапии отмечена значимая положительная динамика: купировался непродуктивный кашель, уменьшилась одышка, возросла толерантность к физической нагрузке.

Позднее переезд семьи в благоустроенную сухую квартиру без животных и птиц позволил добиться полной стабилизации состояния больной: эпизодов обострения не отмечалось; сохранялась умеренная одышка при физической нагрузке. Девочка обучалась на дому. Острыми респираторными заболеваниями пациентка не болела, постепенно восстанавливались параметры внешнего дыхания, улучшалась сатурация; на КТ легких наметилась положительная динамика в виде уменьшения интенсивности и площади распространения зон «матового стекла». До 14 лет девочка получала системные стероиды в поддерживающей дозе 5–10 мкг/сут в сочетании с комбинированными ИГКС в высоких дозах; в сырую погоду приходилось увеличивать ингаляционную терапию в связи с возобновлением кашля и одышки. К 16 годам полностью купировался кашель, стала минимальной одышка при интенсивной физической нагрузке, девочка успешно закончила школу и поступила в музыкальное училище, стала совершать длительные пешеходные прогулки, нормализовался вес.

При обследовании в возрасте 17 лет состояние средней тяжести, стабильное. Жалобы на одышку при интенсивной физической нагрузке и в сырую погоду. При осмотре в покое одышка не выражена, кашля нет. Физическое развитие среднее гармоничное.

Рисунок 2. КТ грудной клетки пациентки в возрасте 12 лет



Аксиальные срезы в области верхней, средней и нижней долей. Выражена отрицательная динамика: распространенные интерстициальные изменения по типу «матового стекла», выросли участки консолидации. Сближение бронхо-сосудистых структур, единичные тракционные бронхоэктазы

Рисунок 3. КТ грудной клетки пациентки в возрасте 17 лет

Аксиальные срезы в области верхних, средних и нижних отделов легких. Выражена положительная динамика – единичные локальные участки по типу «матового стекла» в проекции верхней доли. Признаков консолидации и фиброза легочной ткани не выявлено

Сохраняются минимально выраженные признаки дистальной остеоартропатии. Грудная клетка визуально не деформирована. Экскурсия грудной клетки неограниченна. Перкуторный звук не изменен. Аускультативно дыхание проводится равномерно, выслушиваются непостоянные единичные крепитирующие хрипы. Сердечная деятельность стабильная, по другим органам и системам без отклонений от физиологической нормы.

При обследовании признаков гипоксемии в покое не выявлено ($SpO_2 = 98\%$), в общих анализах крови, мочи, биохимическом и иммунологическом анализах крови значимых отклонений не отмечается.

При оценке показателей внешнего дыхания объемно-скоростные показатели в пределах должных величин, однако при проведении бодиплетизмографии выявлены умеренные обструктивные нарушения без изменения ОЕЛ, диффузионная способность не изменена.

При рентгенологическом исследовании сохраняются признаки обструктивного синдрома. На компьютерной томограмме легких фиброзных изменений не выявлено, имеются единичные локальные участки интерстициальных изменений по типу «матового стекла» (рис. 3).

Таким образом, на основании данных анамнеза, результатов проведенного обследования у нашей пациентки имеет место гиперсенситивный пневмонит хронического течения.

Несмотря на достигнутые успехи, необходимо продолжить активное динамическое наблюдение и лечение, т. к. гиперчувствительный пневмонит является хроническим заболеванием и склонен к рецидивированию.

Необходимо отметить, что в данном клиническом наблюдении кардинальное изменение бытовых условий в сочетании с интенсивной комбинированной противовоспалительной терапией, сочетающей в себе системные стероиды, цитостатики и

ингаляционные комбинированные глюкокортикостероиды, позволило достичь качественного улучшения состояния ребенка и минимизировало структурные изменения в легких.

Мы располагаем результатами длительного наблюдения за детьми с ГП: 86 детей наблюдаются нами в динамике свыше 3 лет. Следует подчеркнуть, что ГП хронического течения является тяжелой инвалидизирующей патологией. Вместе с тем тяжелое прогрессирование болезни отмечено лишь у единичных пациентов (11 человек). У этих больных сформировался диффузный легочный фиброз и легочно-сердечная недостаточность. Необратимые легочные изменения, легочная и сердечная недостаточность привели к катастрофическому течению болезни и явились причиной летального исхода у 2 детей (в возрасте 12 и 15 лет). Основными причинами неблагоприятного исхода гиперсенситивного пневмонита у наблюдавшихся детей явилось длительное воздействие аллергенов, так как дети продолжали проживать в сырых квартирах и домах, а также отсутствие адекватной терапии из-за позднего диагностирования болезни. Вместе с тем мы убедились в том, что при своевременной диагностике, адекватном и систематическом лечении у большинства больных удается добиться стабилизации процесса и улучшения состояния, что подтверждает и приведенный выше клинический пример.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Тернер-Уорвик М. Иммунология легких (пер. с англ.). М.: «Медицина», 1982, 336.
2. Авдеев С.Н., Авдеева О.Е., Чучалин А.Г. Экзогенный аллергический альвеолит. *РМЖ*, 2007, 6: 20-32.
3. Илькович М.М. Диссеминированные заболевания легких. ГЭОТАР-Медиа. 2011, 480 с.
4. Геппе Н.А., Розина Н.Н., Волков И.К., Мизерницкий Ю.Л. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. Российское респираторное общество. М., 2009. 18 с.
5. Clement A, Nathan N, Epaud R, Fauroux B and Corvol H. Interstitial lung diseases in children. *Orphanet J Rare Dis*, 2010, 5(22): 1750-1172.
6. Нестеренко В.Н. Клинические варианты и критерии диагностики экзогенного аллергического альвеолита у детей. Автореф. дисс ... докт. мед. наук. М.: 1992, 33.
7. Лев Н.С., Шмелев Е.И. Гиперчувствительный пневмонит. В кн.: Хронические заболевания легких у детей (под ред. Н.Н. Розиновой, Ю.Л. Мизерницкого). М.: «Практика», 2011: 134-139.
8. Clement A, Eber E. Interstitial lung diseases in infants and children. *Eur Respir J*, 2008, 31: 658-666.
9. Костюченко М.В., Мизерницкий Ю.Л. Атлас рентгенодиагностики. М.: «Медпрактика-М», 2014: 201-267.
10. Hilman BC, Amaro-Galvez R. Diagnosis of and treatment of Interstitial lung disease in children. *Pediatr Respir. Rev.*, 2004, 5(2): 101-107.
11. Fan LL. Hypersensitivity pneumonitis in children. *Curr Opin Pediatr*, 2002, 14: 323-326.
12. Patel RA, Sellami D, Gotway MB et al. Hypersensitivity pneumonitis: patterns on high-resolution CT. *J Comp Assist Tomogr*, 2000, 24: 965-970.
13. Travis WD. Handling and analysis of bronchoalveolar lavage and lung biopsy specimens with approach to patterns of lung injury. *ARP atlases*, 2007, 1: 17-47.
14. Ratjen F, Costabel U, Griesse M, Paul K. Bronchoalveolar lavage fluid findings in children with hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J*, 2003, 21(1): 144-148.
15. Schwarz MI, King TE Jr. Interstitial Lung Disease People's. Medical Publishing House, 2011.

И.Н. ЗАХАРОВА¹, д.м.н., профессор, Е.А. СОЛОВЬЕВА, Л.Я. КЛИМОВ², к.м.н., С.В. ВАСИЛЬЕВА¹, Т.М. ТВОРОГОВА¹, к.м.н., Н.Г. СУГЯН¹, к.м.н., А.В. РАХТЕНКО¹, В.А. КУРЬЯНИНОВА², к.м.н., П. ПЛУДОВСКИЙ³ (Pawel Pludovski)

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва

² Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России

³ Отделение биохимии, радиоиммунологии и экспериментальной медицины, Детский мемориальный институт здоровья, Варшава

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОРРЕКЦИИ ГИПОВИТАМИНОЗА D

У ДЕТЕЙ СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ, ПРОЖИВАЮЩИХ В МОСКВЕ

Дети-школьники и состояние их здоровья, в частности дефицитные состояния, заслуживают не меньшего внимания, чем дети раннего возраста, в то время как признание существования низкой обеспеченности витамином D детей всех возрастных групп до сих пор не привело к внедрению массовой профилактики гиповитаминоза D. Существует ряд факторов, от которых зависит концентрация 25(OH)D-кальцидиола в крови. Однако очевидно, что среди множества факторов следует ориентироваться на несколько наиболее значимых и разработать схему коррекции дефицитного состояния в каждом регионе.

Цель: оценить обеспеченность витамином D подростков, проживающих в г. Москве, скорректировать статус кальцидиола у детей-подростков на основании исходной концентрации транспортного метаболита в крови.

Материалы и методы: обследовано 769 подростков в возрасте 11–18 лет, у которых определена концентрация 25(OH)D в крови, затем 218 пациентов рандомизированы в 2 группы: основная группа получала таблетированную БАД Минисан[®] витамин D₃; контрольная группа получала плацебо. Дозировка холекальциферола назначалась в зависимости от исходного уровня кальцидиола у пациентов. Исследование продолжалось в течение 6 месяцев, после чего осуществлен повторный забор крови на уровень кальцидиола.

Результаты: выявлена низкая обеспеченность кальцидиолом среди учащихся: медиана 25(OH)D составила 16,3 [11,4–20,8] нг/мл, только у 5,2% пациентов обнаружена нормальная концентрация кальцидиола в крови. При повторном обследовании выявлены достоверно значимые различия в статусе витамина D в основной и контрольной группе, при этом на фоне дотации холекальциферола у пациентов основной группы медиана 25(OH)D повысилась с 16,2 [12,25–19,3] нг/мл до 24,2 [21,05–26,4] нг/мл (p<0,001).

Выводы: большая доля детского населения (70,6%) имеет концентрацию 25(OH)D < 20 нг/мл. Используемые в исследовании дозы холекальциферола позволяют ликвидировать дефицит кальцидиола и преодолеть рубеж 20 нг/мл, но для нормализации статуса витамина D в крови у подростков, проживающих в г. Москве, необходимо использовать более высокие дозировки, что требуется подтвердить дальнейшими исследованиями.

Ключевые слова: дети школьного возраста, подростки, обеспеченность витамином D, недостаточность витамина D, дефицит витамина D, коррекция низкого статуса витамина D.

I.N. ZAKHAROVA¹, MD, Prof., E.A. SOLOVYEV, L.Ya. KLIMOV², PhD in Medicine, S.V. VAILYEVA¹, T.M. TVOROGOVA¹, PhD in Medicine, N.G. SUGYAN¹, PhD in medicine, A.V. RAKHTEENKO¹, V.A. KURYANINOVA², PhD in Medicine, P. PLUDOVSKI³ (PAWEL PLUDOVSKI)

¹ Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education, MoH RF, Moscow

² Stavropol State Medical University, MoH RF

³ Department of Biochemistry, Radioimmunology and Experimental Medicine, Children's Memorial Health Institute, Warsaw

EFFECTIVENESS OF CORRECTION OF HYPOVITAMINOSIS D IN ADOLESCENTS LIVING IN MOSCOW CITY

Schoolchildren and their state of health, in particular, deficiencies, deserve no less attention than children of early age, while the recognition of the existence of inadequate vitamin D sufficiency in children of all age groups has not yet led to the introduction of mass prophylaxis for hypovitaminosis D. There are a number of factors determining the concentration of 25(OH)D-calcidiol in the blood. However, it is obvious that among many factors one should focus on several most significant and develop a scheme for correcting deficiency in each region.

Purpose: to assess vitamin D sufficiency in adolescents living in Moscow, to correct calcidiol status in adolescents on the basis of baseline concentration of the metabolite transported in the blood.

Material and methods: 769 adolescents aged 11–18 years for whom 25(OH)D concentration in the blood was evaluated, then 218 patients were randomized into 2 groups: the study group received tableted dietary supplement Minisun[®] vitamin D₃, the control group received placebo. The dosage of cholecalciferol was defined based on the initial level of calcidiol in patients. The study continued for 6 months, then blood was re-sampled to determine the level of calcidiol.

Results: the study found low sufficiency with calcidiol among the schoolchildren: 25(OH)D median was 16.3 [11.4–20.8] ng/ml, only 5.2% of patients had normal concentration of calcidiol in the blood. At the second examination, positively significant differences in the status of vitamin D were observed in the study compared to the control group, while patients in the study group, against a background of cholecalciferol donation, demonstrated 25(OH)D median increase from 16.2 [12.25–19.3] ng/ml to 24.2 [21.05–26.4] ng/ml (p < 0.001).

Conclusions: a large proportion of the child population (70.6%) have a concentration of 25(OH)D < 20 ng/ml. The doses of cholecalciferol used in the study make it possible to eliminate the deficiency of calcidiol and to overcome the threshold of 20 ng/ml, but in order to normalize vitamin D status in the blood of adolescents living in Moscow, it is necessary to use higher dosages that need to be confirmed by further research.

Keywords: school-age children, adolescents, vitamin D sufficiency, vitamin D deficiency, vitamin D deficiency, correction of low vitamin D status.

ОБОСНОВАНИЕ

В течение последних десятилетий большинство исследователей и врачей практического здравоохранения убедились в необходимости нормализации статуса витамина D, а точнее его транспортного метаболита кальцидиола – 25(OH)D у детей старшей возрастной группы [12, 14, 16, 18]. Неоднократно доказана обратная связь возраста ребенка и его обеспеченности кальцидиолом [3, 5, 32].

Среди 790 школьников Центрального и Северо-Западного регионов России в возрасте 7–14 лет только у 10% детей была выявлена нормальная концентрация кальцидиола в крови (>30 нг/мл) [10]. Среди 120 детей в возрасте 7–17 лет, проживающих в Санкт-Петербурге, лишь у 8 (6,7%) человек уровень 25(OH)D превышал 30 нг/мл [7].

Согласно данным зарубежных исследователей, средний уровень кальцидиола у детей 14–18 лет (n=110) в Великобритании не превышает 20 нг/мл [28], а у подростков, проживающих на юго-востоке Китая, составляет 18,9 нг/мл [32]. Исследование, проведенное в Турции, не только выявило отрицательную корреляцию между уровнем витамина D и возрастом детей, но и вполне закономерные сезонные изменения обеспеченности кальцидиолом: в конце зимы и начале весны распространенность дефицита значительно выше; аналогичные данные получены в Испании [13, 15].

Несмотря на понимание масштаба проблемы низкой обеспеченности витамином D населения разных стран мира [16, 20, 23], рекомендации по дозированию препа-

ратов холекальциферола до недавнего времени продолжали оставаться весьма осторожными, что ряду экспертов представляется неэффективной мерой профилактики гиповитаминоза D [22, 26, 29].

С 2010 г. многие научные сообщества установили приемлемые ежедневные дозы приема холекальциферола для достижения и поддержания необходимой концентрации 25(OH)D в диапазоне 40–60 нг/мл, при этом в разных странах мира детям до 18 лет рекомендуется принимать от 400 до 1000 МЕ [26].

Лицам с диагностированным дефицитом витамина D требуются более высокие дозы витамина D, чем те, которые рекомендуются для населения в целом (табл. 1) [17, 22, 25, 27, 30].

В России также разрабатываются и анализируются с точки зрения безопасности и эффективности лечебные схемы коррекции гиповитаминоза D. В рамках мультицентрового исследования PODНИЧОК-2 у детей раннего возраста продемонстрирована высокая эффективность и безопасность схемы назначения препаратов холекальциферола в течение 1 месяца в зависимости от исходного уровня 25(OH)D [4].

В 2013 г. были опубликованы рекомендации экспертов Центральной Европы [27], в которых делается акцент на то, что к вопросу дозирования нужно подходить в каждом отдельно взятом регионе с учетом возраста, массы тела, этнической принадлежности (типа кожи) и широты места жительства.

Таблица 1. Клинические рекомендации по коррекции недостаточности витамина D у различных групп населения

Документ	Группа пациентов	Рекомендации по коррекции недостаточности
Клинические рекомендации Эндокринологического общества США, 2011 г. [22]	Новорожденные и дети до 1 года	2000 МЕ/сут или 50000 МЕ один раз в неделю в течение 6 недель для достижения уровня 25(OH)D выше 30 нг/мл с последующим переходом на поддерживающую дозу 400–1000 МЕ/сут
	Дети и подростки от 1 года до 18 лет	Минимум 2000 МЕ/сут или 50000 МЕ один раз в неделю в течение 6 недель для достижения уровня 25(OH)D выше 30 нг/мл с последующим переходом на поддерживающую дозу 600–1000 МЕ/сут
	Взрослые	50000 МЕ один раз в неделю в течение 8 недель или 6000 МЕ/сут для достижения уровня 25(OH)D выше 30 нг/мл с последующим переходом на поддерживающую дозу 1500–2000 МЕ/сут
Практические рекомендации по профилактике и лечению дефицита витамина D в Центральной Европе, 2013 г. [27]	Новорожденные	1000 МЕ/сут (25 мкг/день), продолжительность 1–3 месяца
	Дети от 1 до 12 месяцев	1000–3000 МЕ/сут (25–75 мкг/день) в зависимости от массы тела
	Дети и подростки от 1 до 18 лет	3000–5000 МЕ/сут (75–125 мкг/сут) в зависимости от массы тела
	Взрослые и пожилые лица	7000–10000 МЕ/сут (175–250 мкг/сут) в зависимости от массы или 50000 МЕ в неделю (1250 мкг/нед)
Глобальный консенсус по профилактике и лечению алиментарно-обусловленного рахита, 2016 г. [25]	Новорожденные и дети до 3 месяцев	2000 МЕ/сут, длительность курса до 90 дней с последующим переходом на поддерживающую дозу 400 МЕ/сут
	Дети от 3 до 12 месяцев	2000 МЕ/сут, длительность курса до 90 дней с последующим переходом на поддерживающую дозу 600 МЕ/сут
	Дети от 1 года до 12 лет	3000–6000 МЕ/сут, длительность курса до 90 дней с последующим переходом на поддерживающую дозу 600 МЕ/сут
	Дети старше 12 лет	6000 МЕ/сут, длительность курса до 90 дней с последующим переходом на поддерживающую дозу 600 МЕ/сут

Целью настоящего исследования являлась оценка обеспеченности витамином D и анализ результатов коррекции гиповитаминоза D у детей подросткового возраста г. Москвы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование.

Критерии включения:

- возраст 11–18 лет;
- дети, не принимающие на момент обследования препараты Ca и активные метаболиты витамина D;
- дети без органической патологии и генетических синдромов;
- постоянные жители г. Москвы.

УСЛОВИЯ ПРОВЕДЕНИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ 25(OH)D

В исследовании участвовало 769 детей, среди которых было 214 (27,8%) мальчиков и 555 (72,2%) девочек. По возрасту дети распределились следующим образом: 11 лет – 75 (9,8%), 12 лет – 61 (7,9%), 13 лет – 118 (15,3%), 14 лет – 148 (19,2%), 15 лет – 120 (15,6%), 16 лет – 139 (18,0%), 17 лет – 92 (12,1%), 18 лет – 16 (2,1%) человек.

Участниками исследования являлись учащиеся средних общеобразовательных учреждений г. Москвы, а также Московского кадетского корпуса «Пансион воспитанниц Министерства обороны Российской Федерации», во второй фазе исследования участвовали только учащиеся пансиона (n=218). В этом учебном заведении подростки получают сбалансированный рацион питания, к тому же в пансионе соблюдается рациональный режим дня, а также обеспечивается достаточный уровень их физической активности.

После подписания информированного согласия родителями и включения пациентов в исследование у них в утренние часы (8:00–12:00) осуществлен забор венозной крови для определения в сыворотке крови основного транспортного метаболита витамина D – 25(OH)D методом хемилюминесцентного иммуноанализа (CLIA) с помощью анализатора LIAISON®.

Тяжелый дефицит витамина D диагностировали при уровне 25(OH)D <10 нг/мл, дефицит – при уровне кальцидиола 10–19 нг/мл, недостаточность – при 20–29 нг/мл, нормальной обеспеченности витамином D считалась концентрация кальцидиола >30 нг/мл [19, 21, 22].

На втором этапе пациенты были рандомизированы случайным образом в основную и контрольную группы. Дети основной группы получали БАД Минисан® витамин D3 (витамин D3 10 мкг, сорбит E420, ксилит E967, магния стеарат E470) в виде таблеток (1 таб. – витамин D3 10 мкг) в течение 6 месяцев в течение периода наиболее выраженной недостаточности (декабрь – май), при этом ежедневная доза препарата определялась в зависимости от исходного статуса 25(OH)D. Дети контрольной группы получали плацебо в течение 3 месяцев (март – май), коли-

Таблица 2. Суточная дозировка холекальциферола у детей основной группы и дозы плацебо у детей контрольной группы

Исходный уровень 25(OH)D	Контрольная группа	Основная группа
	доза плацебо	доза Минисан МЕ/сут
<10 нг/мл	5 таб.	2000 МЕ (5 таб.)
10–19 нг/мл	4 таб.	1600 МЕ (4 таб.)
20–29 нг/мл	3 таб.	1200 МЕ (3 таб.)
≥30 нг/мл	2 таб.	800 МЕ (2 таб.)

чество принимаемых ими таблеток плацебо рассчитывалось аналогично таковому у детей основной группы (табл. 2).

На втором этапе в исследование было включено 218 девочек, из них 192 участницы выполнили протокол и завершили исследование. До начала и по итогам 6 мес. приема БАД Минисан® витамин D3 в основной группе и 3 мес. приема плацебо в контрольной группе у каждого подростка проводилось определение уровня 25(OH)D, и на его основании осуществлялся анализ динамики обеспеченности витамином D.

ЭТИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА

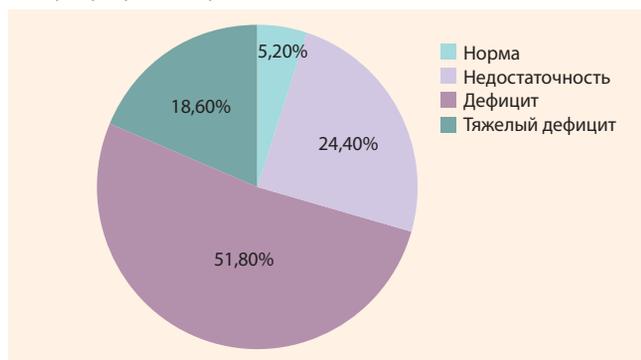
Проведение исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (протокол №10 от 13.10.2015 г.).

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием пакета программ Microsoft Excel 2007 и IBM SPSS v20.0. Для выяснения типа распределения данных использовали критерий Шапиро – Уилка. Для параметрических количественных данных определяли среднее арифметическое значение (M) и ошибку средней арифметической величины (m). Для непараметрических количественных данных определяли медиану (Me) и квартили [25Q-75Q].

В случае нормального распределения для оценки межгрупповых различий при анализе количественных параметрических данных использовали t-критерий Стьюдента; при распределении, отличном от нормального, в группах с количественными непараметрическими данными использовали U-критерий Манна – Уитни. Для выявления статистической значимости различий между качественными данными использовали критерий Пирсона (χ^2) с поправками для малых выборок и точный критерий Фишера (если один из показателей был менее 4, а общее число показателей менее 30). Для оценки связи между показателями использовали коэффициенты парной корреляции Пирсона (r) и Кендалла. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$ [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ обеспеченности подростков г. Москвы свидетельствует о значительной распространенности низкого

Рисунок 1. Структура обеспеченности подростков 25(OH)D (n = 769)


статуса витамина D. Структура обеспеченности продемонстрирована на *рисунке 1*.

Большая часть обследованных (70,6%) имеет дефицит витамина D, при этом уровень кальцидиола не превышает 10 нг/мл у каждого пятого ребенка. К сожалению, лишь каждый 20-й подросток имеет показатель 25(OH)D, соответствующий уровню нормальной обеспеченности витамином D.

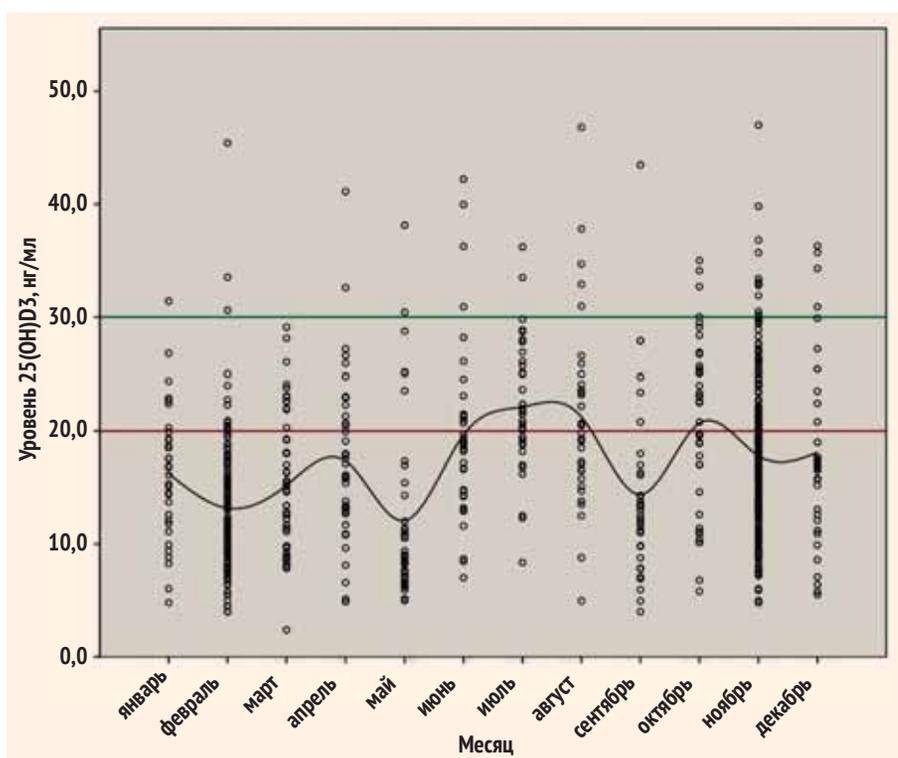
Уровень 25(OH)D и структура обеспеченности витамином D детей разного возраста представлены в *таблице 3*.

Детальный анализ показывает, что на всем протяжении подросткового возраста у российских детей отмечается стабильно низкая обеспеченность витамином D, причем число детей с дефицитом (уровень ниже 20 нг/мл) колеблется в интервале от 62,5% в 15 лет до 81,3% в 18 лет. Число детей с нор-

мальной обеспеченностью (более 30 нг/мл), составляющее в общей группе лишь 5,2%, у подростков 13, 16 и 17 лет не превышает 4%.

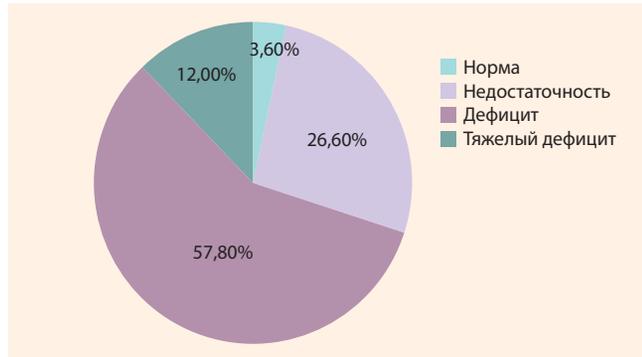
На *рисунке 2* представлена гистограмма распределения уровня кальцидиола у обследованных нами подростков в зависимости от сезона.

Анализ изменений медианы кальцидиола и структуры обеспеченности витамином D у подростков в течение года демонстрирует вполне очевидные закономерности, связанные с невозможностью поддержания нормального уровня кальцидиола на территории России с помощью инсоляции. Лишь в течение трех месяцев года (июль, август и октябрь) медиана 25(OH)D незначительно выше уровня 20 нг/мл, а число детей с тяжелым дефицитом не

Рисунок 2. Уровень кальцидиола у подростков в зависимости от сезона года

Таблица 3. Уровень кальцидиола у подростков в зависимости от возраста

Возраст	Число детей	Уровень 25(OH)D, Me [25Q-75Q], нг/мл	Обеспеченность витамином D, n (%)			
			менее 10 нг/мл	от 10 до 19 нг/мл	от 20 до 29 нг/мл	более 30 нг/мл
11 лет	75	14,3 [11,2–20,6]	15 (20,0%)	38 (50,7%)	16 (21,3%)	6 (8,0%)
12 лет	61	14,0 [11,1–19,2]	12 (19,7%)	35 (57,4%)	11 (18,0%)	3 (4,9%)
13 лет	118	15,7 [9,3–19,5]	32 (27,1%)	58 (49,2%)	24 (20,3%)	4 (3,4%)
14 лет	148	17,6 [13,4–22,0]	18 (12,2%)	78 (52,7%)	45 (30,4%)	7 (4,7%)
15 лет	120	16,9 [11,6–22,7]	21 (17,5%)	54 (45,0%)	34 (28,3%)	11 (9,2%)
16 лет	139	15,9 [11,3–20,1]	27 (19,4%)	75 (54,0%)	33 (23,7%)	4 (2,9%)
17 лет	92	16,9 [12,5–20,9]	15 (16,3%)	50 (54,4%)	24 (26,1%)	3 (3,2%)
18 лет	16	16,9 [12,5–17,6]	3 (18,8%)	10 (62,5%)	1 (6,2%)	2 (12,5%)
Всего	769	16,3 [11,4–20,8]	143 (18,6%)	398 (51,8%)	188 (24,4%)	40 (5,2%)

Рисунок 3. Структура обеспеченности девочек-подростков, учащихся Пансиона воспитанниц МО РФ, 25(OH)D (n = 218)



превышает 10%. Наиболее неблагоприятная ситуация наблюдается в мае – 8,78 [7,08–11,35] нг/мл, причем более чем у половины подростков выявлен тяжелый дефицит витамина D (уровень менее 10 нг/мл).

Закономерно, что без сапплементации рациона препаратами, содержащими холекальциферол, у значительной части детей и подростков даже в летние месяцы обеспеченность витамином D может лишь незначительно колебаться в интервале от 10 до 30 нг/мл, а частота общего тяжелого дефицита составляет летом 5,7%. В течение остального периода года статус витамина D у подростков, проживающих в Москве, существенно ухудшается, а число детей с уровнем кальцидиола более 30 нг/мл с сентября по май составляет лишь 4,3%. В весенние месяцы отмечается явная тенденция к снижению уровня кальцидиола по сравнению с осенью, что объясняется истощенностью резервов, которые в условиях средней полосы России на протяжении зимне-весеннего сезона без целенаправленного профилактического приема препаратов холекальциферола сформировать невозможно.

На втором этапе исследования, в рамках которого у 218 девочек 11–18 лет (средний возраст 14,4 ± 1,5 года) анализировалась динамика уровня кальцидиола на фоне дотации холекальциферола, проведена оценка исходной обеспеченности витамином D (рис. 3). В основ-

Рисунок 4. Динамика обеспеченности детей-подростков кальцидиолом на фоне приема плацебо



ной группе (n=111) исходный уровень 25(OH)D – 16,8 [13,2–20,4], в контрольной группе (n=107) – 17,3 [13,4–21,3] (p>0,05). Обе группы подростков сопоставимы по возрасту и ИМТ (p>0,05).

Уровень кальцидиола по итогам приема плацебо в течение трех весенних месяцев в контрольной группе среди закончивших исследование (n=94) существенно снизился – с 17,3 [13,4–21,3] до 11,4 [9,2–15,0] нг/мл (p<0,05).

Дети контрольной группы, имевшие в начале исследования нормальный уровень 25(OH)D, а также дети, у которых диагностирована недостаточность и дефицит витамина D, по окончании трехмесячного курса приема плацебо имели дефицит витамина D, т. е. уровень метаболита варьировал в диапазоне 10–19 нг/мл. На фоне приема плацебо никаких изменений не произошло в группе детей с исходным тяжелым дефицитом (рис. 4).

У девушек контрольной группы произошло снижение среднего уровня кальцидиола ввиду того, что его «запасы» в организме человека истощаются за зимний период, а самые низкие уровни регистрируются в конце весны, на который у обследуемых и пришелся повторный забор крови. В одном из проведенных нами исследований продемонстрирована данная тенденция к сезонной вариабельности статуса 25(OH)D у подростков города Москвы – самая низкая обеспеченность обнаружена в мае, самая высокая – в июле, а с декабря по апрель происходит постепенное снижение среднего уровня кальцидиола в крови у детей-подростков, проживающих в г. Москве [6].

В основной группе (n=98) принимавших в течение 6 мес. БАД Минисан® витамин D3 медиана 25(OH)D выросла в 1,49 раза и составила 24,2 [21,05–26,4] нг/мл (p<0,001).

При исходно разных статусах витамина D в организме большинство школьников, завершивших исследование, имели уровень 25(OH)D>20 нг/мл (рис. 5), однако лишь у 10 (10,2%) человек обнаружен нормальный уровень метаболита свыше 30 нг/мл.

Анализ представленных на рисунке 5 данных позволяет сделать ряд важных выводов. С одной стороны, прием препаратов холекальциферола в дозах 1200–2000 МЕ/сут на протяжении полугода у всех детей с дефицитом и недо-

Рисунок 5. Динамика обеспеченности подростков витамином D на фоне лечения



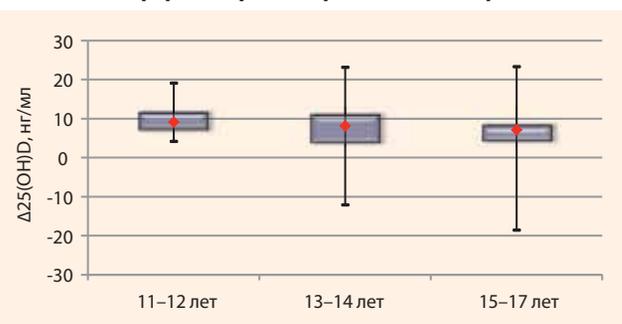
статочностью витамина D сопровождается приростом медианы 25(OH)D, однако ни в случае исходного тяжелого дефицита, ни в случае стартовых показателей в интервале от 10 до 30 нг/мл не позволяет достичь по итогам курса уровня кальцидиола 30 нг/мл, соответствующего нормальной обеспеченности. Корреляционный анализ продемонстрировал наличие существенной связи между дозой и приростом уровня 25(OH)D по итогам курса коррекции ($r=0,56$, $p<0,001$). С другой стороны, у детей старшей возрастной группы ежедневный прием 800 МЕ/сут холекальциферола в течение зимне-весеннего периода не является эффективной профилактической дозой для поддержания нормального уровня витамина D.

На рисунке 6 представлены данные о приросте уровня кальцидиола у подростков различного возраста на фоне шестимесячного курса коррекции БАД Минисан® витамин D3.

Анализ ответа на терапию холекальциферолом в зависимости от возраста показал, что медиана прироста 25(OH)D выше у детей 11–12 лет по сравнению с детьми старших возрастных категорий ($p<0,05$). Возможным объяснением этого факта является то, что применяемые нами дозы более применимы у детей препубертатного возраста, однако эта гипотеза требует дальнейшего подтверждения.

Коллективом авторов во главе с О.А. Громовой в ходе обзора статей и метаанализов предложена формула, согласно которой усредненной эффективной дозой витамина D для детей в возрасте 0–1 мес. является 740 МЕ/сут. С каждым годом жизни результативная профилактическая доза, достаточная для достижения 25(OH)D > 20 нг/мл, в среднем повышается на 93 МЕ/сут: $740 + (\text{возраст [годы]} \times 93 \text{ [МЕ/сут]})$ [2]. Если следовать данной формуле, доза холекальциферола у детей в возрасте 11 лет должна быть 1763 МЕ/сут, 12 лет – 1856 МЕ/сут, 13 лет – 1949 МЕ/сут, 14 лет – 2042 МЕ/сут, 15 лет – 2135 МЕ/сут, 16 лет – 2228 МЕ/сут, 17 лет – 2321 МЕ/сут, следовательно, для достижения целевой концентрации кальцидиола 40–60 нг/мл доза витамина D, доза холекальциферола должна быть выше.

Рисунок 6. Прирост 25(OH)D на фоне коррекции холекальциферолом у детей различного возраста



Вероятно, при назначении профилактической, а тем более лечебной дозировки холекальциферола у детей и подростков необходимо руководствоваться не только возрастом и исходным статусом витамина D, но и ИМТ. Несмотря на то что в настоящем исследовании корреляционной связи между ИМТ и уровнем 25(OH)D не выявлено ($r=0,02$), существуют вполне убедительные результаты, подтверждающие наличие этой взаимосвязи [8, 11, 24].

Результаты исследования, на наш взгляд, вполне сопоставимы с данными, полученными авторами из Бейрута (Ливан), несмотря на то, что этот город находится намного южнее Москвы (33° с.ш.). В группе подростков, получавших 2000 МЕ холекальциферола в течение 12 месяцев, 96% детей имели уровень кальцидиола не ниже 20 нг/мл, и наиболее информативными факторами, влияющими на выбор дозировки витамина D, авторы считают ИМТ и исходный статус кальцидиола [11]. Несомненно, на концентрацию кальцидиола в крови влияет также экспрессия гена рецептора витамина D – VDR [31], а также концентрация других витаминов в крови [9], однако учитывать подобные факторы при разработке массовых рекомендаций не предоставляется возможным ввиду сложности введения обследований данного рода в рутинную практику.

Минисан
Витамин D₃

RU.77.99.19.003.E.002578.06.16 от 21.06.2016
RU.77.99.11.003.E.005777.04.15 от 17.04.2015

- Оригинальный препарат из Финляндии
- Содержит натуральный жирорастворимый витамин D₃
- В аптеках или на www.apteka.ru

РЕКЛАМА

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе проведенного лабораторного обследования 769 детей в возрасте от 11 до 18 лет, проживающих в г. Москве, выявлена низкая обеспеченность витамином D в этой категории населения, наблюдающаяся на протяжении всего календарного года. Возможности эндогенного синтеза холекальциферола за счет естественной инсоляции у подростков, проживающих в г. Москве, существенно ограничены и не позволяют им добиваться нормальной обеспеченности витамином D ни в одном из сезонов года.

Предложенная схема коррекции на протяжении зимне-весеннего сезона продемонстрировала относительно

удовлетворительные результаты у подростков с исходно низкими значениями 25(OH)D, однако использованная у детей с нормальной обеспеченностью в качестве профилактической доза 800 МЕ/сут нуждается в пересмотре ввиду того, что она не позволяет длительно поддерживать у подростков концентрацию кальцидиола выше 30 нг/мл.

Очевидно, что российские подростки нуждаются в разработке и масштабном внедрении целенаправленных мер по профилактике и коррекции дефицита витамина D, причем с учетом географического расположения нашей страны тактика профилактического применения препаратов холекальциферола должна предусматривать его круглогодичный прием.



ЛИТЕРАТУРА

- Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998: 459.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Захарова И.Н., Спиричев В.Б., Лиманова О.А., Боровик Т.Э., Яцк Г.В. О дозировании витамина D у детей и подростков. *Вопросы современной педиатрии*. 2015, 14 (1):38–47.
- Евсеева Г.П., Цех О.Ю., Токарева Н.С., Учакина Р.В., Ефименко М.В., Вышков К.К., Белова Н.В., Целых Е.Д., Супрун С.В., Козлов В.К. Обеспеченность витамином D детей и подростков Приамурья. *Здоровье семьи* – 21 век, 2014, 3: 23–35.
- Захарова И.Н., Климов Л.Я., Мальцев С.В., Малявская С.И., Курьянинова В.А., Долбня С.В., Ягупова А.В., Касьянова А.Н., Бобрышев Д.В., Анисимов Г.С., Соловьева Е.А., Королева Е.Ю., Закирова А.М., Голышева Е.В. Коррекция недостаточности витамина D у детей раннего возраста в Российской Федерации (результаты исследования РОДНИЧОК-2). *Педиатрия (Прил. к журналу Consilium Medicum)*, 2017, 1: 73–81.
- Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э., Яцк Г.В., Малявская С.И., Вахлова И.В., Шуматова Т.А., Романцова Е.Б., Романок Ф.П., Климов Л.Я., Пирожкова Н.И., Колесникова С.М., Курьянинова В.А., Творогова Т.М., Васильева С.В., Мозжукина М.В., Евсеева Е.А. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России: результаты многоцентрового когортного исследования «Родничок» (2013–2014 гг.). *Вопросы современной педиатрии*, 2014, 13(6): 30–34.
- Захарова И.Н., Творогова Т.М., Громова О.А., Евсеева Е.А., Лазарева С.И., Майкова И.Д., Суяан Н.Г. Недостаточность витамина D у подростков: результаты круглогодичного скрининга в Москве. *Педиатрическая фармакология*, 2015, 12(5): 528–531.
- Каронова Т.Л., Гринева Е.Н., Никитина И.Л. Цветкова Е.В., Тодиева А.М., Беляева О.Д., Михеева Е.П., Глоба П.Ю., Андреева А.Т., Белецкая И.С., Омельчук Н.В., Фулонова Л.С., Шляхто Е.В. Распространенность дефицита витамина D в Северо-Западном регионе РФ среди жителей г. Санкт-Петербурга и г. Петрозаводска. *Остеопороз и остеопатии*, 2013, 3: 3–7.
- Никитина И.Л., Тодиева А.М., Каронова Т.Л., Гринева Е.Н. К вопросу о метаболических нарушениях у детей со сниженным уровнем витамина D и ожирением. *Лечащий врач*, 2014, 3: 10–17.
- Спиричев В.Б. О биологических эффектах витамина D. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*, 2011, 90(6): 113–119.
- Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Сардарян И.С., Громова О.А., Малявская С.И., Гришина Т.Р., Галустян А.Н., Волков А.Ю., Калачева А.Г., Громов А.Н., Рудаков К.В. Обеспеченность витамином D детей и подростков 7–14 лет и взаимосвязь дефицита витамина D с нарушениями здоровья детей: анализ крупномасштабной выборки пациентов посредством интеллектуального анализа данных. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*, 2015, 94(2): 175–184.
- Al-Shaar L, Mneimneh R, Nabulsi M, Maalouf J, Fuleihan Gel-H. Vitamin D3 dose requirement to raise 25-hydroxyvitamin D to desirable levels in adolescents: results from a randomized controlled trial. *J. Bone Miner. Res.*, 2014, 29(4): 944–951.
- Das G, Crocombe S, McGrath M, Berry JL, Mughal MZ. Hypovitaminosis D among healthy adolescent girls attending an inner city school. *Arch. Dis. Child.*, 2006, 91(7): 569–572.
- Dura-Trave T, Gallinas-Victoriano F, Chueca Guindulain M.J., Berrade-Zubiri S. Vitamin D Deficiency in Children and Adolescents in Bağcılar, İstanbul. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.*, 2015, 7(2): 134–139.
- El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi M, Choucair M, Salamoun M, Hajj Shahine C, Kizirian A, Tannous R. Hypovitaminosis D in healthy school children. *Pediatrics*, 2001, 107(4): E53.
- Erol M, Yiğit Ö, Küçük SH, Bostan Gayret Ö. Vitamin D Deficiency in Children and Adolescents in Bağcılar, İstanbul. *J. Clin. Res. Pediatr. End.*, 2015, 7(2): 134–139.
- Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA, Grace E, Emans SJ. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 2004, 158(6): 531–537.
- Gordon CM, Williams AL, Feldman HA, May J, Sinclair L, Vasquez A, Cox JE. Treatment of hypovitaminosis D in infants and toddlers. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008, 93(7): 2716–2721.
- Harkness LS, Cromer BA. Vitamin D deficiency in adolescent females. *J. Adolesc. Health*, 2005, 37(1): 75.
- Heaney R.P. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr.*, 2004, 80(6 Suppl): 1706S–1710S.
- Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.*, 2006 Mar, 81(3): 353–373.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.*, 2007, 357(3): 266–281.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Hassan Murad M, Weaver CM. Endocrine Society: Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011, 96: 1911–1930.
- Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2008, 87(4): 1080S–6S.
- King RJ, Chandrayal D, Fbbas A, Orme SM, Barth JH. High-dose oral colecalciferol loading in obesity: impact of body mass index and its utility prior to bariatric surgery to treat vitamin D deficiency. *Clin. Obes.*, 2017, 7(2): 92–97.
- Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, Michigami T, Tiosano D, Mughal MZ, Mäkitie O, Ramos-Abad L, Ward L, DiMeglio LA, Atapattu N, Cassinelli H, Braegger C, Pettifor JM, Seth A, Idris HW, Bhatia V, Fu J, Goldberg G, Sävedahl L, Khadgawat R, Pludowski P, Maddock J, Hyppönen E, Oduwole A, Frew E, Aguiar M, Tulchinsky T, Butler G, Höglér W. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2016, 101(2): 394–415.
- Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstanyonowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, Porovoznyuk V, Balatska N, Barbosa AP, Karonova T, Rudenka E, Misiorowski W, Zakharova I, Rudenka A, Lucaszkeiwicz J, Marcinowska-Suchowierska E, Laszcz N, Abramowicz P, Bhattoa HP, Wimalawansa SJ. Vitamin D supplementation guidelines. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2017 Feb 12.
- Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokol D, Czech-Kowalska J, Debski R, Desci T, Dobrzanska A, Franek E, Glusko P, Grant WB, Holick MF, Yankovskaya L, Konstanyonowicz J, Ksiazyk JB, Ksiiezopolska-Orlowska K, Lewinski A, Litwin M, Lohner S, Lorenc RS, Lukaszkiwicz J, Marcinowska-Suchowierska E, Milewicz A, Misiorowski W, Nowicki M, Porovoznyuk V, Rozentny P, Rudenka E, Shoenfeld Y, Socha P, Solnica B, Szalecki M, Talalaj M, Varbiro S, Zmijewski MA. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central 28 Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynologia Polska*, 2013, 64(4): 319–327.
- Smith TJ, Tripkovic L, Damsgaard CT, Mølgaard C, Ritz C, Wilson-Barnes SL, Dowling KG, Hennessy A, Cashman KD, Kiely M, Lanham-New SA. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in adolescents aged 14–18 y: a dose-response, double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2016, 104(5): 1301–1309.
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Mayne ST, Rosen CJ, Shapses SA. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011, 96(1): 53–58.
- Thacher T.D., Pludowski P., Kiely M. Nutritional rickets – global guidelines for prevention and treatment. *Standarty Medyczne pediatria*, 2015, 12(5): 769–773.
- Uitterlinden AG, Fang Y, van Meurs JBJ, Pols HAP, van Leeuwen JPTM. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms: Review. *Gene*, 2004, 338: 143–156.
- Wang L, Wang H, Wen H, Tao H, Zhao X. Vitamin D status among infants, children, and adolescents in southeastern China. *J. Zhejiang University Science B*, 2016, 17(7): 545–552.

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. Бануинская 71, стр. 10

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА,

АССОЦИИРОВАННОЙ С ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА – БАРР

Вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ) после первичного инфицирования способен длительно латентно персистировать в В-лимфоцитах. При дефекте иммунологического контроля утрачивается функция распознавания ВЭБ-инфицированных клеток, создаются условия для их неограниченной пролиферации с возможностью формирования доброкачественных и злокачественных новообразований лимфоидного, эпителиального и мезенхимального происхождения. Лимфома Ходжкина крайне редко встречается у детей в возрасте младше 5 лет. Особенностью представленного случая ВЭБ-ассоциированной лимфомы Ходжкина является ранняя манифестация заболевания на фоне отсутствия классических маркеров ВЭБ-инфекции. Верифицировать диагноз удалось только на основании иммуногистохимического исследования.

Ключевые слова: вирус Эпштейна – Барр, иммунодефицит, лимфома Ходжкина, дети.

CHERNOVA T.M., PhD in medicine, YAKOVLEVA T.B.

DIFFICULTIES OF DIAGNOSTICS OF HODZHKIN LYMPHOMA ASSOCIATED WITH EPUSHTEIN-BARR VIRUS

The Epstein – Barr virus (EBV) after initial infection is latently persist in B-lymphocytes. With defect of immunological control, the function of recognizing EBV-infected cells is lost, conditions are created for their unlimited proliferation with the possibility of forming benign and malignant neoplasms of lymphoid, epithelial and mesenchymal origin. Hodgkin's lymphoma is extremely rare in children younger than 5 years old. A feature of the presented case of EBV-associated Hodgkin's lymphoma is an early manifestation of the disease on the background of the absence of classic markers of EBV-infection. Verification of the diagnosis was possible only on the basis of immunohistochemical research.

Keywords: Epstein – Barr virus, immunodeficiency, Hodgkin's lymphoma, children.

В настоящее время до 80–90% населения земного шара инфицировано вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ, EBV). В социально неблагополучных и густонаселенных регионах большинство детей заражается уже в раннем и младшем возрасте. Основной путь передачи ВЭБ – воздушно-капельный (через контаминированную вирусом слюну). Возможно заражение контактно-бытовым (через руки и предметы обихода), трансфузионным (при переливании донорской крови), трансплацентарным, половым путями [1].

Вирус Эпштейна – Барр путем трансцитоза через специфический поверхностный рецептор CD21+ проникает в эпителий ротоглотки и миндалин и далее в лимфоидную ткань, избирательно инфицируя В-лимфоциты [2, 3]. В ядре клетки-хозяина ДНК ВЭБ может формировать кольцевую структуру – эписому или встраиваться в геном, вызывая хромосомные нарушения [4]. Посредством вирус-зависимой клеточной пролиферации увеличивается количество пораженных В-клеток с измененными морфологическими и функциональными свойствами, содержащих несколько генокопий ВЭБ. Возможны два пути дальнейшего внутриклеточного существования ВЭБ: латентный, когда вирус может длительно персистировать в В-лимфоцитах, или литический, приводящий к активному разрушению клетки-хозяина и выбросу в кровь новых вирусных генераций [5].

Латентное существование ВЭБ обусловлено его возможностью нарушать работу важнейших механизмов противовирусной защиты. Синтезируя белки, среди кото-

рых имеются аналоги человеческих интерлейкинов и их рецепторов (например, ИЛ-10-подобный и В13-белки), вирус блокирует программированную гибель инфицированных клеток (апоптоз) [6]. Эти трансформированные клетки распространяются лимфо- и гематогенно по всему организму. Длительная персистенция вируса в В-лимфоцитах, эпителиоцитах тонзиллярных крипт, назофарингеальной области и слюнных желез, способствует развитию иммунодефицитного состояния с возможностью формирования доброкачественных и злокачественных новообразований лимфоидного, эпителиального и мезенхимального происхождения [7].

Литический путь возможен при ослаблении иммунологического контроля, под действием острой бактериальной или вирусной инфекции, вакцинации, стрессов и др. При этом вирусные частицы из места первичной репликации (лимфоглоточное кольцо) массово поступают в кровотоки и в дальнейшем проникают в различные органы, преимущественно лимфоретикулоэндотелиальной системы (лимфоузлы, печень, селезенку). В организме иммунокомпетентного человека инфекционный процесс и формирование иммунного ответа протекают бессимптомно или в стертой форме (в виде незначительных признаков ОРВИ). У лиц с иммунодефицитом развивается типичная клиническая картина инфекционного мононуклеоза. К тому же размножение ВЭБ усугубляет вторичное иммунодефицитное состояние, что способствует наложению вторичной бактериальной инфекции.

В процессе элиминации вируса участвуют гуморальные и клеточные механизмы. При первичной инфекции образуются специфические антитела к важнейшим антигенам ВЭБ – капсидному (VCA), раннему (EA), ядерному (NA). Основным механизмом клеточной защиты является активация и увеличение количества специфических цитотоксических Т-клеток (CD8+ лимфоцитов), вызывающих деструкцию зараженных клеток. Как и другие герпесвирусы, ВЭБ характеризуется высокой изменчивостью, что позволяет ему защищаться от синтезированных ранее специфических иммуноглобулинов. Иммунная система не может обеспечить полную элиминацию вируса Эпштейна – Барр, и он остается пожизненно латентно персистировать в В-лимфоцитах с возможностью реактивации в любой момент [8].

В процессе заболевания появляются Т-клетки памяти, ограничивающие в дальнейшем размножение инфицированных В-лимфоцитов. При дефекте Т-звена иммунитета утрачивается функция распознавания ВЭБ-инфицированных клеток (ускользание от иммунного надзора), начинается неограниченная пролиферация В-клеток, что приводит к развитию лимфопролиферативных заболеваний (лимфом). В развитии ВЭБ-ассоциированных новообразований важную роль играет иммуносупрессия (первичные иммунодефициты, вторичные иммунодефициты на фоне вирусных инфекций или иммуносупрессивной терапии) [9].

Выделяют две основные группы лимфом: лимфома Ходжкина (лимфогранулематоз), удельный вес которой составляет 20–30%, и неходжкинские лимфомы (лимфома Беркитта, диффузная В-крупноклеточная лимфома, экстранодальные НК/Т-клеточные НХЛ и др.) [10].

В 1970–80 гг. A.S. Evans и N. Mueller показали, что риск заболевания лимфомой Ходжкина среди инфицированных ВЭБ в три раза выше по сравнению с неинфицированной популяцией, а манифестация клинических симптомов болезни сопровождается значительным повышением титров антител к VCA и NA вируса Эпштейна – Барр. В последующих работах с использованием молекулярных методов (полимеразная цепная реакция) было показано, что в 30–50% случаев злокачественные многоядерные клетки (клетки Березовского – Рид – Штернберга) содержат фрагменты генома вируса Эпштейна – Барр. При этом ВЭБ-позитивные клетки, содержащие вирус в латентном состоянии, экспрессируют латентный мембранный протеин (LMP). Коэкспрессия LMP1 и LMP2, возможно, играет решающую роль в развитии ВЭБ-ассоциированной лимфомы Ходжкина – предотвращает гибель инфицированных В-клеток и способствует их превращению в клетки Ходжкина и Березовского – Рид – Штернберга [11].

На ранних стадиях лимфома Ходжкина не имеет специфических признаков. В 60–75% случаев процесс начинается с увеличения шейно-надключичных лимфатических узлов, без нарушения самочувствия больного. У 15–20% больных заболевание начинается с увеличения лимфатических узлов средостения, крайне редко (1–7%) – забрюшинных (парааортальных) лимфоузлов. В 5–10% случаев процесс дебютирует с лихорадки, лейкопении и

анемии. Лихорадка в виде ежедневных кратковременных подъемов обычно переносится больным легко и хорошо купируется нестероидными противовоспалительными средствами [12].

В период развернутых клинических проявлений лимфатические узлы постепенно увеличиваются и сливаются в крупные конгломераты. За счет роста узлов средостения возможно прорастание опухоли в легкие, сердце, пищевод, трахею. Примерно у 20% больных выявляются рентгенологические признаки поражения костной системы. Чаще поражаются позвонки, грудина, кости таза, ребра, реже – трубчатые кости. Вовлечение в патологический процесс костного мозга обычно проявляется снижением количества лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови, гипохромной анемией. Возможен инфильтративный рост лимфомы в селезенку, печень, центральную нервную систему, почки, молочные железы, яичники, вилочковую железу, щитовидную железу [13].

Вирус Эпштейна – Барр путем трансцитоза через специфический поверхностный рецептор CD21+ проникает в эпителий ротоглотки и миндалин и далее в лимфоидную ткань, избирательно инфицируя В-лимфоциты

Диагноз устанавливается только в случае обнаружения специфических многоядерных клеток (Березовского – Рид – Штернберга) при гистологическом исследовании биоптатов пораженных лимфатических узлов или опухоли. В сложных случаях проводится иммунофенотипирование – обнаружение с помощью моноклональных антител специфических маркеров (рецепторов, антигенов и других молекул) на мембране и/или в цитоплазме опухолевых клеток. Для определения стадии патологического процесса дополнительно проводят рентгенографию легких (обязательно в прямой и боковой проекциях); компьютерную томографию средостения и брюшной полости; ультразвуковое исследование всех групп периферических, внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов, печени и селезенки; трепанбиопсию подвздошной кости (для исключения поражения костного мозга); при показаниях – рентгенографию костей.

Особую трудность для диагностики представляют атипичные латентные формы ВЭБ-инфекции, которые протекают без характерных клинических симптомов, с отсутствием атипичных мононуклеаров в периферической крови.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В связи с вышеизложенным представляем клиническое наблюдение случая ВЭБ-ассоциированной лимфомы Ходжкина у ребенка 4 лет.

Дима Б. поступил в клинику СПбГПМУ с диагнозом «Патологическое образование забрюшинного пространства. EBV-ассоциированное лимфопролиферативное заболевание? Носитель нефростомы слева».

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от первой беременности, которая протекала на фоне угрозы прерывания, хламидиоза, острой респираторной инфекции. Роды на 34–35 неделе. Вес при рождении – 2200 г, длина – 47 см, окружность головы – 31,5 см, окружность груди – 29 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. К груди приложен в первые сутки. Диагноз при рождении «Недоношенность 34–35 недели. Морфофункциональная незрелость».

Рос по возрасту. С 2 месяцев состоял на диспансерном учете у гематолога с диагнозом гипохромная анемия, при ЭхоКГ в 2 месяца выявлен порок сердца (открытое овальное окно), в 8 месяцев выявлена задержка нервно-психического развития, с 1 года наблюдался неврологом с диагнозом «Пирамидная недостаточность, глиозно-кистозные изменения в коре головного мозга». Из перенесенных заболеваний: кандидоз слизистых рта, частые ОРВИ, бронхит, ротавирусная инфекция (гастроэнтерит).

Таким образом, по данным акушерского анамнеза и клиничко-лабораторным данным, у ребенка имеются признаки внутриутробной инфекции, этиологическая верификация и определение стадии инфекционного процесса не проводились.

Настоящее заболевание началось остро 10.08.2016 с повышения температуры тела до 39,0 °С, других жалоб не было. Получал противовирусную и жаропонижающую терапию, без эффекта.

30.08 по данным УЗИ органов брюшной полости и почек выявлено объемное образование забрюшинного пространства. Госпитализирован в Нижневартовскую ОКБ, где при осмотре отмечалось увеличение периферических лимфоузлов до 1 см в диаметре, гепатомегалия до +2 см из-под края реберной дуги. На компьютерной томографии области брюшной полости выявлено множество увеличенных забрюшинных и тазовых лимфоузлов неправильной формы с четкими неровными контурами, без признаков инфильтрации окружающих тканей, неоднородной структуры, склонных к слиянию с формированием конгломератов различных форм и размеров, с неоднородным накоплением контрастного вещества. Гидронефроз слева на фоне внешнего сдавления верхней трети левого мочеточника II степени.

На ранних стадиях лимфома Ходжкина не имеет специфических признаков. В 60–75% случаев процесс начинается с увеличения шейно-надключичных лимфатических узлов, без нарушения самочувствия большого

17.10 выполнена диагностическая лапаротомия. По заключению ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачева: ткань лимфатического узла с тотально стертой структурой, клеточный состав представлен полиморфным инфильтратом с крупными клетками с обильной цитоплазмой, бобовидным ядром и крупным центральным ядрышком. При иммуногистохимическом исследовании обнаружены В-лимфоциты с коэкспрессией EBV и позитивным сигналом EBER. По

результатам исследования выявлены признаки EBV-ассоциированного лимфопролиферативного заболевания, с возможной злокачественной трансформацией в лимфому Ходжкина. Признаков эпителиальной, нейрональной опухоли не выявлено.

20.10 обследован на герпесвирусы: ДНК ВЭБ и вируса герпеса (ВГ) 6-го типа в крови и слюне не обнаружено, вирус простого герпеса (ВПГ) 1+2 типа не определяли. В то же время методом ПЦР в крови выявлена ДНК цитомегаловируса (15 клеток/105 копий). Получил противовирусную терапию (ацикловир), по окончании которой получен отрицательный результат ДНК ЦМВ в крови методом ПЦР.

С 10.11.16 по 28.11.16 переведен для обследования в ФГБУ «РДКБ» в отделение клинической иммунологии и ревматологии. В виду ранней манифестации ВЭБ-ассоциированного лимфопролиферативного заболевания исключен первичный иммунодефицит и х-сцепленный лимфопролиферативный синдром. По заключению консилиума из-за распространенности процесса и риска тяжелых послеоперационных осложнений проведение радикальной операции невозможно. С целью коррекции уродинамики наложена нефростома слева. Принимая во внимание отсутствие злокачественной трансформации образования, от химиотерапии опухоли решено воздержаться. Рекомендовано наблюдение в динамике.

В декабре 2016 г. обследован повторно. Отмечена положительная динамика в виде нормализации температуры тела, уменьшения размеров забрюшинных и тазовых лимфоузлов (по данным КТ-исследования). Однако сохранялись периферическая лимфаденопатия до 1 см в диаметре, гепатомегалия до +2 см из-под края реберной дуги.

С февраля 2017 – ухудшение состояния в виде периодической лихорадки до 38,6 °С, при КТ-исследовании выявлено резкое увеличение конгломератов забрюшинных лимфоузлов со сдавлением мочевого пузыря.

Для проведения дополнительного обследования и решения вопроса об оперативном лечении 27.02.17 госпитализирован в клинику СПбГПМУ. При поступлении: самочувствие удовлетворительное. Постоянный субфебрилитет. Кожные покровы обычной окраски. Зев спокойный. Тоны сердца ясные, ритмичные. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Пальпаторно по средней линии на уровне пупка нечетко определяется плотное, малоподвижное опухолевидное образование без четких контуров, безболезненное. Поясничная область симметричная, безболезненная. Слева имеется функционирующая нефростома, отекает светло-желтая моча без патологических примесей. Стул оформленный.

При УЗИ органов брюшной полости выше мочевого пузыря вплотную к его стенке определяется нодулярное образование 4,32 x 4,39 x 3,42 см неоднородной плотности, умеренно васкуляризированное. Ниже левой почки в забрюшинном пространстве определяется конгломерат из трех узлов сходной структуры общим размером 7,09 x 3,55 см.

По результатам контрольной мультиспиральной компьютерной томографии области живота и малого таза с внутривенным контрастированием (оптирей) получена отрицательная динамика: определяется множество узловых объемных образований, расположенных преимущественно забрюшинно вокруг и вдоль нижней полой вены, аорты, ее ветвей (почечных артерий) и подвздошных сосудов, в воротах печени и селезенки с диффузным увеличением размеров патологических образований на 1–2 мм.

Повторно обследован на герпесвирусы: в крови IgM и IgG к ВЭБ отрицательны, выявлены IgG к ВПГ I+II типа и IgG к ЦМВ, в моче – ДНК ЦМВ методом ПЦР. Отрицательный результат ДНК ЦМВ в крови методом ПЦР позволил исключить реактивацию ЦМВИ. По результатам лабораторных данных на момент обследования у ребенка диагностирована латентная сочетанная герпесвирусная инфекция (ЦМВ + ВПГ I + II типа).

С диагностической целью (лимфопролиферативное заболевание? зрелая нейрогенная опухоль?) проведена ревизия брюшной полости и забрюшинного пространства. При иммуногистохимическом исследовании ткани опухоли выявлена выраженная экспрессия ВЭБ в крупных, местами многоядерных, клетках неправильной формы с обширной цитоплазмой и крупными ядрами неправильной формы, что позволило верифицировать ВЭБ-инфекцию, а патологическое образование как ВЭБ-ассоциированную лимфому Ходжкина. Для дальнейшего лечения переведен в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У большинства больных лимфой Ходжкина имеется повышенное количество антител к ВЭБ. Кроме того, достаточно информативным методом диагностики и контроля является определение уровня ДНК ВЭБ в плазме больных с лимфоидными опухолями [14]. Так, было показано, что уровни ДНК ВЭБ в плазме больных ВЭБ-ассоциированными лимфомами коррелируют с клиническим течением. У больных в состоянии ремиссии ДНК ВЭБ в плазме не выявлялась, а у пациентов с резистентным течением опухоли оставалась на определяемом

уровне [15]. Трудность диагностики в представленном наблюдении заключалась в том, что у ребенка при повторных обследованиях на фоне роста лимфоидного образования отсутствовали классические маркеры ВЭБ-инфекции (ДНК ВЭБ в крови и слизи из зева, специфические IgM и IgG в крови). ВЭБ-инфекция была верифицирована только на основании иммуногистохимического исследования.

У большинства больных лимфой Ходжкина имеется повышенное количество антител к ВЭБ. Кроме того, достаточно информативным методом диагностики и контроля является определение уровня ДНК ВЭБ в плазме больных с лимфоидными опухолями

Лимфома Ходжкина у детей имеет два возрастных пика заболеваемости: 5–7 лет и 13–15 лет, в возрасте младше 5 лет болезнь встречается крайне редко [16]. Особенностью данного случая является развитие заболевания у ребенка младшего возраста на фоне иммунной дисфункции, обусловленной латентным инфицированием (бессимптомным вирусоносительством) ВЭБ в сочетании с персистирующей герпесвирусной инфекцией (ЦМВ + ВПГ1 + 2 типов). От момента инициации опухоли до начала клинических проявлений обычно проходит до 10 лет. Исходя из этого, в нашем наблюдении инфицирование герпесвирусами, наиболее вероятно, произошло внутриутробно, о чем свидетельствует наличие сформировавшихся к моменту рождения структурных пороков (открытое овальное окно, глиозно-кистозные изменения в коре головного мозга). Внутриутробное инфицирование плода создает предпосылки для развития иммунологической толерантности к герпесвирусам с формированием длительной персистенции и возможностью реактивации в постнатальном периоде. В силу иммуносупрессивного действия при длительной репликации ЦМВ и ВПГ способствуют возникновению (усугублению) иммунодефицита у детей, в связи с чем могут выступать в роли кофактора в развитии опухолевых процессов.



ЛИТЕРАТУРА

1. Тимченко В.Н., Чернова Т.М. Инфекционный мононуклеоз: проблемы диагностики и лечения. *TERRA MEDICA nova*, 2006, 1: 62-65.
2. Tanner J, Weis J, Fearon D et al. Epstein-Barr virus gp350/220 binding to the B lymphocyte CD3d receptor mediates adsorption, capping, and endocytosis. *Cell*, 1987, 50(2): 203-13.
3. Connolly SA, Jackson JO, Jardetzky TS et al. Fusing structure and function: a structural view of the herpesvirus entry machinery. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2011, 9(5): 369-81.
4. Sakai Y, Ohga S, Tonegawa Y. Interferon-alpha therapy for chronic active Epstein-Barr virus infection. *Leuk. Res.*, 1997, 21(10): 941-50.
5. Prang NS, Hornef MW, Jaeger M et al. Lytic replication of Epstein-Barr virus in the peripheral blood: analysis of viral gene expression in B lymphocytes during infectious mononucleosis and in the normal carrier state. *Blood*, 1997, 49: 897-902.
6. Brander C, Walker BD. Modulation of host immune responses by clinically relevant human DNA and RNA viruses. *Current Opinion in Microbiology*, 2000, 3: 379-386.
7. Babcock GJ, Decker LL, Volk M et al. EBV persistence in memory B cells in vivo. *Immunity*, 1998, 9(3): 395-404.
8. Иванова В.В., Железничкова Г.Ф., Аксенов О.А., Насыров Р.А. и др. Инфекционный мононуклеоз: клиника, патогенез, новое в диагностике и терапии. *Инфекционные болезни*, 2004, 4: 5-12.
9. Гурцевич В.Э. Роль вируса Эпштейна – Барр в онкогематологических заболеваниях человека. *Клиническая онкогематология*, 2010, 3: 222-234.
10. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Fourth Edition). IARC, 2008: 439 p.
11. Лимфома Ходжкина – причины, механизмы развития. http://meduniver.com/Medical/gematologia/limfoma_xodgkina.html.
12. Лимфома Ходжкина. <https://vlnamed.com/limfoma-hodzhkina/>
13. Ильин Н.В., Николаева Е.Н. Онкология. Лимфома. <https://radiomed.ru/publications/onkologiya-limfoma-0>.
14. Гурцевич В.Э. Вирус Эпштейна – Барр и классическая лимфома Ходжкина. *Клиническая онкогематология*. 2016, 9(2): 101-14.
15. Au WY, Pang A, Choy C et al. Quantification of circulating Epstein-Barr virus (EBV) DNA in the diagnosis and monitoring of natural killer cell and EBV-positive lymphomas in immunocompetent patients. *Blood*, 2004, 104(1): 243-9.
16. Журавель Е.А. Лимфома Ходжкина (лимфогранулематоз) у детей. <http://www.medical.ru/diseases/cancrology/1334-limfoma-khodzhkina-limfogranulematoz>.

М.И. ПЫКОВ¹, д.м.н., профессор, Е.А. ФИЛИПОВА^{1,2}, к.м.н., В.Э. РЫЧКОВА¹, А.В. ДЕГТЯРЕВА^{1,3}, д.м.н., профессор, А.А. ПУЧКОВА², к.м.н.

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва

² Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздрава России, Москва

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ ПОЧЕК

У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ АЛАЖИЛЛЯ

В статье приведены результаты наблюдений за детьми первого года жизни с синдромом Алажилля и признаками неонатального холестаза. Определены диагностические признаки ультразвуковых изменений почек у детей с синдромом Алажилля и их связь с биохимическими показателями сыворотки крови. Авторы поделились новой методикой ультразвукового исследования почек по общепринятой методике дополнительно с использованием линейного датчика высокой частоты, что способствует ранней диагностике заболевания.

Ключевые слова: синдром Алажилля, ультразвуковая диагностика, почки, синдром холестаза.

M.I. PYKOV, MD, Prof., E.A. FILIPPOVA, PhD in medicine, V.E. RYCHKOVA, A.V. DEGTYAREVA, MD, Prof., A.A. PUCHKOVA, PhD in medicine

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, MoH RF, Moscow

² Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov, MoH RF, Moscow

³ First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, MoH RF

ULTRASONIC POSSIBILITIES OF DIAGNOSING CHANGES IN KIDNEYS OF CHILDREN WITH ALAGILLE SYNDROME.

The article shares the results of a follow-up of children with Alagille syndrome in the first year of life and signs of neonatal cholestasis. Diagnostic criteria of ultrasonic kidney changes in children with Alagille syndrome and their relationship with biochemical parameters of blood serum are defined. The authors tell about a new method of ultrasound kidney examination using conventional technique involving a linear high-frequency transducer, which contributes to early diagnosis of the disease.

Keywords: Alagille syndrome, sonographic diagnostics, renal disease, kidney, cholestasis syndrome.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Алажилля (англ. Alagille syndrome) (CA) – это генетическое мультисистемное заболевание, включающее в себя холестатическое поражение печени, аномалии сердечно-сосудистой системы, скелета, глаз и характерный лицевой дисморфизм. Распространенность заболевания составляет 1:30000–1:50000 живорожденных новорожденных. Диагностика основывается на наличии не менее трех основных признаков – хронический холестаз, патология органов сердечно-сосудистой системы, аномалии позвоночника, глаз и особенности строения лицевого отдела черепа, а также данных морфологического исследования биоптата печени. Дополнительными критериями считаются изменения почек (40–70%), сосудистые аномалии (10–15%), задержка физического, умственного и моторного развития.

Среди аномалий и заболеваний почек, характерных для CA, встречаются: единственная почка, дистопия почек, удвоение мочевыделительной системы, гипоплазия, односторонний и двусторонний поликистоз почек и дисплазия с кистами и без, почечный тубулярный ацидоз, гломерулонефрит с транзиторным канальцевым ацидозом, неонатальная почечная недостаточность, летальный ювенильный нефронофтиз, липидоз почек, тубулоинтерстициальные нефропатии и почечная недостаточность, в том числе терминальная, чаще формирующаяся во взрослом возрасте, а также сосудистые поражения почек (двусто-

ронный стеноз почечных артерий), приводящие к системной гипертензии [1–20].

При морфологическом исследовании изменения почечной ткани у пациентов с CA, по данным многочисленных авторов, представлены мезангиолипидозом, проявляющимся увеличением клубочков, мезангиального матрикса и наличием клеток, содержащих капельки липидов. Отмечено, что изменения клубочков начинаются с раннего возраста, а именно у детей младше 3 лет, у которых гломерулярные поражения с мезангиолипидозом наблюдались в возрасте 3, 6, 8 и 14 месяцев. Также некоторые авторы обращают внимание на морфологические изменения в почках при CA и увеличение содержания холестерина и триглицеридов в сыворотке крови вследствие дефицита активности лецитин-холестерин-ацилтрансферазы и понижения уровня липопротеидов высокой плотности [5–24].

Стоит отметить, что схожие морфологические почечные изменения с нарушением липидного обмена наблюдаются и при ряде других системных заболеваний и синдромах. Среди них наследственные болезни накопления (гликогеноз Ia типа, амилоидоз), при которых отмечаются отложения в клетках печени и почек, а именно в стенках сосудов, капиллярных петлях, мезангии клубочков, базальных мембранах канальцев и в строме не только липидов, но и гликогена или амилоида. Нефротический синдром, обусловленный такими болезнями, как липоидный нефроз или болезнь минимальных изменений (БМИ), мембраноз-

ная гломерулопатия, фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), мембрано-пролиферативный (мезангиокапиллярный) гломерулонефрит, а также другими пролиферативными гломерулонефритами, протекает самостоятельно или сопровождается другими врожденными заболеваниями [5]. Липоидный нефроз характерен минимальными изменениями гломерулярного фильтра и выражается потерей подоцитами их малых отростков («болезнь малых отростков подоцитов») и содержанием в эпителии гиалиновых капель, вакуолей и жиров. Нефротический синдром в первую очередь характеризуется массивной протеинурией, которая не отмечается у больных с СА. Данные патологии почек имеют вторичный характер и длительный период формирования, что не является диагностически значимым в дифференциальной диагностике в раннем возрасте.

Структура встречаемой патологии мочевыделительной системы определяется широкой вариабельностью врожденных и приобретенных изменений. Частота выявления ультразвуковых изменений широко варьирует и, по мнению большинства авторов, не является обязательным критерием диагностики СА [1–20].

Цель: определение диагностических признаков ультразвуковых изменений почек у детей с синдромом Алажилля и их связь с биохимическими показателями сыворотки крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 50 детей с синдромом Алажилля и 78 детей с признаками неонатально-го холестаза в возрасте от 1 до 12 месяцев жизни.

Все дети с СА, в зависимости от использования методики ультразвукового исследования, были разделены на 2 группы. Первую группу составили 26 детей, ультразвуковая оценка почек которым проводилась по общепринятой методике конвексным датчиком и дополнительно линейным датчиком с частотой 10–14 МГц. Вторая группа состояла из 24 детей, у которых ультразвуковое исследование (УЗИ) проводилось только с применением конвексного датчика частотой 3,5–5,0 МГц. Использовались аппараты экспертного класса GE Voluson E8 и Toshiba Aplio XG.

Оценивались топография органа, форма, размеры, контуры, структуры почек, эхогенность коркового слоя, степень выраженности кортико-медуллярной дифференцировки, форма и количество пирамидок в срезе, а также наличие мелких включений в пирамидках и корковом веществе; в режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК) – сосудистое дерево, наличие подкапсульного кровотока в мелких сосудах почек; при импульсно-волновой доплерографии – скорость кровотока и показатели периферического сопротивления на всех уровнях почечных артерий.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На 1 месяце жизни у детей первой группы ультразвуковые изменения были выявлены в 11,5%. У 3 детей отмечалось повышение эхогенности коркового слоя и нарушение кортико-медуллярной дифференцировки за

счет уменьшения количества пирамидок до 4 и менее. У 2 детей отмечалась необычная вытянутая форма пирамидок, и у 1 ребенка регистрировались единичные мелкие кисты в корковом веществе и пирамидках размерами до 1,5–2 мм. У детей второй группы эхографические изменения в виде повышения эхогенности коркового слоя паренхимы и нарушение кортико-медуллярной дифференцировки за счет снижения количества пирамидок определялись лишь у 1 ребенка.

При морфологическом исследовании изменения почечной ткани у пациентов с СА, по данным многочисленных авторов, представлены мезангиолипидозом, проявляющимся увеличением клубочков, мезангиального матрикса и наличием клеток, содержащих капельки липидов

К 2 месяцам жизни у детей первой группы повышение эхогенности коркового слоя паренхимы почек определялось у 5 детей (19,2%). У 4 детей было снижено количество пирамидок, и они имели необычную вытянутую форму. Мелкие кисты регистрировались уже у двоих детей. Во второй группе только у 2 детей определялось повышение эхогенности коркового слоя паренхимы почек и нарушение кортико-медуллярной дифференцировки.

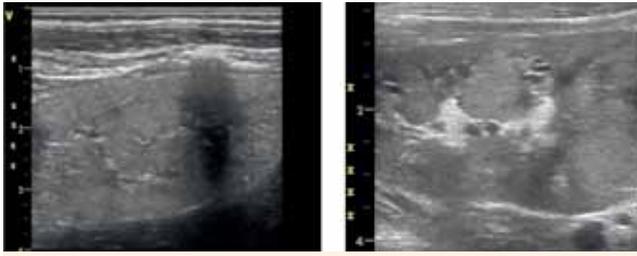
К 3 месяцам в первой группе аналогичные изменения паренхимы почек определялись уже у 11 детей (42,3%). Во второй группе паренхиматозные изменения почек были выявлены у 9 детей. При этом у одного ребенка впервые были определены кистозные включения и отмечалось повышение индекса резистентности (ИР) более 0,8 (рис. 1, 2). В целом наличие патологических изменений в почках во второй группе выявлено только у 20% детей. Данные показатели у детей первых двух месяцев были достоверно ниже, чем у больных в 3 месяца жизни ($p < 0,05$) (рис. 1).

В возрасте 6 месяцев у детей первой группы повышение эхогенности коркового слоя паренхимы почек отмечалось уже у 20 (76%) человек. Изменение паренхимы регистрировалось у 18 из этих детей, кистозные (до 2 мм) и гиперэхогенные включения в пирамидках определялись в половине наблюдений. У одного ребенка были

Рисунок 1. Динамика частоты снижения дифференцировки почечной ткани при использовании различных датчиков в первые 3 месяца жизни



Рисунок 2. Ребенок 5 месяцев. Синдром Алажилля



Высокочастотное сканирование. Паренхима почек высокой эхогенности, отсутствует нормальная дифференцировка паренхимы, видны в большом количестве мелкие кисты в области пирамидок

выявлены множественные мелкие кисты в корковом веществе размерами до 3 мм. При исследовании почечного кровотока у 10 детей (38,5%) появилась мозаичность показателей на различных уровнях артерии, повышение индекса резистентности (ИР) более 0,80.

У детей второй группы аналогичные изменения выявлялись значительно реже – изменение паренхимы у 10 детей, кистозные включения размерами 3 мм были выявлены у 3 детей, изменение гемодинамических показателей – только у 4 детей (рис. 2).

В возрасте 12 месяцев у детей первой группы изменение почечной паренхимы отмечалось у 24 детей (92,3%). У 16 детей (61,5%) имелись кистозные изменения в пирамидках и корковом веществе в виде мелких анэхогенных и гиперэхогенных включений размерами до 1,5–3 мм. У 15 детей (57%) регистрировалось повышение ИР более 0,80. Стоит отметить что более агрессивный рост количества и размеров имели кисты, локализующиеся в пирамидках почек (87%), тогда как в паренхиме они определялись лишь в 13% случаях. У детей второй группы повышение эхогенности паренхимы почек, нарушение кортико-медуллярной дифференцировки, кистозные изменения, повышение ИР реже (рис. 3, 4).

Дополнительно у всех детей были проанализированы биохимические показатели холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови, которые оказались повышенными у 88% (44/50) и у 86% (43/50) обследованных.

Нормальный интервал холестерина в сыворотке крови был принят согласно возрастной норме 1,8–4,5 ммоль/л, триглицеридов – 0,34–1,24 ммоль/л. Гиперхолестеринемия была зафиксирована при значениях от 4,9 до 12,3 ммоль/л, гипертриглицеридемия – от 1,74 до 3,2 ммоль/л.

Для определения диагностической значимости выявленных ультразвуковых признаков была проведена статистическая обработка результатов стандартными методами, в ходе которой была выявлена высокая специфичность ультразвуковых и лабораторных изменений (табл. 1).

Рисунок 3. Динамика частоты снижения дифференцировки почечной ткани при использовании различными датчиками



Рисунок 4. Динамика частоты кистозных изменений почек при исследовании различными датчиками

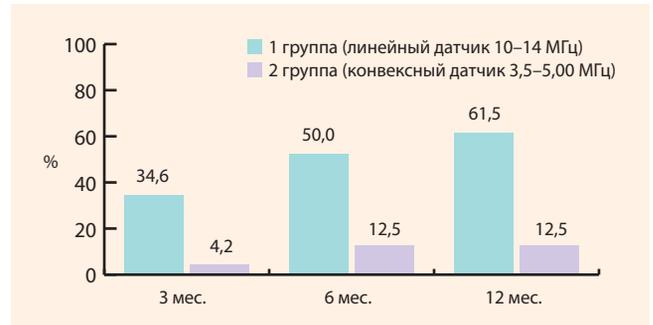


Таблица 1. Диагностические показатели отдельных признаков у детей с СА

Показатели	Повышение эхогенности паренхимы почек	Нарушение кортико-медуллярной дифференцировки	Уменьшение количества количества пирамидок в срезе	Кистозные изменения	ИР	Гиперхолестеринемия ХС>N	Гипертриглицеридемия ТГ>N
TN	76	77	77	76	76	73	75
FN	2	1	1	2	2	5	3
Sp	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
TP	35	32	32	19	19	44	43
FP	15	18	18	31	31	6	7
Se	0,7	0,64	0,64	0,38	0,38	0,88	0,86

Примечание: TN – истинно отрицательные, FN – ложноотрицательные, Sp – специфичность, TP – истинно положительные, FP – ложноположительные, Se – чувствительность.

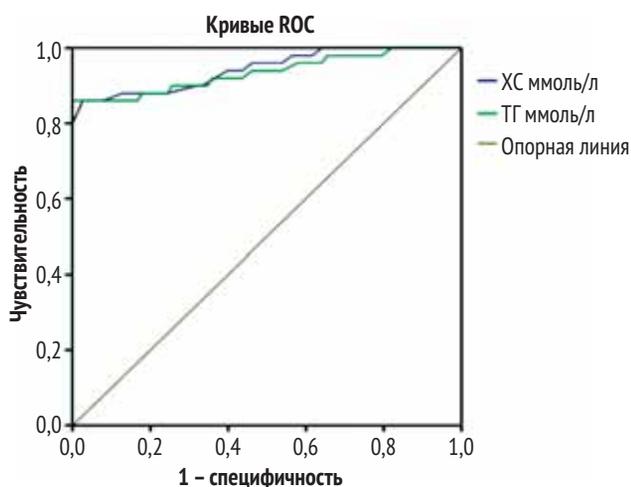
Таблица 2. Уровни ХС и ТГ и оценка значимости

	n	Median	Minimum	Maximum	n	Median	Minimum	Maximum	p-value
	0				1				
ТГ ммоль/л 0,34–1,24	78	0,94	0,39	1,34	50	2,17	0,71	3,2	0,00001
ХС ммоль/л 1,8–4,5	78	3,5	1,9	4,9	50	7	3	12,3	0,00001

Примечание: группа 0 – 78 детей с исключенным диагнозом СА, группа 1 – 50 детей с подтвержденным СА.

Таблица 3. Результаты оценки диагностической ценности методом ROC-анализа

Тестовые переменные	Площадь	Стандартная ошибка	Асимптотическая Z _{ни,в}	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
ХС ммоль/л	0,944	0,022	0,000	0,901	0,988
ТГ ммоль/л	0,935	0,026	0,000	0,884	0,986



Отмечена высокая диагностическая значимость выявленных высоких показателей холестерина и триглицеридов в сыворотке крови у детей с диагностированным СА (табл. 2).

Медиана уровня **холестерина** в сыворотке крови 3,5 ммоль/л для группы обследованных с исключенным диагнозом синдрома Алажилля статистически значимо ($p = 0,00001$) ниже медианы **гиперхолестеринемии** 7 ммоль/л для группы с подтвержденным диагнозом СА. Медиана уровня **триглицеридов** в сыворотке крови 0,94 статистически значимо ($p = 0,00001$) ниже медианы уровня **гипертриглицеридемии** 2,17 ммоль/л для группы с подтвержденным диагнозом СА. Учитывая значительную разницу по группам была проведена диагностическая полезность показателей уровня холестерина и триглицеридов. Оценка диагностической ценности произведена методом ROC-анализа (табл. 3).

Учитывая полученные данные, мы отметили, что наиболее часто встречаемый ультразвуковой признак – повышение эхогенности почечной паренхимы (ПЭПП) имеет

высокую корреляционную связь с высокими показателями холестерина и триглицеридов в сыворотке крови (табл. 4). На основании расчета критерия Хи-квадрат Пирсона было выявлено достоверное изменение ультразвукового признака на фоне гиперхолестеринемии ($P = 0,037$).

Наличие повышения эхогенности почечной паренхимы в группе с диагностированным СА отмечалось в 35 случаях, из них в 33 (93%) была отмечена гиперхолестеринемия. У больных с исключенным диагнозом СА в 76 случаях отсутствовали изменения почек, из них в 72 случаях (94%) показатели холестерина были в пределах нормы. Для триглицеридов результаты были аналогичны.

Таблица 4. Оценка связи частоты встречаемости эпизодов гиперхолестеринемии и повышение эхогенности паренхимы почек (ПЭПП)

Группа			ХС	
			N (0) (1,8–4,5 ммоль/л)	>N (1) (4,9–12,3 ммоль/л)
0	ПЭПП	0	Количество 72	4
		% в ПЭПП	94,7%	5,3%
	1	Количество	1	1
		% в ПЭПП	50,0%	50,0%
Всего		Количество	73	5
		% в ПЭПП	93,6%	6,4%
1	ПЭПП	0	Количество 4	11
		% в ПЭПП	26,7%	73,3%
	1	Количество	2	33
		% в ПЭПП	5,7%	94,3%
Всего		Количество	6	44
		% в ПЭПП	12,0%	88,0%
Всего	ПЭПП	0	Количество 76	15
		% в ПЭПП	83,5%	16,5%
	1	Количество	3	34
		% в ПЭПП	8,1%	91,9%
Всего		Количество	79	49
		% в ПЭПП	61,7%	38,3%

ОБСУЖДЕНИЕ

На основании полученных данных наиболее частым признаком поражения почечной паренхимы при СА уже в первые 3 месяца жизни является повышение эхогенности коркового слоя паренхимы почек, снижение дифференцировки почечной ткани на корковое и мозговое вещество за счет уменьшения количества пирамидок в срезе до 4 или вплоть до полного их отсутствия, особенности строения пирамидок в виде вытянутой формы, кистозные изменения в пирамидках различных размеров, нарушение почечной гемодинамики в виде повышения индексов резистентности более 0,8.

В исследованиях авторов, основанных на морфологической диагностике, было показано, что степень повреждения, в основе которой лежит мезангиолипидоз (увеличение клубочков и мезангиального матрикса с наличием клеток, содержащих капельки липидов), зависит от возраста

По данным динамического наблюдения, более агрессивный рост количества и размеров имели кисты, локализующиеся в пирамидках почек (87%). При оценке характера кровотока показатели периферического сопротивления на различных уровнях почечных артерий могли определяться в одном сегменте и иметь мозаичный характер (ИР варьировал от 0,54 до 0,89). Частота выявления основных ультразвуковых признаков зависела от возраста пациента и прогрессировала в динамике в первые три месяца жизни. Полная эхографическая картина почечной дисплазии, по данным наших наблюдений, формировалась к 12 месяцам жизни.

Согласно различным литературным данным, у 23–74% пациентов с синдромом Алажилля выявлялась разнообразная грубая патология почек. Ряд авторов выделили ультразвуковые признаки почечной дисплазии в виде повышения эхогенности паренхимы почек с односторонней или двусторонней дезорганизацией паренхимы с или без кистозных включений у 59% (73/187) обследованных больных с синдромом Алажилля в возрасте старше 2 лет. Остальную патологию почек составили: почечный тубулярный ацидоз (9,5%), пузырно-мочеточниковый рефлюкс (8,2%), обструкция мочевых путей (8,2%), острая и хроническая почечная недостаточность (8,1%), липидоз почек (2,7%), фокальный сегментарный гломерулосклероз (2,7%), двусторонний стеноз почечных артерий (2,7%) и др. [18–22].

В литературе не найдены данные о более детальном ультразвуковом исследовании почек у детей в возрастном аспекте. Однако в исследованиях авторов, основанных на морфологической диагностике, было показано, что степень повреждения, в основе которой лежит мезангиолипидоз (увеличение клубочков и мезангиального матрикса с наличием клеток, содержащих капельки липидов), зависит от возраста. Было отмечено, что подобные гломеру-

лярные поражения идентифицировались у детей младше 3 лет, а именно в возрасте 3, 6, 8 и 14 месяцев [6, 7].

Мы предполагаем, что данные морфологические изменения определяют ультразвуковую симптоматику повреждения почечной ткани, ее дисплазии (повышением эхогенности коркового слоя, снижением дифференцировки почечной ткани на корковое и мозговое вещество с или без кистозного компонента). Наши результаты не противоречат литературным данным и доказывают важность выявленных ультразвуковых изменений почек в ранней диагностике СА.

В своих исследованиях мы разработали методику ультразвукового исследования почек у детей с СА, при которой эхографическое исследование органов мочевыделительной системы первично проводится частотой 3,5–5,0 МГц для исключения грубых пороков развития почек (аномалии количества и формы, дистопия, удвоение мочевыделительной системы, гипоплазия, односторонний и двусторонний поликистоз). На втором этапе более детально оценивается паренхима почек высокочастотным датчиком (10–14 МГц). При сравнении ультразвуковых исследований проведенными датчиками различной частоты нами доказано достоверно значимое выявление изменений паренхимы при высокочастотном сканировании.

Таким образом, при комплексном исследовании почек с использованием датчиков различной частоты возможность выявления патологических изменений становится существенно выше. Они заметны уже в возрасте 3 месяцев и в полном объеме проявляются к 1 году.

При анализе биохимических показателей сыворотки крови в результате нашего исследования отмечены высокоспецифичные изменения: гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия. Статистически определена прямая зависимость между выраженностью ультразвуковых признаков изменений почек и этими биохимическими показателями. Учитывая полученные данные, мы отмечаем, что наиболее часто встречаемый ультразвуковой признак (повышение эхогенности почечной паренхимы) имеет высокую корреляционную связь с высокими показателями холестерина и триглицеридов в сыворотке крови ($P = 0,037$). Мы полагаем, что обусловленная

Ряд авторов выделили ультразвуковые признаки почечной дисплазии в виде повышения эхогенности паренхимы почек с односторонней или двусторонней дезорганизацией паренхимы с или без кистозных включений у 59% (73/187) обследованных больных с синдромом Алажилля в возрасте старше 2 лет

хроническим холестазом гиперхолестеринемия и триглицеридемия как признак нарушения липидного обмена в сочетании с генетически детерминированной ангиодисплазией и поражением, недоразвитием и деформацией клубочков, проксимальных канальцев почечной ткани, с отложением липидов в клетках почеч-

ной ткани могут проявляться патогномичными ультразвуковыми признаками почечной ткани: повышением эхогенности коркового слоя, снижением дифференцировки почечной ткани на корковое и мозговое вещество с или без кистозного компонента. Наши результаты не противоречат литературным данным и доказывают диагностическую важность выявленных ультразвуковых изменений почек у детей с СА.

ВЫВОДЫ

Таким образом, разработанное нами ультразвуковое исследование почек по общепринятой методике дополнительно с использованием линейного датчика высокой частоты позволяет выявить диагностически значимые изменения в почках у большинства детей (80%) с синдромом Алажилля. Наиболее характерными ультразвуковыми изменениями является повышение эхогенности коркового слоя паренхимы почек, снижение дифференцировки почечной ткани на корковое и мозговое вещество за счет уменьшения количества пирамидок в срезе до 4 и менее, особенности строения пирамидок в виде вытянутой

формы и различные кистозные изменения в пирамидках и паренхиме. Полученные нами результаты свидетельствуют о высокой частоте выявления эхографических изменений структуры почечной ткани и позволяют их рассматривать в качестве основных диагностических признаков у детей с синдромом Алажилля уже с 3 месяцев жизни.

Наиболее часто встречаемый ультразвуковой признак (повышение эхогенности почечной паренхимы) имеет высокую корреляционную связь с высокими показателями холестерина и триглицеридов в сыворотке крови ($p = 0,037$)

Учитывая высокую специфичность выявленных ультразвуковых и лабораторных признаков, а также их значимую связь, мы рекомендуем использовать данные результаты для ранней диагностики синдрома Алажилля наряду с другими главными диагностическими критериями. Это имеет большое значение в ранней дифференциальной диагностике и своевременном выборе тактики консервативного лечения у больных с синдромом Алажилля.



ЛИТЕРАТУРА

1. Алажилля А., Одьер М. Заболевания печени и желчных путей у детей. Пер. с фр. М.: Медицина, 1982, 480 с.
2. Дегтярева А.В. Дифференциальная диагностика и принципы этиопатогенетического лечения заболеваний печени и желчных путей у новорожденных и детей раннего возраста. Автореф. дис. докт. мед. наук. М. 2008. 237 с.
3. Детская гепатология. Под ред. Б.С. Каганова. М.: Издательство «Династия», 2009. 576 с.
4. Детская ультразвуковая диагностика. Учебник. Т. 1. Гастроэнтерология. Под ред. М.И. Пыкова. М.: ВИДАР, 2014. 256 с.
5. Неверов Н.И. Роль липидов в прогрессировании нефропатий. Автореф. дис. докт. мед. наук. М. 1994. 42 с.
6. Chung-Park M, Petrelli M, Tavill AS, Hall PW 3rd, Henoch MS, Dahms BB. Renal lipidosis associated with arteriohepatic dysplasia (Alagille's syndrome). *Clin Nephrol*, 1982, 18(6): 314-20.
7. Habib R, Dommergues JP, Gubler MC, Hadchouel M, Gautier M, Odievre M, Alagille D. Glomerular mesangiolipidosis in Alagille syndrome (arteriohepatic dysplasia). *Pediatr Nephrol*, 1987, 1(3): 455-64.
8. Gottrand F, Clavey V, Fruchart JC, Farriaux JP. Lipoprotein pattern and plasma lecithin cholesterol acyl transferase activity in children with Alagille syndrome. *Atherosclerosis*, 1995-06, 115(2): 233-41.
9. Berrocal T, Gamo E, Navalón J, Prieto C, Al-Assir I, Cortés P, Pastor I, Hierro L. Syndrome of Alagille: radiological and sonographic findings. A review of 37 cases. *Eur Radiol*, 1997, 7(1): 115-8
10. Bérard E, Sartes J, Triolo V, Gagnadoux MF, Wernert F, Hadchouel M, Niaudet P. Renovascular hypertension and vascular anomalies in Alagille syndrome. *Pediatr Nephrol*, 1998 Feb, 12(2): 121-4.
11. Emerick KM, Rand EB, Goldmuntz E, et al. Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis. *Hepatology*, 1999, 29(3): 822-829.
12. McDaniel R1, Warthen DM, Sanchez-Lara PA, Pai A, Krantz ID, Piccoli DA, Spinner NB. NOTCH2 mutations cause Alagille syndrome, a heterogeneous disorder of the notch signaling pathway. *Am J Hum Genet*, 2006 Jul, 79(1): 169-73.
13. Benoit G, Sartelet H, Levy E, Boule ME, Alvarez F, Abed L, Merouani A. Mesangiolipidosis in Alagille syndrome-relationship with apolipoprotein A-I. *Nephrol Dial Transplant*, 2007 Jul, 22(7): 2072-5.
14. Subramaniam P, Knisely A, Portmann B, Qureshi SA, Aclimandos WA, Karani JB, Baker AJ. Diagnosis of Alagille syndrome-25 years of experience at King's College Hospital. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2011 Jan, 52(1): 84-9.
15. Turnpenny PD and Ellard S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *European Journal of Human Genetics*, 2012 Mar, 20(3): 251-7.
16. Kamath BM, Bauer RC, Loomes KM, et al. NOTCH2 mutations in Alagille syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 2012, 49(2): 138-144.
17. Lin HC, Le Hoang P, Hutchinson A, Chao G, Gerfen J, Loomes KM, Krantz I, Kamath BM, Spinner NB. Alagille syndrome in a Vietnamese cohort: mutation analysis and assessment of facial features. *Am J Med Genet A*, 2012, 158A(5): 1005-13.
18. Kamath BM1, Podkameni G, Hutchinson AL, Leonard LD, Gerfen J, Krantz ID, Piccoli DA, Spinner NB, Loomes KM, Meyers K. Renal anomalies in Alagille syndrome: a disease-defining feature. *Am J Med Genet A*, 2012, 158 A(1): 85-9.
19. Salem JE, Bruguier E, Iserin L, Guiochon-Mantel A, Plouin PF. Hypertension and aorticorenal disease in Alagille syndrome. *J Hypertens*, 2012, 30: 1300-1306.
20. Kamath BM, Spinner NB, Rosenblum ND. Renal involvement and the role of Notch signalling in Alagille syndrome. *Nat Rev Nephrol*, 2013 Jul, 9(7): 409-18.
21. Spinner NB, Leonard LD, Krantz ID. Alagille syndrome. Gene Reviews website. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1273/. Updated February 28, 2013. Accessed July 16, 2014.
22. Jurkiewicz D, Gliwicz D, Ciara E, Gerfen J, Pelc M, Piekutowska-Abramczuk D, Kugauo M, Chrzanowska K, Spinner NB, Krajewska-Walasek M. Spectrum of JAG1 gene mutations in Polish patients with Alagille syndrome. *J Appl Genet*, 2014 Aug, 55(3): 329-36.
23. Li L, Dong J, Wang X, Guo H, Wang H, Zhao J, Qiu Y, Abuduxikuer K, Wang J. JAG1 Mutation Spectrum and Origin in Chinese Children with Clinical Features of Alagille Syndrome. *PLoS One*, 2015 Jun 15, 10(6).
24. Hannoush ZC, Puerta H, Bauer MS, Goldberg RB. New JAG1 mutation causing Alagille Syndrome presenting with severe hypercholesterolemia: Case report with emphasis on genetics and lipid abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016 Dec 14: jc20163171.

М.К. БЕХТЕРЕВА^{1,2}, к.м.н., В.В. ИВАНОВА^{1,2}, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, М.Я. ИОФФЕ^{1,2}, к.м.н.

¹ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России

ЧТО МЫ УПУСКАЕМ В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ?

В статье представлены данные по распространенности острых инфекционных заболеваний среди детей, акцентировано внимание на часто необоснованный выбор тактики лечения с использованием антибактериальных, противовирусных или антигистаминных препаратов, что ведет к укреплению тенденции полипрагмазии. Авторы подробно представили проблему развития синдрома дегидратации у детей при различных патологических состояниях, причины возникновения данного состояния и пути коррекции дефицита жидкости с помощью оральной регидратации.

Ключевые слова: дети, острые инфекционные заболевания, дегидратация, оральная регидратация.

М.К. BEKHTEREVA^{1,2}, PhD in medicine; V.V. IVANOVA^{1,2}, MD, Prof, Corresponding Member of RAS, M.Y. IOFFE^{1,2}, PhD in medicine

¹ Children Scientific and Clinical Center of Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency, Saint-Petersburg

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia

WHAT DO WE UNDERESTIMATE IN THERAPY OF CHILDREN?

The article provides data on frequency of acute infectious diseases among children, the attention is focused on the frequently ungrounded choice of the therapeutic tactics with use of antibacterial, antiviral or antihistamine drugs, which leads to intensification of the polypragmasy trend. Authors described in detail the issue of dehydration syndrome development in children in various pathologic states, reasons of occurrence of this state and ways to correct liquid deficiency with the help of the oral rehydration.

Keywords: children, acute infectious diseases, dehydration, oral rehydration.

Знание (медицинское) как цель – это наука.

Знание (медицинское) как средство – это искусство.

К.А. Тимирязев

Многие тысячелетия медицина был искусством врачевания, когда врач пользовал больного с использованием диетической коррекции и введения различных жидкостей, а к началу XXI в. и пациенты, и врачи ищут «волшебную таблетку», которая должна облегчить состояние, купировать симптомы болезни, а главное, «восстановить иммунитет» в кратчайшие сроки. Таким образом, на смену искусству врачевания пришло хорошее знание справочников по лекарственным препаратам и полипрагмазия, а все остальные методы лечения, включая режим, диету, лечебную физкультуру, массаж и кинезотерапию, долгое время являлись малопопулярными. В последние годы пришло понимание, что адекватное лечение должно быть основано на правильном питании, употреблении жидкости и сопровождаться достаточной физической активностью, а самое главное, не вредить пациенту.

В связи с мерами по оптимизации системы здравоохранения роль специалиста первичного звена здравоохранения постоянно возрастает, при этом более 90% случаев обращения за медицинской помощью в педиатрии связаны с острыми заболеваниями, обычно инфекционной этиологии, при этом в повседневной практике процветает необоснованное назначение антимикробных и противовирусных препаратов, антигистаминных средств при острых респираторных инфекциях (ОРИ), экзантемах и инфекционных диареях.

В 2015 г. в РФ, наряду со снижением заболеваемости по отдельным нозологиям, отмечался рост заболеваемости кампилобактериозом – на 30,3%, ротавирусной и норвирусной инфекциями – на 14% и на 26,4% соответственно,

коклюшем – на 36,8%, лихорадкой Западного Нила – на 50,0%, Крымской геморрагической лихорадкой – на 66,7%, лихорадкой Денге – на 28,6%, ВИЧ-инфекцией – на 9,8%, пневмококковыми пневмониями – на 7,7%, гриппом – в 3,8 раза, ОРВИ – на 5,1%. По ориентировочным расчетам экспертов, экономический ущерб для страны только от 35 наиболее актуальных нозологических форм инфекционных болезней превысил 549 млрд руб. [1].

В 2015 г. ОРИ переболело 20,49% населения страны, было зарегистрировано более 29,9 млн случаев, показатель заболеваемости составил 20 496,59 на 100 тыс. населения – это самые частые инфекционные заболевания человека. В возрастной структуре заболеваемости продолжали превалировать дети до 17 лет, в 2015 г. их доля составила 73,1%. Заболеваемость детского населения (по отдельным возрастным группам) была в 4–5,7 раза выше показателя для населения в целом. Дети с рождения до 5 лет переносят в среднем 6–8 эпизодов ОРИ в год. Заболеваемость детей наиболее высока в период с сентября по апрель и составляет (регистрируемая) 87–91 тыс. на 100 тыс. населения, в детских дошкольных учреждениях (ДДУ) особенно высока заболеваемость на 1–2-м году посещения – на 10–15% выше, чем у неорганизованных детей, но в школе последние болеют чаще [1]. Острые фарингиты у детей являются причиной 6% всех обращений к педиатру; тонзиллиты и фарингиты на фоне ОРИ развиваются у 21,6% школьников. Острый ларинготрахеит (с развитием стеноза гортани) – наиболее частая причина острой обструкции верхних дыхательных путей у детей в возрасте от 6 месяцев до 6 лет. Из ежегодно регистрируемого числа острых респираторных заболеваний у детей острый стенозирующий ларинготрахеит встречается в 7,5–8,0% случаев [2, 3].

У детей ОРИ часто приводят к развитию острых средних отитов (ОСО), риносинуситов. По данным Health

Maintenance Organization (НМО), у 48% детей отмечаются однократные эпизоды острого перфоративного или неперфоративного среднего отита в первые 6 месяцев жизни или более 2 эпизодов за 12 месяцев жизни, до 95% детей переносят хотя бы один эпизод острого среднего отита за первые 7 лет жизни [4, 5].

В США регистрируется 31 млн случаев риносинусита в год, а в России – свыше 10 млн случаев в год. Острый риносинусит наиболее часто имеет вирусную этиологию, вторичная бактериальная инфекция придаточных пазух носа после перенесенной ОРВИ развивается у 0,5–2% взрослых и у 5% детей. Острый риносинусит только в 2–10% случаев имеет бактериальную этиологию, а в 90–98% случаев вызывается вирусами. Пациенты с вирусными риносинуситами должны получать только патогенетическую и посиндромную терапию [6, 7].

Заболевания органов дыхательной системы занимают четвертое место (15%) среди всех причин смерти в странах Европейского союза. Заболеваемость острым бронхитом в РФ составляет 75–250 случаев на 1000 детей в год, наиболее часто острый бронхит встречается в возрастной категории 1–3 года. Острый бронхит в большинстве случаев является проявлением респираторной инфекции, наиболее часто его вызывают вирусы парагриппа и рино-, респираторно-синцитиальные вирусы, также значимы корона-, метапневмо- и бокавирусы. Около 10% бронхитов у детей старше 5 лет, особенно в осенний период, вызваны *Mycoplasma pneumoniae*. Наибольшая доля летальных случаев от заболеваний органов дыхания приходится на пневмонии (3,5%) [8]. Высокий уровень заболеваемости пневмониями сопряжен с сезонными подъемами заболеваемости ОРВИ, эпидемическим подъемом заболеваемости гриппом. Максимальная заболеваемость внебольничной пневмонией у детей наблюдается в возрасте 6 мес. – 5 лет (5,3 на 1000 в год) и у подростков в возрасте 15–18 лет [1, 8]. Острые кишечные инфекции (ОКИ) находятся на втором месте по заболеваемости и на третьем месте по экономическому ущербу после респираторных инфекций. В Европе ежегодно регистрируется от 0,5 до 1,9 эпизодов инфекционных диарей у каждого ребенка младше 3 лет [9]. В РФ в 2015 г. среди ОКИ установленной этиологии преобладали (60%) вирусные инфекции. При этом 84,5% случаев ОКИ вирусной этиологии приходится на ротавирусную инфекцию (РВИ). В период с 2010 по 2014 г. заболеваемость РВИ стабилизировалась на высоких показателях – 69,6–74,9 на 100 тыс. населения, а в 2015 г. отмечен рост заболеваемости до 85,45 на 100 тыс. населения, при этом наиболее поражаемым контингентом являются дети в возрасте до года (показатель заболеваемости в 2015 г. составил 1 307 на 100 тыс. населения) и дети в возрасте 1–2 года (1 442 на 100 тыс. населения) [1].

У детей раннего возраста «инфекция мочевой системы» (ИМС) наблюдается у 10–15% госпитализированных детей с лихорадкой. По данным бактериологического исследования мочи при ИМС, полученным в НЦЗД РАМН (2005), у амбулаторных больных в 50% случаев выделяется *E. coli*, в 10% – *Proteus spp.*, в 13% – *Klebsiella spp.*, в 3% – *Enterobacter spp.*, в 11% – *Enterococcus fac.* [10].

В последние годы в педиатрической практике получил распространение термин «лихорадка без очага инфекции» (ЛБОИ). В эту группу, согласно Международному консенсусу, включаются дети в возрасте до 3 лет с фебрильной лихорадкой, у которых на момент обращения за медицинской помощью отсутствуют симптомы и синдромы, указывающие на топику инфекционного заболевания, локализацию или этиологию болезни [10]. Значительное число среди пациентов с ЛБОИ составляют дети с вирусными инфекциями (преимущественно с гриппом), «безболевым» острым средним отитом, «немой» пневмонией, ИМС без дизурии, однако встречаются и пациенты с иерсиниозами, инфекционным мононуклеозом.

Отмечается документированное повышение частоты встречаемости сахарного диабета во многих странах, и в некоторых сообщениях зафиксирована непропорционально высокая распространенность у детей в возрасте моложе 5 лет, причем наиболее часто выявление сахарного диабета происходит на фоне развития синдрома дегидратации и кетоацидоза, послужившими причиной обращения за экстренной медицинской помощью.

Часто не только родители, но и специалисты забывают, что при многих патологических состояниях у детей развивается синдром дегидратации. Он возникает при потере воды и электролитов, причем количественная их потеря может быть разной. В зависимости от этого различают три вида дегидратации: гипертоническую, гипотоническую и изотоническую. Повышение белка крови, гемоглобина, гематокрита и эритроцитов характерно для всех видов, но при изотонической дегидратации эти показатели иногда могут быть в норме.

Острый риносинусит только в 2–10% случаев имеет бактериальную этиологию, а в 90–98% случаев вызывается вирусами. Пациенты с вирусными риносинуситами должны получать только патогенетическую и посиндромную терапию

Причиной частого возникновения дегидратации (эксикоза) у детей принято считать анатомо-физиологические особенности, обуславливающие быстрый срыв адаптационных механизмов и развитие декомпенсации функций органов и систем в условиях инфекционной патологии, сопровождаемых потерей воды и электролитов. Как следствие, ухудшение центральной и периферической гемодинамики, развитие патологических изменений всех видов обмена веществ, накопление в клетках и межклеточном пространстве токсических метаболитов и их вторичное воздействие на органы и ткани больных [11, 12].

Симптомы гипонатриемии заключаются в развитии неврологической симптоматики: от тошноты, головной боли, потери сознания до комы, судорожного статуса и летального исхода. Тяжесть симптомов зависит как от степени гипонатриемии, так и от темпов ее нарастания. Быстрое снижение содержания внутриклеточного натрия осложняется перемещением воды внутрь клетки, что может привести к отеку головного мозга.

Таблица 1. Основные причины синдрома дегидратации у детей

Неинфекционные причины	Инфекционные причины
<ul style="list-style-type: none"> • Отравления • Ожоги • Тепловой удар • Солнечный удар • Нарушение проходимости ЖКТ (в том числе врожденная аномалия, например врожденный пилоростеноз), любые виды непроходимости кишечника • Тубулопатии • Синдром мальабсорбции • Аллергические энтеропатии • При избыточном назначении мочегонных препаратов, гипертонических растворов и белковых препаратов (в виде инфузий), при применении концентрированных детских смесей и других гиперосмолярных растворов перорально • Бесконтрольное/необоснованное применение слабительных препаратов • Сахарный диабет • Аденогенитальный синдром (сольтеряющая форма) 	<ul style="list-style-type: none"> • Острые респираторные инфекции с поражением верхних дыхательных путей • Острые респираторные инфекции с поражением нижних дыхательных путей • Острые кишечные инфекции • Острая пневмония • Лихорадочные инфекционные заболевания с бактериемией или без бактериемии • Вирусные инфекции, включая вирусы группы герпеса, энтеровирусы, вирус клещевого энцефалита и т.д. • Лихорадка без очага инфекции • Острые нейроинфекции • Синдром Кавасаки

Установлен ряд факторов, способствующих развитию синдрома дегидратации у детей. Высокая потребность в воде, в два-три раза превышающая потребность взрослых в пересчете на единицу массы; физиологическая напряженность обменных процессов, обусловленная продолжающимся ростом детей. Так, ежедневный расход жидкости ребенка примерно составляет 10–15% массы тела, в то время как у взрослых – только 2–4%. Несовершенство адаптивных механизмов, что приводит к быстрому превращению приспособительных реакций в патологические. Относительно большие потери жидкости с дыханием, потоотделением, мочой. Физиологическая незрелость и относительно легко наступающая недостаточность функции органов детоксикации – печени, почек, легких, кишечника, ретикулоэндотелиальной системы [11, 12].

Лихорадка – типический патологический процесс, который характеризуется изменением терморегуляции и повышением температуры тела. В патогенезе лихорадочных заболеваний особо важны: потери электролитов и дегидратация, которая может приводить к отеку-набуханию клеток, особенно головного мозга; нарушению кровообращения вследствие сгущения крови; гипоксия, которая приводит к некробиозу клеток. На каждый 1 °C повышения температуры тела потери жидкости и электролитов возрастают примерно на 10%. Таким образом, любые лихорадочные состояния у детей приводят к синдрому дегидратации и нередко электролитным расстройствам (табл. 1) [11, 12]. Следовательно, основой лечения наиболее распространенных в педиатрии патологических состояний будет являться адекватная регидратационная терапия, а не очередной иммуномодулирующий препарат,

часто назначенный не по показаниям или не в соответствии с инструкцией по применению.

Прежде чем приступить к коррекции дефицита жидкости при дегидратации у детей, необходимо определить степень дефицита жидкости и объем имеющихся патологических потерь. Тяжесть синдрома дегидратации оценивается в первую очередь по проценту потери массы тела (табл. 2).

Универсальных лабораторных тестов, способных оценить тяжесть дегидратации, не существует. Целью определения тяжести дегидратации является объем дефицита (в мл) для последующего восполнения. Оценка тяжести дегидратации по клиническим данным, естественно, субъективна. Для этих целей ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and

Nutrition – Европейская ассоциация детских гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов) рекомендует использовать клиническую шкалу дегидратации CDS (Clinical Dehydration Scale): 0 баллов – дегидратация отсутствует, от 1 до 4 баллов – легкая дегидратация, 5–8 баллов соответствуют дегидратации средней и тяжелой степени (табл. 2) [13].

Следовательно, после определения типа дегидратации и его причины необходимо начать проведение регидратации, причем в детском возрасте приоритет отдается оральной регидратации с учетом типа дегидратации, с этой целью используются глюкозо-солевые растворы, так как транспорт электролитов через клеточную мембрану является энергозатратным. Недопустимым является использование при синдроме дегидратации воды, газированных напитков, бульона и т.д., так как это может привести к утяжелению электролитных расстройств. В последние годы в РФ зарегистрировано достаточное количество растворов для оральной регидратации, как нормоосмолярных, так и со сниженной осмолярностью (табл. 3). Основным принципом регидратации является дробность и постепенность введения жидкости, дачу глюкозо-солевых растворов можно чередовать с бессолевыми растворами.

Таблица 2. Шкала дегидратации Clinical Dehydration Scale (CDS)

Признак	Баллы		
	0	1	2
Внешний вид	Нормальный	Жажда, беспокойство, раздражительность	Вялость, сонливость
Глазные яблоки	Тургор нормальный	Слегка запавшие	Запавшие
Слизистые оболочки	Влажные	Липкие, суховатые	Сухие
Слезы	Слезотделение в норме	Слезотделение снижено	Слезы отсутствуют

НОВИНКА
НАТУМА
ФЛОРАКТИВ

www.natuma.eu

ОРАЛЬНАЯ
РЕГИДРАТАЦИЯ
ДЛЯ ДЕТЕЙ С 1 ГОДА
И ВЗРОСЛЫХ
БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ



РЕКЛАМА

ШКОЛА ПЕДИАТРА

Во внедряемых в практическое здравоохранение клинических рекомендациях при ОРВИ нашел отражение рациональный подход к терапии респираторных инфекций. Так, по «Федеральным клиническим рекомендациям по оказанию медицинской помощи детям с острым бронхолитом при основной терапии острого бронхолита с острой дыхательной недостаточностью (ОДН) II–III степени рекомендованы только два лечебных воздействия: оксигенация и гидратация. При этом подчеркивается, что основной путь введения жидкости – пероральный. В случае невозможности проведения оральной гидратации следует вводить жидкость через назогастральный зонд или внутривенно (2С). При невозможности выпаивания, а также при эксикозе со 2 ст. необходима парентеральная гидратация глюкозо-солевыми растворами. Однако, учитывая вероятность развития синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона, а также риск развития отека легких, объем внутривенных инфузий следует ограничивать и вводить не более 20 мл/кг/сут [14].

На отечественном фармацевтическом рынке представлен уникальный регидратирующий раствор Натума Флорактив (ООО «ФармаСтар»), в состав которого, кроме солей, входят мальтодекстрин и *Lactobacillus rhamnosus HN001* – 5×10^9 КОЕ. Мальтодекстрин обеспечивает более низкую осмолярность раствора и обладает бифидогенным действием.

Добавление в регидратирующий раствор *Lactobacillus rhamnosus HN001* гарантирует получение высокоэффективного и безопасного пробиотического штамма. Именно высокое содержание бактерий *Lactobacillus rhamnosus HN001* – 5 млрд в одном саше – делает Натума Флорактив уникальным по своему составу и эффективности. Пробиотики модулируют иммунный ответ в ЖКТ, взаимодействуя с рядом рецепторов на эпителиальных клетках кишечника, М-клетках и дендритных клетках [15, 16]. Пробиотики также влияют на системный иммунный ответ посредством взаимодействия с иммунной системой слизистых [15, 16].

Штамм лактобактерий *Lactobacillus rhamnosus HN001* является хорошо изученным, эффективность которого подтверждена рандомизированными клиническими исследованиями. Изначально *L. rhamnosus* рассматривались как подвида *L. casei*. Более позднее генетическое изучение доказало полноправность этого вида. В результате в 1989 г. таксономическое название было изменено с подвида *L. casei rhamnosus* на *L. rhamnosus* [17]. *L. rhamnosus HN001* был изначально выделен из сыра сорта чеддер в Новой Зеландии и употреблялся в пищу как часть молочных продуктов на протяжении более 20 лет, этот штамм выделяется из фекалий здоровых младенцев, находящихся на грудном вскармливании [18].

Как известно, *Lactobacillus rhamnosus* обладают устойчивостью к действию кислой среды желудка, высоких концентраций желчи, высокой адгезивной способностью

Таблица 3. Наиболее распространенные средства для оральной регидратации

Ммоль/л	Регидрон	Регидрон БИО	НАТУМА ФЛОРАКТИВ	БиоГая ОРС	Хумана электролит
Декстроза безводная	55,5	85	85	85	86
Натрий	71,2	60	60	60	60
Калий	33,5	20	20	20	20
Хлорид	50	50	50	44	50
Цитрат	11,2	10	11	9	10
Осмолярность	283	225	226	220	230
Пробиотик (КОЕ)	-	<i>Lactobacillus Rhamnosus</i> LGG – 10^9	<i>Lactobacillus Rhamnosus</i> HN001 – $5,0 \times 10^9$	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 – 10^9	-
Цинк	-	-	-	0,08	-
Возраст применения	Дети с 40 кг массы и взрослые	Детям старше 3 лет и взрослым	Детям старше 1 года и взрослым	Детям с 4 мес.	Детям старше 3 лет и взрослым
Регистрация	ЛС	БАД	БАД	БАД	Продукт для детского диетического питания

к эпителиальным клеткам, выраженной антагонистической активностью в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, влияют на продукцию противовоспалительных цитокинов и характеризуются высоким профилем безопасности [19–22].

Именно высокое содержание бактерий *Lactobacillus rhamnosus* HN001 – 5 млрд в одном саше – делает Натума Флорактив уникальным по своему составу и эффективности

Доказано, что пробиотический штамм *Lactobacillus rhamnosus* HN001 оказывает благоприятное действие на функцию кишечника, включая стимуляцию его созревания и иммунитета слизистой, поддержание и укрепление барьерной функции кишечника [22, 23]. Установлено положительное влияние *Lactobacillus rhamnosus* HN001 на состояние кожи при атопическом дерматите у детей [24], а также торможение воспалительного ответа и пролиферации *C. difficile* при нарушенном микробиоценозе кишечника [25].

Таким образом, оральная регидратация является основным методом патогенетического лечения различных инфекционных и неинфекционных заболеваний у детей, особенную важность оральная регидратация приобретает при лихорадочных заболеваниях. Важно правильно оценивать степень дегидратации и использовать регидратирующие растворы со сниженной осмолярностью при развитии изотонической дегидратации. Эффективность оральной регидратационной терапии по некоторым показателям превосходит парентеральную регидратационную терапию [26, 27].

Таким образом, Натума Флорактив характеризуется высокой клинической эффективностью и безопасностью при лечении заболеваний детского возраста, сопровождающихся лихорадочными состояниями и синдромом дегидратации, отсутствием побочных реакций, требующих отмены препарата, удобными для ребенка лекарственной формой и режимом приема, а также обеспечивает иммуномодулирующее и профилактическое действие за счет наличия в своем составе *Lactobacillus rhamnosus* HN001.



ЛИТЕРАТУРА

- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2015: 93–94.
- Karevold G, Kvestad E, Nafstad P, Kvarner KJ. Respiratory infections in schoolchildren: comorbidity and risk factors. *Arch Dis Child*, 2006, 91(5): 391–395.
- Nash DR, Harman J, Wald ER, Kelleher KJ. Antibiotic prescribing by primary care physicians for children with upper respiratory tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2002, 156(11): 1114–1119.
- Teele DN, Klein JO, Rosner B et al. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in Greater Boston. *J. Infect. Dis.*, 1989, 160: 83–94.
- Kligman EW. Earache. In: Weiss B.D., Ed. Twenty common problems in primary care. 1st edition. New York: McGraw Hill, 1999: 123–44.
- Brook I, Gober AE. Frequency of recovery of pathogens from the nasopharynx of children with acute maxillary sinusitis before and after the introduction of vaccination with the 7-valent pneumococcal vaccine. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2007 Apr, 71(4): 575–9.
- Абдулкеримов Х.Т., Гарашенко Т.И., Кошель В.И., Рязанцев С.В., Свистушкин В.М. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов: методические рекомендации. Под ред. Рязанцева С.В. СПб.: Полифорум Групп, 2014. 40 с.
- Таточенко В. К. Острые пневмонии у детей. Чебоксары, 1994, 323 с.
- Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. February 2012.
- Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. Лихорадящий ребенок. Протоколы диагностики и лечения. М.: Педиатр, 2015. 288 с.
- Литвицкий П.Ф. Нарушения теплового баланса организма. Лихорадка. *Вопросы современной педиатрии*, 2009, 8(6): 55–63.
- Курек В.В., Кулагина А.Е. Руководство по неотложным состояниям у детей. М.: Мед. литература, 2012. 624 с.
- Guarino A, Ashkenazi Sh, Gendrel D et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/ European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. *JPGN*, 2014 July, 59(1): 132–152.
- Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Давыдова И.В., Бакрадзе М.Д., Вишнева Е.А., Селимянова Л.Р., Полякова А.С. Острый бронхит у детей. Современные подходы к диагностике и терапии. *Педиатрическая фармакология*, 2015, 12(4): 441–446.
- Collado MC, Meriluoto J, Salminen S. Role of commercial probiotic strains against human pathogen adhesion to intestinal mucus. *Arch Microbiol*, 2007, 45: 454–460. DOI:10.1111/j.1472-765X.2007.02212.x.
- Jacobsen CN, Rosenfeldt Nielsen V, Hayford AE, Moller PL, Michaelsen KF, Paerregaard A, Sandstrom B, Tvede M, Jakobsen M. Screening of probiotic activities of forty-seven strains of *Lactobacillus* spp. by in vitro techniques and evaluation of the colonization ability of five selected strains in humans. *Appl Environ Microbiol*, 1999, 65: 4949–4956.
- Collins MD, Phillips BA, Zanoni P. Deoxy-ribonucleic acid homology studies of *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus paracasei* sp. nov. subsp. *Paracasei* and subsp. *tolerans* and *Lactobacillus rhamnosus* sp. nov. *comb. nov.* *International Journal of Systematic Bacteriology*, 1989, 39: 105–108.
- Ahrné S, Lönnemark E, Wold AE, Åberg N, Hesselmar B, Saalman R, Strannegård IL, Molin G, Adlerberth I. *Lactobacilli* in the intestinal microbiota of Swedish infants. *Microbes and Infection*, 2005, 7: 1256–1262.
- Prasad J, Gill HS, Smart J, Gopal PK. Selection and characterization of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains for use as probiotics. *Int Dairy J*, 1998, 8: 993–1002.
- D'Aimmo MR, Modesto M, Biavati B. Antibiotic resistance of lactic acid bacteria and *Bifidobacterium* spp. isolated from dairy and pharmaceutical products. *Int J Food Microbiol*, 2007, 115(1): 35–42. DOI:10.1016/j.ijfoodmicro.2006.10.003.
- Chatterjee S, Kar P, Das T, Ray S, Ganguly S, Rajendiran C, Mitra M. Randomised placebo-controlled double blind multicentric trial on efficacy and safety of *Lactobacillus acidophilus* LA-5 and *Bifidobacterium* BB-12 for prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *J Ass Physic India*, 2013, 61: 708–712.
- Forssten SD, Røytio H, Hibberd AA, Ouwehand AC. The effect of polydextrose and probiotic *lactobacilli* in an infected human colonic model. *Microbial Ecology in Health & Disease*, 2015, 26: 27988. DOI: 10.3402/mehd.v26.27988.
- Gill HS, Rutherford KJ, Prasad J, Gopal PK. Enhancement of natural and acquired immunity by *Lactobacillus rhamnosus* (HN001), *Lactobacillus acidophilus* (HN017) and *Bifidobacterium lactis* (HN019). *Br J Nutr.*, 2000, 83: 167–176.
- Sistek D, Kelly R, Wickens K, Stanley T, Fitzharris P, Crane J. Is the effect of probiotics on atopic dermatitis confined to food sensitized children? *Clin. Exp. Allergy*, 2006, 36: 629–633.
- Lahtinen SJ, Forssten S, Aakko J, Granlund L. Probiotic cheese containing *Lactobacillus rhamnosus* HN001 and *Lactobacillus acidophilus* NCFM® modifies subpopulations of fecal *lactobacilli* and *Clostridium difficile* in the elderly. *AGE*, 2012, 34: 133–143.
- Fonseca BK, Holdgate A, Craig JC. Enteral vs intravenous rehydration therapy for children with gastroenteritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2004, 158(5): 483–90.
- Bellemare S, Hartling L, Wiebe N et al. Oral rehydration versus intravenous therapy for treating dehydration due to gastroenteritis in children: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Medicine*, 2004, 2: 11.

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 фарм-субстанций
- Определение объема импорта-экспорта готовых лекарственных средств и фарм-субстанций (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

НАРУЖНЫЕ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА ДЛЯ УХОДА ЗА КОЖЕЙ ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ ЛЕТ ЖИЗНИ

В статье приведены данные об анатомо-физиологических особенностях кожных покровов детей первых лет жизни и применении дерматологических средств для бережного ухода за хрупкой кожей. Затрагиваются вопросы доклинического и клинического изучения серии продуктов ухода за кожей.

Ключевые слова: дети, анатомо-физиологические особенности кожных покровов, дерматологические средства.

V.K. KOTLUKOV, PhD in Medicine, T.B. KAZYUKOVA, MD, Prof., N.V. ANTIPOVA
Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, MoH RF, Moscow
EXTERNAL DERMATOLOGICAL SKIN CARE PRODUCTS FOR INFANTS

The article tells about the anatomical and physiological specifics of the skin of infants and the use of dermatological products for gentle care for sensitive skin. Preclinical and clinical findings on the use of a skin care series are demonstrated.

Keywords: children, anatomical and physiological specifics of the skin, dermatological products.

Особенностями подбора средств для ухода за кожей детей первых лет жизни являются анатомо-физиологические особенности строения кожных покровов этого периода жизни. Эпидермис новорожденных детей тонкий, покрыт тонкой смазкой, состоит из трех слоев: базального, шиповидного и рогового. Зернистый и стекловидный слои начинают образовываться на ладонях и стопах. На поверхности рогового слоя имеется водно-липидная мантия, которая предохраняет кожу младенца от микробного загрязнения, высыхания, химических повреждений и физических воздействий. В дерме преобладают клеточные элементы, не полностью созревшие из соединительнотканых клеток, гистиоциты, фибробласты, ретикулоциты, лимфоциты, меланобласты и тучные клетки. Тучные клетки играют ведущую роль в реакциях гиперчувствительности замедленного типа, выделяя гистамин, гепарин и другие биологически активные вещества, которые способствуют повышению проницаемости сосудистой стенки, развитию кожных аллергических реакций. Эластические и коллагеновые волокна развиты и дифференцированы недостаточно. Базальная мембрана имеет малую прочность, что существенно снижает защитную функцию кожи. Гиподерма рыхлая, содержит мало соединительнотканых ячеек, которые образованы незрелыми коллагеновыми волокнами. Жировые клетки представлены в большом количестве, в них содержатся в большом количестве твердые стеариновые и пальмитиновые жирные кислоты, а не олеиновые, что объясняет высокий тургор тканей малышей, а также склонность к быстрому уплотнению дермы и гиподермы при переохлаждении, склереме и склеродерме новорожденных. Кожа ребенка богато васкуляризирована, стенки сосудов обладают большой проницаемостью, что в сочетании с тонкой дермой, интенсивным незаметным потоотделением (*perspi-*

ratio insensibilis) делает кожу ребенка первого года жизни очень чувствительной к чужеродной микробной флоре. Поэтому кожные покровы служат входными воротами для разнообразных инфекционных агентов. Помимо защитной функции от внешних воздействий, кожа ребенка представляет собой обширное рецепторное поле.

Кожа ребенка богато васкуляризирована, стенки сосудов обладают большой проницаемостью, что в сочетании с тонкой дермой, интенсивным незаметным потоотделением (*perspiratio insensibilis*) делает кожу ребенка первого года жизни очень чувствительной к чужеродной микробной флоре

Это обусловлено хорошо развитой сетью нервных окончаний и сенсорных телец. Кожа младенца обладает тактильной, болевой, температурной, проприорецептивной чувствительностью. Наряду с этим, у ребенка кожа обладает выраженной секреторной, дыхательной и резорбционной функциями. Синтетическая функция представлена образованием меланина и витамина D. При этом защита от повреждающего ультрафиолетового облучения осуществляется за счет способности меланина создавать экранирующий пигментный слой для света всех длин волн, в том числе особо опасных лучей ультрафиолетового спектра. Однако при интенсивной инсоляции коже младенца приходится быстро обновлять запасы меланина, который теряется при слущивании эпидермиса.

ЗАБОЛЕВАНИЯ КОЖИ У ДЕТЕЙ

Причиной обращения к педиатру являются изменения на коже ребенка, которые сопровождаются изменением ее окраски, появлением милиа, «монголоидных» и сосу-

дистых пятен, опрелостей, каротинового окрашивания, зудящих сыпей, геморрагических элементов и других изменений. Разнообразие клинических проявлений заболеваний кожи у детей первых лет жизни связано с рядом особенностей, которые обусловлены снижением барьерной функции кожи, особенностями строения сально-волосяных фолликулов и потовых желез; частой травматизацией кожных покровов (ссадины, расчески, мацерация подгузниками и моющими средствами), нарушением гигиенического ухода за кожными покровами, незрелостью процессов терморегуляции организма ребенка. Помимо этого, немаловажную роль играют несовершенство механизмов местной иммунной защиты кожи, вегето-висцеральные расстройства при гипоксических поражениях центральной нервной системы, хронические нарушения питания, генетическая предрасположенность, высокая вирулентность микробной стафилококковой и стрептококковой микрофлоры, что способствует частому развитию пиодермий у детей [1–3].

УХОД ЗА КОЖЕЙ РЕБЕНКА

Уход за чувствительной и склонной к воспалительным реакциям кожей ребенка в условиях увеличения случаев атопии и популяции детей с перинатальной неврологической и гастроинтестинальной патологией в настоящее время представляет определенные трудности как для врачей-педиатров, так и родителей детей. Комплексный подход с использованием эффективной и безопасной лечебной косметики позволяет в большинстве случаев решать эти проблемы.

Безусловно, только педиатр может подобрать средства лечебной косметики для малыша, поскольку каждый случай индивидуален, а в лечении ряда заболеваний местная терапия имеет лишь вспомогательное значение.

В настоящее время имеется широкий спектр наружных дерматологических средств, отличающихся максимальными безопасными и эффективными свойствами. Высокие требования, предъявляемые к средствам, предназначенным для использования в период новорожденности и первых лет жизни, заставляют производителей проводить углубленные доклинические и клинические исследования. Изучаются компоненты средств по уходу за кожей младенцев и их взаимодействие. В процессе исследования регистрируются длительность воздействия на кожу и показатели влажности кожи, трансэпидермальной потери воды, влияние на состояние водно-липидной мантии и др. Данные средства могут применяться с профилактической целью и для устранения раздражения и повреждения кожных покровов. Представляют интерес средства на основе органических растительных компонентов, например экстракт овса [4]. Экстракт получают в определенный период роста растения, когда еще нет в его составе белковых компонентов, которые могут потенциально быть аллергенами. Длительное изучение свойств экстракта позволило выделить основные лечебные воздействия, направленные на смягчение, воспаление, заживление и защиту кожи младенцев. Проведенные

исследования доказали отсутствие в его составе сенсibiliзирующих компонентов, что снижает риск сенсibiliзации до минимума у людей, склонных к аллергическим реакциям. В дальнейшем исследования позволили выявить противовоспалительную и иммуномодулирующую активность данных средств [5–7].

Только педиатр может подобрать средства лечебной косметики для малыша, поскольку каждый случай индивидуален, а в лечении ряда заболеваний местная терапия имеет лишь вспомогательное значение

Обязательным условием при производстве дерматологических средств по уходу за кожей младенцев является соблюдение важных принципов: косметические продукты не должны содержать спирт, парабены, отдушки и другие добавки. Средства должны обладать выраженными смягчающими и увлажняющими свойствами для ежедневного ухода за кожей ребенка. Смягчающие увлажняющие кремы и спреи препятствуют трансэпидермальной потере воды, улучшают барьерную функцию и уменьшают проницаемость младенческой кожи для микроорганизмов и аллергенов; могут использоваться при выраженной сухости кожи и низких температурных режимах окружающей среды. Бывают средства с выраженным противовоспалительным и ранозаживляющим эффектом, рекомендованные для поврежденной, раздраженной кожи. При опрелостях, возникающих у детей первых лет жизни, можно использовать очищающие гели и заживляющие кремы.

Таким образом, дерматологические средства в педиатрической практике необходимы для снятия раздражения и воспаления поврежденной кожи, предотвращения риска развития вторичной инфекции, ускорения процесса регенерации и восстановления хрупкой кожи ребенка.



ЛИТЕРАТУРА

1. Блат С.Ф., Хавкин А.И. Микробиоценоз кишечника и иммунитет. *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*, 2011, 1 (56): 67. / Blat S.F., Khavkin A.I. Mikrobiotsenoz kishhechnika i immunitet. *Ros. vestn. perinatologii i pediatrii*, 2011, 1 (56): 67. [in Russian].
2. Третнева М.С., Пампура А.Н., Феденко Е.С. и др. Динамика антибиотикорезистентности золотистого стафилококка кожи у детей с атопическим дерматитом. *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*, 2011, 6 (56): 98–101. / Tretneva M.S., Pampura A.N., Fedenko E.S. i dr. Dinamika antibiotikorezistentnosti zolotistogo stafilokokka kozhi u detei s atopicheskim dermatitom. *Ros. vestn. perinatologii i pediatrii*, 2011, 6 (56): 98–101. [in Russian].
3. Шарова Н.М. Бережный уход за кожей младенцев. *Медицинский совет*, 2016, 7: 12–14.
4. Popovici G, Weissenboeck G, Bouillant ML, Dellamonica G, Chopin J. Isolation and characterization of flavonoids from *Avena sativa*. *L. Z. Pflanzenphysiol*, 1977, 85: 103–115.
5. Middleton E Jr. Effect of plant flavonoids on immune and inflammatory cell function. *Adv. Exp. Med. Biol*, 1998, 439: 175–182.
6. Ikai K. Psoriasis and the arachidonic acid cascade. *J. Dermatol. Sci*, 1999, 21: 135–146.
7. Greaves MW, Camp RD. Prostaglandins, leukotrienes, phospholipase, platelet activating factor, and cytokines: an integrated approach to inflammation of human skin. *Arch. Dermatol. Res.*, 1988, 280(Suppl): 33–41.

ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ:

ТИПИЧНЫЕ ОШИБКИ ПЕДИАТРОВ



Пищевая аллергия – распространенная в педиатрической практике патология. Она возникает у детей в любом возрасте. При этом особого внимания требуют дети первого года жизни из-за трудностей в диагностировании заболевания, что приводит к осложнениям и серьезным нарушениям в развитии. Для детального разъяснения и определения правильной тактики лечения мы обратились к заведующей кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ профессору Ирине Николаевне Захаровой.

– Уважаемая Ирина Николаевна, сегодня педиатры в своей практике часто встречаются с пищевой аллергией. С какими проблемами сталкивается врач при ее диагностике?

– Да, действительно, рост пищевой аллергии очевиден. Кроме того, в последнее время увеличилось число случаев с тяжелыми клиническими проявлениями, приводящими к госпитализации детей. Выявить заболевание бывает достаточно сложно, т.к. симптомы часто носят стертый характер. Если выраженные кожные проявления, такие как гиперемия, отечность, экссудация, корки на лице, наружных поверхностях верхних и нижних конечностей, ягодицах, могут прямо указывать на диагноз, то слабовыраженные симптомы, например сухость кожных покровов, сложно ассоциировать с аллергией. В свою очередь, гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии часто расценивают как функциональные нарушения пищеварительного тракта и назначают совершенно ненужное лечение. Главное заблуждение педиатров и родителей, что аллергия – это исключительно наследственная патология. Часто родители, не признающие у себя наличия аллергии, отвергают факт ее проявления и у своего ребенка. Однако не надо уповать только на наследственность, к сожалению, аллергия встречается гораздо чаще. Пищевая аллергия у большинства детей разрешается в течение года, у некоторых сохраняется стойкая пищевая непереносимость, а вот IgE-опосредованный тип аллергии имеет большую продолжительность и может сохраняться в течение всей жизни.

Хочу привести в пример очень показательный случай, правда, это было не в России, а в США. Девочка родилась здоровой, масса при рождении – 3500 г, наследственности по аллергии не имела, находилась на искусственном вскармливании молочной смесью. На 20-й день жизни появились рвота и понос, была госпитализирована. Ничто не указывало на аллергию, т.к. кожа чистая, слизи в кале не было, наблюдался лейкоцитоз, нейтрофилез, вялость, бледность кожных покровов. Лихорадка отсутствовала, но известно, что у новорожденных лихорадка не всегда имеет выраженный характер. Конечно, предварительный диагноз, который напрашивался, – инфекция. В России, как показывает практика, скорее всего, назначили бы

антибиотик – цефалоспорины 3-го поколения. Но в данном случае на фоне исключения перорального питания диарея уменьшилась, а когда возобновили кормление смесью, – снова усилилась. Обсуждалось 6 возможных диагнозов: в первую очередь предполагали генерализованную вирусно-бактериальную инфекцию, даже сепсис новорожденных, далее – острый гастроэнтерит, органическую ацидемию, почечную недостаточность, муковисцидоз, и только на последнем месте был энтероколит, вызванный белком коровьего молока. Повторили все анализы, которые оказались в норме, и утвердили именно последний из предполагаемых диагнозов.

Случай, конечно, редчайший. Но, скорее всего, такие больные есть и среди наших пациентов. Хочу напомнить, что бесполезно проводить исследование на IgE к молоку, т.к. чаще всего результат бывает отрицательным. Так было и в указанном случае. Однако поскольку известно, что при младенческих рвотах лучше всего помогают аминокислотные смеси, врачи и начали именно с этого, что привело к нормализации состояния. Ребенок быстро поправился, стал хорошо прибавлять в весе, в 6 месяцев ввели прикорм гречневую кашу, в 8 месяцев перевели на высокогидролизованную смесь, рост и развитие ребенка проходили без отклонений. В 15 месяцев девочку перевели на обычную смесь, потому что за год никаких проявлений аллергии не наблюдалось, и через два часа после этого началась рвота, которую удалось купировать инфузионной терапией.

У меня под наблюдением есть несколько семей, где точно также у детей возникала рвота на фоне кормления молочными смесями, при этом ни у одного ребенка не было кожных высыпаний. Конечно, такие дети не должны получать коровье молоко и в дальнейшем, после нормализации состояния. Я хочу обратить внимание на то, что такие энтероколиты могут быть связаны не только с непереносимостью молока, но и с употреблением яичного белка и мяса, при этом состояние ребенка может ухудшаться вплоть до гиповолемического шока, появления крови в кале. Если таким детям провести колоноскопию, то можно выявить даже крипт-абсцессы, выраженные воспалительно-клеточной инфильтрацией в слизистой толстой кишки. Сегодня в практике педиатров детей с

такими проявлениями аллергии, как кровь в кале, встречается все больше, и чаще всего это случается при естественном вскармливании. Еще раз повторюсь, что главная проблема в диагностике пищевой аллергии состоит в том, что педиатры не распознают ее клинические проявления, считая, что необходимо обнаружить IgE, но у двух из трех пациентов IgE будет отрицательным, и в результате диагноз аллергии на белок коровьего молока будет отклонен. Необходимо знать, что в подобных случаях работает в основном диетодиагностика. Необходимо на 3-4 недели исключить из рациона молоко, а потом провести оральную провокационную пробу, но обязательно в стационарных условиях и, конечно, с согласия родителей. И хочу подчеркнуть, что на самом деле младенцев с поливалентной аллергией не так много, как представляется сегодня.

– *Ирина Николаевна, какие дети входят в группу риска развития пищевой аллергии?*

– Конечно, это дети, имеющие наследственную предрасположенность к аллергии, а также малыши, родившиеся с помощью кесарева сечения (КС). Педиатры должны помнить, что способ родоразрешения – это ключевой фактор постнатального формирования микробиомы ребенка. Если ребенок не получил в ходе родов материнской флоры, происходит задержка микробной колонизации кишечника, что приводит к необратимым изменениям в иммунной системе, в результате чего эти дети наиболее подвержены развитию аллергических реакций. По рекомендациям ВОЗ, кесарево сечение не должно превышать 10–15% от общего числа родов, но в России этот показатель достигает 26%, а в отдельных городах – 40%. Кесарево сечение должно выполняться исключительно по медицинским показаниям, а не по желанию роженицы, т. к. возникает серьезный риск для здоровья ребенка: возрастает вероятность развития не только аллергии, но и ожирения, бронхиальной астмы, сахарного диабета 1-го типа, болезни Крона, целиакии, аутизма. Поэтому во многих странах мира при КС ребенку во время родов смазывают рот вагинальным секретом матери, чтобы обеспечить своевременную колонизацию организма материнской флорой, содержащей энтеробактерии, бифидобактерии, лактобациллы.

Пищевая аллергия у большинства детей разрешается в течение года, у некоторых сохраняется стойкая пищевая непереносимость, а вот IgE-опосредованный тип аллергии имеет большую продолжительность и может сохраняться в течение всей жизни

– *Каковы типичные проявления пищевой аллергии у детей раннего возраста, когда их рацион составляет исключительно материнское молоко или молочная смесь?*

– Как правило, развитие аллергии начинается с кишечных колик, связанных с приемом пищи. Также у некоторых детей появляются кожные высыпания сразу после приема аллергенного продукта или через 1–2

недели. Далее, через 2–4 месяца, появляются гастроинтестинальные симптомы: отрыжка или срыгивание, водянистый стул, вторичная лактазная недостаточность, запор, возможно появление крови в кале. Ребенок может отставать в темпах прибавки веса, появляются симптомы атопического дерматита. Что касается лактазной недостаточности, то необходимо отметить, что первичная лактазная недостаточность встречается казуистически редко, в основном она появляется транзиторно у недоношенных детей и большого клинического значения не имеет. Продолжительность ее составляет ровно столько времени, сколько ребенку не хватило до положенного срока рождения. А вторичная лактазная недостаточность встречается чаще, но особого лечения не требует: надо убрать из рациона ребенка или кормящей мамы белок коровьего молока, и она сама пройдет. Поэтому не стоит гипертрофировать значение лактазной недостаточности и тем более создавать стандарты по ее лечению.

Главная проблема в диагностике пищевой аллергии состоит в том, что педиатры не распознают ее клинические проявления, считая, что необходимо обнаружить IgE, но у двух из трех пациентов IgE будет отрицательным, и в результате диагноз аллергии на белок коровьего молока будет отклонен

– *Ирина Николаевна, что бы Вы посоветовали педиатрам при ведении детей с пищевой аллергией?*

– Серьезная угроза скрывается в непереносимости лечебных смесей, которые назначают педиатры при выявлении признаков аллергии. Часто необоснованно назначаются частично гидролизованные, безлактозные, соевые, кисломолочные смеси или смеси на основе козьего молока. Например, наши коллеги из Европы активно используют гидролизованные смеси и редко – аминокислотные. Но я хочу отметить, что сейчас в России мы наблюдаем неконтролируемый рост аллергии, есть дети, у которых даже гипоаллергенные продукты вызывают аллергические реакции, хотя раньше трудно было себе это представить. Поэтому очень важно поддерживать естественное вскармливание новорожденного для сохранения разнообразия микробиома его кишечника, для правильного физического и психоэмоционального развития. К тому же сегодня уже доказано, что грудное молоко – это живая ткань, содержащая до 700 видов микроорганизмов. Главная задача специалистов – сохранить микробиоту, т. к. дисбиоз при пищевой аллергии первичен, а аллергия вторична. Поэтому в нашу практику сегодня мощно вторгаются пробиотики, которые должны назначаться строго с учетом специфичности штаммов и на основе четкого представления, при каких болезнях какой пробиотик рекомендован. Существовавшая ранее гигиеническая гипотеза природы аллергии сменилась гипотезой микробной депривации: чем меньше микробов у человека, тем больше риск аллергии. Однако при первых признаках у младенца аллергии на белок коро-

всего молока необходимо исключить из рациона кормящей матери молоко и молочные продукты. В случае когда ребенок находится на искусственном вскармливании, следует перевести его на высокогидролизованную или аминокислотную смесь.

При первых признаках у младенца аллергии на белок коровьего молока необходимо исключить из рациона кормящей матери молоко и молочные продукты. В случае, когда ребенок находится на искусственном вскармливании, следует перевести его на высокогидролизованную или аминокислотную смесь

Строгая диета матери и правильно подобранная смесь – главные факторы успешности лечения ребенка с пищевой аллергией. Но надо понимать, что диетотерапия дает отсроченный по времени эффект, к сожалению, мы не можем получить результат завтра, поэтому маму необходимо настраивать на терпение. Если мы лечим гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии в виде поноса, то должно пройти не менее 2 недель, при лечении запора – 3–4 недели, то же самое и при кожных проявлениях, а кровь в кале исчезает через 2–3 дня.

– Ирина Николаевна, чем необходимо руководствоваться при выборе смеси для профилактики или лечения пищевой аллергии у ребенка?

– Первое, что определяет выбор лечебной смеси, – это ее состав и доказательная база эффективности. Также необходимо учитывать индивидуальное восприятие ребенка. Согласно нашему опыту и опыту зарубежных коллег, при гастроинтестинальных проявлениях первую линию в 90% случаев составляют гидролизованные смеси

на основе казеина или сывороточного белка, а 10% – аминокислотные. Сегодня мы часто останавливаем свой выбор на смесях, представляющих широкий спектр гидролизатов, например на линейке Фрисо. В ней есть лечебная смесь Фрисопеп и смесь для профилактики Фрисолак ГА – для детей с риском развития пищевой аллергии. Но я бы хотела уделить внимание, прежде всего, лечебной смеси Фрисопеп с глубоким гидролизом сывороточного белка, которая показала высокую эффективность в лечении легких и среднетяжелых форм пищевой аллергии, а также смеси Фрисопеп АС с очень глубоким гидролизом казеина, предназначенной для лечения тяжелых форм аллергии. При легком течении аллергии применение смеси позволяло полностью купировать проявления атопического дерматита, а при среднем и тяжелом – уменьшить эти симптомы в два и более раза. Смесь также способствует купированию гастроинтестинальных проявлений: кишечных колик, запоров, срыгиваний, болей в животе во время еды, что нормализует процесс кормления ребенка, способствует прибавке веса адекватно возрасту. Но окончательно понять, как принимает организм ребенка ту или иную смесь, возможно не раньше чем через месяц.

Педиатры и родители должны знать, что период формирования толерантности к тем или иным пищевым продуктам у детей в среднем составляет от одного до двух лет. Уже доказано, что пищевая аллергия не проходит у 40% пациентов. После перевода ребенка на обычное питание чаще всего отслеживают реакции на коже, но нельзя забывать о том, что отрыжка, запоры, боли в животе могут являться гастроинтестинальными симптомами аллергии. В подобном случае бывает достаточно снова исключить молочные продукты, и все симптомы уйдут.

Беседовала Юлия ЧЕРЕДНИЧЕНКО

СОСТАВ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ РЕБЕНКА ЗАВИСИТ ОТ ЭТНИЧЕСКОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ

Изменение состава микробиома кишечника у детей-азиатов, перешедших впоследствии на западный рацион питания, может повышать риск различных заболеваний.

Ученые обеспокоены повышенной вероятностью развития у детей из Южной Азии сахарного диабета 2-го типа, ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний, что связано с несоответствующим данной этнической группе рационом питания и изменением микробиома кишечника. Стабильный состав кишечной микробиоты формируется лишь к 1–3 году жизни ребенка, однако, согласно исследователям из Университета Макмастера (McMaster University), микробиом с самого раннего возраста зависит от этнической принадлежности и грудного вскармливания, отражая иммунные функции организма и метаболизм питательных веществ.

Ученые проанализировали образцы кала 173 детей европейской расы и 182 детей из Южной Азии в возрасте одного года. Образцы были взяты в ходе двух когортных исследований (CHILD и START), проводимых в Университете Макмастера. Южноазиатская этническая принадлежность детей определялась по происхождению родителей, а также дедушек и бабушек (если они являлись выходцами из Индии, Пакистана, Шри-Ланки или Бангладеша).

Анализ образцов показал, что этническая принадлежность и тип питания новорожденного независимо влияют на состав микробиоты кишечника. Кроме того, в кишечнике детей-азиатов было обнаружено больше молочнокислых бактерий, а у европейских детей – клостридий. Тем не менее, будут ли связаны эти различия с состоянием здоровья в дальнейшем, может показать только проспективное наблюдение.

«Мы изучили микробный состав кишечника детей на стадии, когда формируется тип метаболизма, – говорит первый автор исследования Дженифер Стернс (Jennifer Stearns), научный сотрудник Медицинской школы Майкла ДеГрута (Michael G. DeGroot School of Medicine). – Известно, что на кишечную микробиоту влияют генетические факторы, рацион питания и образ жизни, и все три из них зависят от этнической принадлежности. Понимание этой связи может иметь большое значение для профилактики различных заболеваний в будущем».



Фрисо – всегда найдется подходящий выбор

Полный спектр смесей гидролизатов Фрисо

- Дифференцированный подход к профилактике и диетотерапии пищевой аллергии
- Клиническая преимущество на различных этапах диетотерапии
- Доказанная эффективность в диетотерапии детей с непереносимостью белков коровьего молока
- Все необходимые нутриенты для роста и развития
- Хорошие для гидролизатов вкусовые качества
- Для длительного применения

Фрисолак 1&2 ГА

Смесь на основе частичного гидролизата сывороточных белков.

Для профилактики аллергии к белкам коровьего молока у детей из группы риска.



Фрисопеп

Смесь на основе высокогидролизованного сывороточного белка со сниженным содержанием лактозы. Для диетотерапии легких и среднетяжелых форм аллергии к белкам коровьего молока.



Фрисопеп АС

Смесь на основе высокогидролизованного казеина, без лактозы. Для тяжелых форм аллергии к белкам коровьего молока.



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.



FrieslandCampina

Горячая линия Friso:
8-800-333-25-08

Hotline.Friso@frieslandcampina.com
www.friso.com.ru

**Информация только
для медицинских работников**

Товар сертифицирован. На правах рекламы.

С.И. МЕЛЬНИК^{1,2}, М.В. ПИНЕВСКАЯ², Е.А. ОРЛОВА^{1,2}, к.м.н., С.В. СТАРЕВСКАЯ^{1,2}, к.м.н., И.Ю. МЕЛЬНИКОВА¹, д.м.н., профессор, В.И. ЛАРИОНОВА¹, д.м.н.

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

² Детская городская больница №19 им. К.А. Раухфуса, Санкт-Петербург

ДЕФИЦИТ АЛЬФА-1-АНТИТРИПСИНА У ДЕТЕЙ

Среди причин развития хронических неспецифических заболеваний легких с формированием эмфиземы у детей ведущее место занимает наследственный дефицит альфа-1-антитрипсина. Дефицит альфа-1-антитрипсина является потенциально фатальным наследственным заболеванием, недостаточно диагностируемым врачами любых специальностей. Авторы знакомят педиатров с этим наследственным заболеванием, сложностями диагностики и лечения. Приводят собственные данные по диагностике и опыту заместительной терапии дефицита альфа-1-антитрипсина препаратом с МНН альфа-1-антитрипсин человеческий.

Ключевые слова: наследственные заболевания, дефицит альфа-1-антитрипсина, пульмонология, гастроэнтерология, педиатрия, дети.

S.I. MELNIK, M.V. PINEVSKAYA, E.A. ORLOVA, PhD in medicine, S.V. STAREVSKAYA, PhD in medicine, I.Y. MELNIKOVA, MD, Prof., V.I. LARIONOVA, MD

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Public Health of the Russian Federation Health of Russia, St. Petersburg

² Children's Municipal Hospital №19 named after C.A. Rauhfus, St. Petersburg

ALPHA-1-ANTITRYPSIN DEFICIENCY IN CHILDREN

Hereditary deficiency of the alpha-1-antitrypsin occupies a leading position among the causes of chronic nonspecific lung diseases with emphysema formation. Deficiency of alpha-1-antitrypsin is a potentially fatal hereditary disease, under-diagnosed by physicians of various specialities. The authors familiarize pediatricians with this hereditary disease, difficulties of its diagnosis and treatment. There are presented own author's data on the diagnosis and the experience of the enzyme replacement therapy of alpha-1-antitrypsin deficiency with the drug INN «Alpha-1 antitrypsin human» (Respikam).

Keywords: hereditary diseases, a deficiency of alpha-1-antitrypsin, pulmonology, gastroenterology, pediatrics, children.

Неинфекционные хронические заболевания органов дыхания у детей занимают ведущие места среди причин смертности по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Установлено, что одной из причин развития хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) с развитием эмфиземы является наследственный дефицит альфа-1-антитрипсина [1]. Осведомленность практикующих врачей различных специальностей в этой области позволит улучшить диагностику данного заболевания и коморбидных с ним состояний.

ВОЗ определяет дефицит альфа-1-антитрипсина (А1АТ) как генетически детерминированное заболевание, вызванное недостаточностью этого белка. Дефицит А1АТ является недостаточно диагностируемым, потенциально фатальным наследственным заболеванием [2, 3]. В международной классификации болезней X пересмотра дефицит А1АТ отнесен к рубрике E88 «Другие нарушения обмена веществ».

Впервые дефицит А1АТ описан в 1963 г. С.В. Laurell и S. Eriksson. В ходе проведения электрофореза белков в 1 500 образцов у 5 пациентов выявлено снижение А1АТ. У троих из пяти пациентов отмечалось развитие эмфиземы в молодом возрасте. Поражение печени при дефиците А1АТ было установлено в 1969 г. Sharp, который описал развитие цирротических изменений в печени у шести

детей из группы десяти детей с дефицитом А1АТ. Наличие изменений внутри гепатоцитов, характерных для формирования полимеров патологического белка, было описано им в 1971 г. [4].

Дефициту А1АТ подвержены жители стран Северной Европы, Пиренейского полуострова и Саудовской Аравии. Распространенность в Европе варьирует в пределах от 1 на 1:800 до 1 на 2:500 новорожденных, что составляет порядка 125 000 человек [1]. В США насчитывается около 60–100 тыс. пациентов с этим заболеванием [4].

Полимеризацию могут усиливать такие факторы, как повышение температуры тела, снижение pH, нарастание концентрации А1АТ, воздействие аэрополлютантов, и прежде всего табачного дыма

Альфа-1-антитрипсин представляет собой низкомолекулярный гликопротеид с массой 52–61 кДа и составляет 80–90% фракции α1-глобулинов и 4% всех сывороточных протеинов [3].

Ген, отвечающий за его структуру, расположен на 14 хромосоме (14q32.1) и состоит из 5 экзонов. Синтез А1АТ осуществляется преимущественно в гепатоцитах, в меньшем количестве он вырабатывается макрофагами,

моноклеарными фагоцитами, нейтрофилами, бронхиальным эпителием, альвеолоцитами, клетками кишечного эпителия и паренхимы почек [1]. В печени происходит выработка неактивного предшественника А1АТ, который состоит из 418 аминокислотных остатков.

При нарушении баланса между протеазами и антипротеазами происходит поражение легочной ткани

Активная форма состоит из 394 аминокислот и трех гидрокарбонатных цепей [5–9], включает в себя три β-структуры и активный, метионин-содержащий центр [1, 6, 7, 10]. Активация А1АТ происходит путем протеолитического отщепления N-концевых пептидов. После секреции в кровь А1АТ распределяется по сосудам и в дальнейшем, благодаря кровотоку, диффундирует через эндотелиальные и эпителиальные клетки в легкие. На поверхности бронхиального эпителия А1АТ определяется в количестве 10–15% от его содержания в плазме [11]. Время на синтез занимает порядка 1,5 ч, что относит А1АТ к быстросекретируемым белкам [10]. Период полураспада составляет от 3 до 6 дней. Сывороточная концентрация А1АТ составляет 1,5–3,5 г/л (по данным нефелометрии, от 2 до 4 г/л) и может различаться у одного и того же человека в зависимости от сопутствующих заболеваний и проводимой терапии (так, при лечении эстрогенами уровень А1АТ повышается). Печень секретирует в норме 34 мг/кг А1АТ в сутки, а при развитии воспалительного и опухолевого процесса концентрация А1АТ увеличивается в 2–5 раз [7].

А1АТ относится к белкам острой фазы воспаления и принадлежит к семейству серпин (serpin protease inhibitors) [4]. К этому семейству относятся антитромбин, ингибитор С, ингибиторы плазминогена [12]. В здоровом организме существует равновесие в системе «протеолиз – антипротеолиз». Главными участниками системы антипротеолиза являются серпины. Основной задачей А1АТ является ингибирование эластазы [13] и защита тканей от протеолитического воздействия [14]. А1АТ в 10 раз интенсивнее ингибирует эластазу, чем другие серпины [15]. Эластаза расщепляет эластин, коллаген, фибронектин, ламинин, протеогликаны и другие белки экстрацеллюлярного матрикса легочной паренхимы [13].

При нарушении баланса между протеазами и антипротеазами происходит поражение легочной ткани. Воздействие поллютантов, а также бактериальная инфекция приводят к активации неспецифической защиты. Макрофаги и лейкоциты, мигрирующие в альвеолярное пространство, вырабатывают биологически активные вещества, в том числе эластазу, приводя к увеличению протеолитической активности. Являясь защитной реакцией, направленной на уничтожение чужеродного агента, у пациентов с дефицитом А1АТ сама эта реакция приводит к повреждению легочной ткани. В норме воздействие эластаз кратковременно и не превышает 20 мс [13, 15, 16]. В случае дефицита А1АТ

увеличивается до 80 мс, что приводит к деструкции эластических волокон [8] и раннему развитию эмфиземы [13, 15, 17, 18]. В дальнейшем легочная ткань замещается соединительной тканью, что приводит к обструктивным нарушениям и эмфиземе.

Расположенный на хромосоме 14q32.1 ген отвечает за продукцию А1АТ, носит название SERPINA1 (serpin peptidase inhibitor, clade A) или PI (proteinase inhibitor) [6] и имеет кодирующие экзоны – 2, 3, 4, 5 и некодирующие – 1a, 1b, 1c [19]. Экспрессию гена в стабильном состоянии регулируют промоторы, при воспалении значительная роль отводится энхансерам [20].

Ген обладает высоким полиморфизмом: в настоящее время известно более 500 аллельных вариантов, клиническое значение из которых имеет около 30 [3]. В зависимости от вырабатываемого белка А1АТ аллели кодирующего гена подразделяются на четыре функциональных класса: нормальные – I, дефицитные – II, нулевые – III, с нарушением функции – IV [19].

ВОЗ определяет дефицит альфа-1-антитрипсина как генетически детерминированное заболевание, вызванное недостаточностью этого белка

В зависимости от подвижности молекул А1АТ при электрофорезе аллели получили буквенную номенклатуру – от А до Z [18]. Белок, имеющий нормальные свойства, останавливается на середине электрофорезного геля и обозначается буквой М [1]. В настоящее время описано несколько вариантов М-аллеля – M1V, M1A, M2, M3. При этом А1АТ вырабатывается в достаточном количестве и обладает нормальной функцией [1]. Имеются результаты исследований, указывающие на то, что остальные аллели произошли в результате изменений последовательности ДНК, определяющей структуру вариантов М-аллеля. Среди них выделяют нормальные (Christchurch, В, F, X, M4, PSt.albans) редкие аллели и аномальные аллели, среди которых наиболее частыми являются S и Z [1, 21, 22]. Плазменная концентрация А1АТ у носителей Z-мутации составляет 10–20% от нормы за счет полимеризации А1АТ. Большая молекулярная масса А1АТ не позволяет ему проникать через цитоплазматическую мембрану, что приводит к накоплению в гепатоцитах. Накопление А1АТ в гепатоцитах оказывает цитотоксическое действие, приводя к развитию неонатальной желтухи, ювенильного гепатита, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [5, 18, 21, 23]. Высокая частота развития эмфиземы легких у данной группы пациентов обусловлена невозможностью ингибировать эластазу нейтрофилов небольшим количеством А1АТ, поступающим в кровотоки [6]. Мутации Mmalton и Siyama ассоциированы с полимеризацией белка [23]. Полимеризацию могут усиливать такие факторы, как повышение температуры тела, снижение рН, нарастание концентрации А1АТ, воздействие аэрополлютантов, и прежде всего табачного дыма. Цирроз печени и эмфизема в раннем возрасте характерны для гомозигот

по Mmalton [24]. Снижение концентрации A1AT у носителей S-аллелей связано с деградацией белка в гепатоцитах. В то же время количества A1AT, поступающего в кровь, достаточно для ингибирования нейтрофильной эластазы. Клиническое значение S-аллель приобретает только в сочетании с Z- или Q0-вариантами гена PI [25]. Снижение концентрации A1AT у пациентов с мутацией Mheerlen, Mprocida-, Mmineral spring-мутациями также связано с быстрой деградацией белка, что ассоциировано с высоким риском развития эмфиземы у гомозигот [26]. К продукции быстроразрушающегося A1AT приводят однонуклеотидные замены в гене PI, результатом которых является формирование преждевременных стоп-кодиров. Данные изменения характерны для гомозигот Q0granite falls, Q0mattawa, Q0bolton [18, 21, 27]. В результате экспрессии аллелей, относящихся к IV классу, происходит синтез A1AT в нормальном количестве, но с измененными функциями. Синтез аномального A1AT, близкого по свойствам к антитромбину, происходит у носителей мутации Pittsburg [27]. Такие изменения повышают риск развития геморрагического шока и смерти при воспалительных процессах и травмах и нарушения второй фазы свертывания крови [6, 28]. В клинической практике можно столкнуться с ситуациями, когда имеют место нормальные исходно количество и функции A1AT, однако отсутствует его прирост при повышении уровней ИЛ-6 и эластазы нейтрофилов при воспалении [1]. Данное состояние ассоциировано с носительством мутации Kalsheker – Poller, которую имеют 17% пациентов с ХНЗЛ [6, 27].

Носители генотипа PIMM имеют нормальный уровень A1AT, составляющий 20 мкмоль/л и более, который принимается за 100% [5]. Среди пациентов с тяжелым дефицитом A1AT 95% составляют носители ZZ-фенотипа, другие редкие варианты составляют 5% [1].

В клинической практике можно столкнуться с ситуациями, когда имеют место нормальные исходно количество и функции A1AT, однако отсутствует его прирост при повышении уровней ИЛ-6 и эластазы нейтрофилов при воспалении

Большинство пациентов с дефицитом A1AT имеют легочную форму заболевания и лишь 12% пациентов имеют поражение тканей печени. В младенческом возрасте поражение печени дебютирует с холестатической желтухой и гепатомегалиями (у 10–20%) в первые недели жизни с разрешением этих клинических симптомов в первые четыре месяца жизни [4]. Наличие поражения печени в периоде новорожденности в 20% случаев приводит к развитию цирроза печени в детском возрасте. У остальных пациентов, вероятно, патологический белок разрушается. Лабораторными признаками повреждения печени являются гипербилирубинемия за счет не прямой фракции, гиперхолестеринемия, увеличение щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, умеренный

подъем уровня трансаминаз крови [29, 30]. Примерно в 70% случаев пациенты имеют субклинические изменения лабораторных показателей [4]. Частота развития цирроза печени увеличивается с возрастом и составляет 3% среди пациентов до 20 лет и 30–50% у пожилых пациентов [31, 32]. Среди пациентов с ранним дебютом печеночных проявлений, по данным статистики, 10% умирает к 8 годам. Дефицит A1AT и атрезия желчевыводящих протоков являются ведущими показаниями для пересадки печени у детей [32]. Поражение печени во взрослом возрасте представлено мелко- и крупноузловым циррозом печени, протекает бессимптомно и может приводить к развитию печеночноклеточного рака [19]. Поражение печеночной ткани приводит к снижению синтетической способности печени и вторичному дефициту A1AT [29].

Еще одной причиной гибели пациентов с дефицитом A1AT являются онкологические заболевания. Для данной группы пациентов характерно развитие рака печени без предшествующего предракового состояния [33, 34]. У пациентов с PiZ-аллелью холангиокарциномы гепатохолангиокарциномы встречаются чаще, чем в общей популяции [4].

Поражение легких в виде эмфиземы, обструктивных нарушений, рецидивирующих бронхитов, повторных пневмоний чаще всего встречается у носителей Z- и S-аллелей, наиболее тяжелые формы встречаются у носителей этих аллелей в гомозиготном состоянии. При этом уровень A1AT не превышает 30–40 мг/дл (5–6 мкмоль/л). По данным литературы, описывается разный возраст клинических проявлений поражения легочной ткани. В одних источниках указано, что к возрасту 20–40 лет эти пациенты имеют тяжелую панацинарную эмфизему с поражением нижних долей легких. Клинически поражение легких проявляется незначительным кашлем, быстро прогрессирующей одышкой, у курильщиков – симптомами хронического бронхита. Выраженность поражения легочной ткани очень варьирует и может сохраняться у курильщиков с Pi*ZZ-фенотипом и снижена у некурящих носителей этого же фенотипа. По другим данным, как у курящих, так и некурящих пациентов поражение легочной ткани редко развивается до возраста 25 лет. По данным Fregonese L., у курящих пациентов эмфизема развивается в возрасте 30–40 лет, у некурящих – в 50–70 лет [20]. При наличии хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы (БА) необходимо исследование гена Pi на наличие носительства дефицитных аллелей [22]. Дефицит A1AT при наличии патологии бронхолегочной системы диагностируется крайне редко ввиду заблуждения о низкой распространенности дефицита A1AT, взаимоисключающих диагнозах БА и дефиците A1AT, ложном представлении об изолированных проявлениях каждого из заболеваний [28].

Вопрос сочетания дефицита A1AT и БА изучался многими учеными. При этом получены разноречивые результаты. Так, по данным McElvaney N.G. [35], среди пациентов с БА в 31% случаев эти больные являлись гомозиготами PIZZ. В работах M. Needham показана высокая распро-

страненность PIMS у пациентов с БА [36]. В то же время количество носителей PIMS среди пациентов с БА и без таковой было сопоставимым в работах Katz R.M. et al. (1976). Сравнивая течение БА у пациентов с различными аллелями, не было получено различий у носителей генотипов PIMM и PIMS [37], а у носителей PIMZ-генотипа БА встречалась в три раза чаще по сравнению с носителями PiZZ [38]. В то же время среди пациентов с тяжелой, стероид-зависимой БА чаще встречается носительство аллеля PiZ [37].

Ассоциация БА и дефицита A1AT в семейном анамнезе была показана в работах Bruttman G. [39].

Поражение легких в виде эмфиземы, обструктивных нарушений, рецидивирующих бронхитов, повторных пневмоний чаще всего встречается у носителей Z- и S-аллелей, наиболее тяжелые формы встречаются у носителей этих аллелей в гомозиготном состоянии

Информация о патологии легких у детей с дефицитом альфа-1-антитрипсина немногочисленна, что побудило нас к публикации результатов наблюдения детей с верифицированным первичным дефицитом альфа-1-антитрипсина.

Под нашим наблюдением находилось 5 детей с дефицитом A1AT в возрасте от 1 до 9 лет, трое мальчиков и две девочки. Все мальчики являлись гомозиготами по Z-аллели, девочки имели PiMZ-фенотип.

Всем детям данный диагноз был установлен до обследования в нашем стационаре.

Приводим клинический пример пациента с дефицитом альфа-1-антитрипсина.

Пациент К., от 1-й беременности, протекавшей на фоне хронического пиелонефрита без обострений. Роды в срок, через естественные родовые пути. Антропометрические данные при рождении в пределах нормальных значений. Вес 3250, длина 51 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Период новорожденности без патологии. С рождения ребенок находится на естественном вскармливании. С возраста 3 месяцев отмечено снижение весовых прибавок, что потребовало дополнительного обследования, при котором было установлено стойкое повышение уровня трансаминаз (АЛТ 110 ЕД/л, АСТ 80 ЕД/л, при норме 0–40 ЕД/л). Результаты обследования на вирусные гепатиты – отрицательные. Уровень общего билирубина и его фракций – в пределах нормальных значений. При определении уровня альфа-1-антитрипсина (A1AT) отмечено его снижение до 0,3 г/л (норма 1,2–2,0 г/л). Установлен PiZZ-фенотип (p.E342K). С целью верификации характера поражения печени была проведена ее биопсия. В микропрепарате получены типичные для дефицита A1AT PAS(+)-включения. С возраста 6 лет отмечались стойкие изменения физикальных данных легких – среднепузырчатые хрипы в проекции S6 справа. При этом изменений в клиническом анализе крови и на рентгенограмме органов грудной клетки выявлено не было.

С целью уточнения поражения органов дыхания пациент был обследован в пульмонологическом отделении СПбГБУЗ «Детская городская больница №19 им. К.А. Раухфуса». При осмотре обращали на себя внимание сниженное настроение, астенический тип телосложения. Вес 15 кг (1). Рост 105 см (3). Микросоматотип. Дисгармоническое развитие. При аускультации легких выслушивались среднепузырчатые хрипы в проекции S6 справа. Перкуторно ясный легочный звук без локальных изменений. В остальном внутренние органы без патологии. По данным функции внешнего дыхания (ФВД) (спирометрия, импульсная осциллометрия, общая бодиплетизмография) жизненная емкость легких (ЖЕЛ) в пределах нормы, обструктивные нарушения не выявлены. Бронходилатационные пробы с сальбутамолом, атровентом отрицательные. На рентгенограмме органов грудной клетки без очаговых и инфильтративных изменений. С учетом локальных физикальных изменений, а также основного диагноза было принято решение о проведении углубленного пульмонологического обследования, которое включало в себя мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) органов грудной клетки, фибробронхоскопию. По данным МСКТ установлено, что воздушность легких в пределах нормальных значений (-860 НУ), в проекции S2 справа имеется булла. По данным фибробронхоскопии, эндобронхит 1–2-й степени.

С учетом полученных результатов обследования был установлен диагноз «Дефицит альфа-1-антитрипсина: Эмфизема легких, хронический гепатит».

Информация о патологии легких у детей с дефицитом альфа-1-антитрипсина немногочисленна, что побудило нас к публикации результатов наблюдения детей с верифицированным первичным дефицитом альфа-1-антитрипсина

В настоящее время с целью заместительной терапии в Российской Федерации зарегистрирован препарат Респикам, представляющий собой альфа-1-антитрипсин для внутривенного введения. Учитывая период полувыведения препарата, инфузии необходимо проводить 1 раз в неделю, пожизненно. Расчет дозы препарата происходит на килограмм веса пациента. С учетом раннего дебюта эмфизематозных изменений, снижения качества жизни, астенизации пациента врачебной комиссией в составе генетика, пульмонолога и гепатолога было принято решение о проведении заместительной терапии пациенту с PiZZ-фенотипом и эмфиземой легких. По решению врачебной комиссии, в состав которой входили генетик, пульмонолог, гастроэнтеролог, педиатр, было принято решение начать заместительную терапию пациенту с PiZZ-фенотипом и эмфиземой легких. В качестве препарата использовался МНН альфа-1-антитрипсин человеческий, коммерческое название Респикам, в дозе 60 мг/кг/введение. Согласно рекомендациям Американского торакального общества и Европейского респираторного общества, заместительная терапия проводится с частотой внутривенной инфузии 1 раз в неделю. На фоне проводимой

терапии отмечено нарастание уровня А1АТ, регресс физи-
кальных изменений в легких, нормализация уровня транс-
аминаз, улучшение аппетита и эмоционального фона
ребенка, нарастание весовых прибавок. Через год тера-
пии пациент достиг возрастных норм в антропометриче-
ских данных и в настоящее время трактуется как гармо-
ничный мезосоматотип. По данным МСКТ, без динамики.

Таким образом, заместительная терапия дефицита
альфа-1-антитрипсина препаратом МНН альфа-1-
антитрипсин человеческий, коммерческое название
Респикам в дозе 60 мг/кг/введение, позволила суще-
ственно улучшить качество жизни пациента с данным
заболеванием, а также нормализовать физикальные и
лабораторные результаты.



ЛИТЕРАТУРА

1. Жигальцова-Кучинская А., Сивичка Л.Н., Даниленко Н.Г., Жигальцов А.М., Нагорнов И.В., Метельский С.М. Дефицит альфа-1-антитрипсина: генетические основы, эпидемиология, значение в развитии бронхо-легочной патологии. *Вестник ВГМУ*, 2015, 14(6): 39-52.
2. Vidal R et al. Diagnostico y tratamiento del deficit de alfa-1antitripsina Guidelines for the Diagnosis and Management of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Arch. Bronconeumol.*, 2006 Dec, 42(12): 645-659.
3. α 1-Antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *WHO Bulletin OMS*, 1997, 75(5): 397-415.
4. Колесникова Е.В. Альфа-1-антитрипсиновая недостаточность: Современный взгляд на проблему. *Сучасна гастроентерологія*, 2008, 2(40): 93-98.
5. Веремеенко К.Н. Ферменты протеолиза и их ингибиторы в медицинской практике. Киев, 1971. 216 с.
6. Дидковский Н.А. Жарова М.А. Значение наследственных факторов в развитии эмфиземы легких. *Тер. архив*, 2006, 78(3): 70-73.
7. Веремеенко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.И. Протеолиз в норме и при патологии. Киев: Здоровья, 1988. 199 с.
8. Katz RM, Lieberman J, Siegel SC. Alpha-antitrypsin levels and prevalence of Pi variant phenotypes in asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol*, 1976 Jan, 57(1): 41-5.
9. Crowther DC, Belorgey D, Miranda E, Kinghorn KJ, Sharp LK, Lomas DA. Practical genetics: alpha-1antitrypsin deficiency and the serpinopathies. *Eur J Hum Genet*, 2004 Mar, 12(3): 167-72.
10. Averyanov AV, Polivanova AE. Defitsit α 1-antitripsina i khronicheskaiia obstruktiivnaia bolezn' legkikh [A1-antitrypsin deficiency and chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya*, 2007, 3: 103-9.
11. Hubbard RC, Crystal RG. Strategies for aerosol therapy of alpha 1-antitrypsin deficiency by the aerosol route. *Lung*, 1990, 168(Suppl): 565-78.
12. Snyder MR, Katzmann JA, Butz ML et al. Diagnosis of α 1antitrypsin deficiency: an algorithm of quantitation, geno typing, and pheno typing. *Clin. Chem.*, 2006, 12: 2236-2242.
13. Churg A, Wang X, Wang RD, Meixner SC, Prydzial EL, Wright JL. α 1-Antitrypsin suppresses TNF- α and MMP-12 production by cigarette smoke-stimulated macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2007 Aug, 37(2): 144-51.
14. Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factoralpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996 Feb, 153(2): 530-4.
15. Mueller R, Chanez P, Campbell AM, Bousquet J, Heusser C, Bullock GR. Different cytokine patterns in bronchial biopsies in asthma and chronic bronchitis. *Respir Med*, 1996 Feb, 90(2): 79-85.
16. Schwartz RH, Van Ess JD, Johnstone DE, Dreyfuss EM, Abrishami MA, Chai H. Alpha-1 antitrypsin in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 1977 Jan, 59(1): 31-4.
17. Janciauskiene S, Larsson S, Larsson P, Virtala R, Jansson L, Stevens T. Inhibition of lipopolysaccharide mediated human monocyte activation, in vitro, by alpha1-antitrypsin. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004 Aug, 321(3): 592-600.
18. Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева Е.Н. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы : учеб. пособие для системы последиплом. образования врачей. СПб.: Диалект, М.: БИНОМ, 2005. 862 с.
19. Шапошникова Н.А., Шулятьев И.С., Варванина Г.Г., Дроздов В.Н. Клиническое значение наследственного и приобретенного дефицита альфа-1-антитрипсина у больных циррозом печени и болезнью Вильсона-Коновалова. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2010, 10: 12-16.
20. Бродская О.Н. Наследственная недостаточность α 1-антитрипсина. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*, 2008, 4: 58-59.
21. Crowther DC et al. Practical genetics: alpha-1-antitrypsin deficiency and the serpinopathies. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2004 Mar, 12(3): 167-172.
22. Аверьянов А.В., Поливанова А.Э. Дефицит α 1-антитрипсина и хроническая обструктивная болезнь легких. *Пульмонология*, 2007, 3: 103-109.
23. Castaldi PJ et al. Development of predictive models for airflow obstruction in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am. J. Epidemiol.*, 2009 Oct, 170(8): 1005-1013.
24. Davis ID et al. The pathologic spectrum of the nephropathy associated with α 1-antitrypsin deficiency. *Hum. Pathol.*, 1992 Jan, 23(1): 57-62.
25. Churg A et al. α 1-Antitrypsin suppresses TNF- α and MMP-12 production by cigarette smoke-stimulated macrophages. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2007 Aug, 37(2): 144-151.
26. American Thoracic Society. European Respiratory Society Statement, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000, 168(7): 818-900.
27. Видаль Р. и др. Рекомендации по диагностике и ведению больных с дефицитом α 1-антитрипсина Испанского общества пульмонологии и торакальной хирургии (SEPAR). *Пульмонология*, 2008, 1: 14-28.
28. Назаров П.Г. Реактанты острой фазы воспаления. СПб.: Наука, 2001. 423 с.
29. Elzouki AN et al. Strong link between the alpha1-antitrypsin PiZ allele and Wegener's granulomatosis. *J. Intern. Med.*, 1994 Nov, 236(5): 543-548.
30. Tanash HA, Nilsson PM, Nilsson JA et al. Survival in severe alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Respir. Res.*, 2010, 11: 44. PMID: 20420704.
31. Bornhorst J, Calderon F, Procter M et al. Genotypes and serum concentrations of human alpha 1 antitrypsin «P» protein variants in a clinical population. *J. Clin. Pathol.*, 2007, 60: 1124-1128.
32. Standards for the Diagnosis and Management of Individuals with Alpha 1 Antitrypsin Deficiency. *Am. J. Respirator. Crit. Care Med*, 2003, 168: 818-900.
33. Frederick K. Askari Molecular mechanism of hepatocellular injury in alpha1 antitrypsin deficiency. *Hepatology*, 2005, 21(Iss. 6): 1745-1747.
34. Strange C, Dickson R, Carter C et al. Genetic testing for alpha 1antitrypsin deficiency. *Genet. Med.*, 2004, 6: 204-210.
35. Keatings VM et al. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factoralpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996 Feb, 153(2): 530-534.
36. Needham M, Stockley RA. α 1-antitrypsin deficiency. 3: Clinical manifestations and natural history. *Thorax*, 2004 May, 59(5): 441-445.
37. Katz RM, Lieberman J, Siegel SC. Alpha-antitrypsin levels and prevalence of Pi variant phenotypes in asthmatic children. *J Allergy Clin. Immunol.*, 1976, 57(1): 41-45.
38. Bomhorst JA et al. Genotypes and serum concentrations of human alpha-1antitrypsin «P» protein variants in a clinical population. *J. Clin. Pathol.*, 2007 Oct, 60(10): 1124-1128.
39. Katz RM, Bruttman G. Alpha-1 antitrypsin levels and prevalence Bruttman G. Reagin asthma and familial alpha-1antitrypsin deficiency. *Nouv. Presse Med.*, 1974 Mar, 3(10): 589-591.

О.А. СЛЕСАРЕВА^{1,2}, Т.Е. ПОТЕМИНА¹, д.м.н., профессор

¹ Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России

² Нижегородская областная детская клиническая больница

ФАКТОРЫ РИСКА

РАЗВИТИЯ Фолликулярных кист челюстей у детей

В работе приведены результаты обзора современной отечественной и зарубежной литературы, обобщены данные о факторах риска развития фолликулярных кист челюстей у детей. Рассмотрены вопросы актуальности отдельных факторов риска, а также влияние их сочетания на возникновение фолликулярных кист. Сделан вывод об отсутствии главного, или ведущего, фактора, способствующего развитию фолликулярных кист. Указана необходимость дальнейшего изучения мультифакториальности их патогенеза. Это поможет разработать критерии выявления лиц, входящих в группы риска по образованию фолликулярных кист челюстей, определить необходимость и принципы профилактики и обследования для раннего обнаружения патологических изменений.

Ключевые слова: фолликулярные кисты челюстей, факторы риска, обзор литературы, патогенез, дети.

О.А. SLESAREVA^{1,2}, Т.Е. POTEMINA¹, MD, Prof.

¹ Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia

² Nizhny Novgorod Regional Children Clinical Hospital

RISK FACTORS OF JAW FOLLICULAR CYSTS DEVELOPMENT IN CHILDREN

The scientific article contains the results of the review of modern domestic and foreign literature. Risk factors data of follicular cysts of the jaws in children are generalized. Relevant points of individual risk factors, and the influence of their combination on the event of follicular cysts are reviewed. There was made a conclusion about the absence of the chief, leader factor, which conduces the evolution of follicular cysts. The necessity of further study of multifactorial pathogenesis. This will help to develop identifying criteria of persons with risk for the evolution of follicular cysts of the jaws, the necessity and the principles of prevention and screening for early detection of abnormalities are pointed.

Keywords: dentigerous cysts of the jaws, risk factors, review, pathogenesis, children.

Под термином «фолликулярные кисты», помимо собственно фолликулярных кист, являющихся результатом порока зубообразовательного эпителия, понимают также кисты, формирующиеся вокруг зачатков постоянных зубов под воздействием воспалительных факторов от корней молочных зубов, находящихся в непосредственной близости.

Однако у одних пациентов такие молочные зубы сохраняются до времени физиологической смены, благополучно освобождая место формирующимся постоянным зубам, у других – происходит повреждение фолликула постоянного зуба, формирование кистозной полости из его оболочек, разрушение костной ткани. Вероятно, это связано с различным сочетанием внешних и внутренних факторов, способствующих развитию фолликулярных кист челюстей. Вопросы актуальности отдельных факторов риска, способствующих возникновению фолликулярных кист челюстей у взрослых и детей, и особенно их сочетания, изучены недостаточно.

Нами предложен краткий обзор состояния данной проблемы по имеющимся литературным источникам.

В отечественной и зарубежной литературе рассматриваются следующие факторы возникновения фолликулярных кист челюстей.

1. Неправильная тактика лечения молочных зубов

Развитие кист связано с неэффективным лечением хронических форм пульпита и периодонтита молочных зубов, прежде всего моляров [1]. В связи с особенностями

анатоми-топографического строения психоэмоционального состояния пациентов детского возраста диагностика хронических форм осложненного кариеса может представлять значительные трудности. В свою очередь, неверная диагностика степени поражения приводит к выбору ошибочной тактики лечения. Проведение консервативного лечения для сохранения зуба в то время, когда уже появились патологические изменения в тканях пульпы, приводит к развитию периодонтита, который, распространяясь в ширину и глубину, влияет на зачаток постоянного зуба.

2. Применение резорцин-формалинового метода

В 1980-х – начале 90-х гг. широкое распространение получил резорцин-формалиновый метод лечения осложненного кариеса молочных зубов. Резорцин-формалиновая смесь и затем паста оказывают вредное влияние на ткани периодонта. Лечение временных зубов проводилось в большинстве случаев без рентгеноконтроля [2]. С момента лечения до выявления кисты проходит около 4 лет [3].

3. Недостаточные усилия родителей в вопросах профилактики стоматологических заболеваний у детей

Родители должны начинать гигиенический уход за полостью рта ребенка с момента прорезывания первого молочного зуба (в возрасте 5–6 мес.). К моменту прорезывания у ребенка 8–10 зубов, как правило к 1-му году, родители должны очищать зубы у детей 2 раза в день (утром и вечером) мягкой детской зубной щеткой и

использовать детскую гелеобразную зубную пасту. Контролем правильной чистки зубов во всех возрастных периодах должно служить отсутствие на них видимого налета [4–6]. За последние 15 лет наблюдается увеличение распространенности и интенсивности кариеса молочных зубов. При этом резко увеличилось число детей с данной патологией уже в возрасте полутора-двух лет [7].

Влияние мутаций в генах на формирование фолликулярных кист челюстей подтверждает также множественное кистообразование при синдроме Горлина – Гольца (наследственное аутосомно-доминантное заболевание с преимущественным поражением кожи, мышц, скелета и глаз)

4. Сохраняющаяся недоступность стоматологической помощи в отдаленных от городских центров населенных пунктах

За последние десять лет уровень стоматологической заболеваемости возрос, а доступность бесплатной стоматологической помощи снизилась: у взрослых доля санированных к числу нуждающихся уменьшилась с 70 до 40%, у детей – с 80 до 60%. При формировании рынка стоматологических услуг произошло всемерное удорожание стоматологической помощи, расслоение потока пациентов по материальным возможностям и выбору технологий для лечения и, как следствие этого, уменьшение ее доступности для большинства граждан. В таких условиях страдают социально незащищенные слои населения: дети, пенсионеры, инвалиды, военнослужащие, учащиеся и др., потому что выделяемых из бюджета и фонда ОМС средств крайне недостаточно для использования при лечении всего населения. Социальная незащищенность отдельных категорий граждан – это главный негативный фактор становления рыночных отношений в здравоохранении [8].

5. Загрязненность среды проживания

В литературе широко освещаются вопросы неблагоприятного влияния экологических факторов на стоматологический статус детей [9–12]. Стоматологическое здоровье определяется факторами эндогенной и экзогенной природы, а ткани полости рта у детей очень чувствительны к негативным воздействиям окружающей среды [13].

Развернутый анализ основных показателей здоровья детей, проведенный по итогам Всероссийской диспансеризации детей в 2002 г., показал рост распространенности факторов риска формирования нарушений здоровья и развития, увеличение заболеваемости за десятилетний период. В 2002 г., так же как и в 80-х, 90-х гг., в структуре заболеваемости 1-е ранговое место занимали болезни органов пищеварения, которые составили четверть всех нозологических форм и были представлены преимущественно кариесом, аномалиями положения зубов и соот-

ношения зубных дуг. Значительное увеличение уровня патологической пораженности отмечено по классу новообразований [14].

Имеются многочисленные сообщения о повышенной заболеваемости детей, проживающих на экологически неблагоприятных территориях, различными болезнями органов дыхания, кроветворения, пищеварения, нервной системы и органов чувств, ЛОР-органов, эндокринной системы, кожи и подкожной клетчатки. Также отмечены случаи расстройства питания, нарушения различных сторон обмена и т. д. [15–18].

6. Наследственность, травма, переохлаждение способствуют развитию фолликулярных кист [19]

В отдельных случаях можно наблюдать образование у одного и того же больного множества фолликулярных кист. Это дает основание считать возможным наличие индивидуальной предрасположенности к кистообразованию [20].

Тот факт, что фолликулярные кисты чаще встречаются в детском возрасте, в то время как радикулярные кисты распространены у взрослых, может указывать в сторону большей генетической причастности к этиологии фолликулярных кист по сравнению с радикулярными. В настоящее время хорошо известно, что существует генетическая основа для любого вида болезни. Некоторые зависят от одного гена, в то время как большинство из них полигенно и имеет многофакторную зависимость. Генетическая основа может объяснить широкий спектр реакций организма на различные факторы окружающей среды (вирусы, бактерии, яды и т. д.), влияя на формирование одонтогенных кист [21].

Влияние мутаций в генах на формирование фолликулярных кист челюстей подтверждает также множественное кистообразование при синдроме Горлина – Гольца (наследственное аутосомно-доминантное заболевание с преимущественным поражением кожи, мышц, скелета и глаз).

Стоматологическое здоровье определяется факторами эндогенной и экзогенной природы, а ткани полости рта у детей очень чувствительны к негативным воздействиям окружающей среды

Таким образом, при рассмотрении литературных источников, посвященных исследованию факторов риска развития фолликулярных кист челюстей, нами не выявлено какого-либо ведущего или обязательного. По всей видимости, возникновение, прогрессирование и неэффективное лечение осложненных форм кариеса на фоне генетической предрасположенности под воздействием неблагоприятной экологической обстановки являются комплексным условием, приводящим к формированию фолликулярных кист челюстей. Все это демонстрирует необходимость дальнейшего изучения мультифакторности фолликулярных кист челюстей.



ЛИТЕРАТУРА

1. Персин Л.С., Елизарова В.М., Дьякова С.В. Стоматология детского возраста. Изд. 5-е, перераб. и доп. М.: Медицина, 2003.
2. Кушнер А.Н., Лапковский В.И., Петрович Н.И. Одонтогенные кисты у детей: эпидемиология и лечение. *Современная стоматология*, 2013, 2(57): 67-70.
3. Жардецкий А.И., Сытик Н.С., Василевская Л.К. *Стоматологический журнал*, 2004, 3: 62-63.
4. Федоров Ю.А., Кошовская В.А., Жидких В.Д., Цибуленко Н.В. Организационные и методические основы профилактики кариеса зубов. Учебное пособие. Л.: ЛенГИДУВ, 1987: 21.
5. Рождественская Н.В. Эффективность профилактики и лечения кариеса зубов у детей раннего возраста. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2000: 18.
6. Терехова Т.Н., Лопруженко Т.В. Профилактика стоматологических заболеваний. Минск: Беларусь. 2004: 169-176.
7. Жулев Е.Н., Косюга С.Ю., Колесова О.В. Эффективность экзогенной лекарственной профилактики кариеса у детей в период сформированного временного прикуса. *Стоматология детского возраста и профилактика*, 2010, 1(32): 39-43.
8. Шепин О.П., Медик В.А. Общественное здоровье и здравоохранение: учебник. 2011.
9. Горячева В.В. Оптимизация диагностики и лечения кариеса эмали постоянных зубов в системе школьной стоматологии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Самара, 2013.
10. Ковалевский А.М. Анализ стоматологического обслуживания молодежи крупного города на примере Санкт-Петербурга. *Клиническая медицина и патофизиология*. 1997: 54-56.
11. Филимонова О.И. Влияние техногенных факторов на стоматологическую заболеваемость населения. Клиника, терапия и профилактика. Автореф. дис. д-ра мед. наук. Пермь, 2002.
12. Кузьмина Э.М., Васильева Т.В. Эпидемиологическое обследование населения Нижнего Новгорода. *Нижегородский медицинский журнал, приложение Стоматология*, 2003: 53-55.
13. Косюга С.Ю. Особенности профилактики стоматологических заболеваний у детей в зависимости от эколого-гигиенической ситуации крупного промышленного города. Автореф. дис. д-ра мед. наук. Н. Новгород, 2009.
14. О состоянии здоровья детей в Российской Федерации. Доклад МЗ РФ по итогам Всероссийской диспансеризации детей в 2002 г. МЗ РФ, 2002.
15. Зорина И.Г. Влияние факторов среды обитания на формирование заболеваемости и пре-морбидных состояний у школьников. *Здоровье населения и среда обитания*, 2012, 7: 25-27.
16. Маркова С.В. Здоровье детей, проживающих в различных экологических условиях: сборник науч. тр. межрегион. научно-практ. конф. «Перспективы развития гематологической службы в Республике Саха (Якутия)». Под ред. В.Н. Ядрихинской. Киров, 2013: 135-145.
17. Мингазова Э.Н., Меркулова Н.А. Прогнозирование заболеваемости детского населения в связи с изменением загрязнения атмосферного воздуха. *Здоровье населения и среда обитания*, 2011, 6: 13-17.
18. Ситало С.Г., Паранько Н.М. Воздействие загрязнения атмосферного воздуха на здоровье детей. *Гигиена и санитария*, 2009, 3: 22-24.
19. Ткаченко П.И., Старченко И.И., Белоконов С.А., Шешукова Я.П., Белоконов Н.П. Клинико-морфологические аспекты фолликулярных кист челюстей у детей. *Вестник проблем биологии и медицины*, 2013, 1(1).
20. Бернадский Ю.И. Основы челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии. 3-е изд., перераб. и доп. Витебск: Белмедкнига, 1998.
21. Manor E, Kachko L, Puterman MB, Szabo G and Bodner L. Cystic Lesions of the Jaws – A Clinicopathological Study of 322 Cases and Review of the Literature. *Int J Med Sci*, 2012, 9(1): 20-26. doi:10.7150/ijms.9.20 PMID: 22211085 PMCID: PMC3222086.

МЕСТО И РОЛЬ МЕТАБИОТИКОВ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

2 июня 2017 г. в городе Казани состоялась шестая «Национальная школа по инфекционным болезням», а 15–16 июня 2017 г. в Санкт-Петербурге состоялся II Российский форум с международным участием «Современная педиатрия. Санкт-Петербург – Белые ночи – 2017», где принимали участие педиатрические сообщества, информирующие российских педиатров о современных возможностях профилактики, диагностики и терапии различных заболеваний у детей и подростков. В фокусе внимания участников, в частности, были вопросы медикаментозной коррекции дисбиотических состояний у детей. В своем выступлении на тему: «Место метабитиков в арсенале современного педиатра» д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор кафедры детских болезней Первого МГМУ им. Сеченова Александр Васильевич Горелов отметил, что, согласно данным Федерального центра государственного санитарно-эпидемиологического надзора Министерства здравоохранения Российской Федерации и Роспотребнадзора, в России в 2014 г. было диагностировано 535 342 случая острых кишечных инфекций у детей в возрасте до 17 лет. Одним из наиболее распространенных признаков инфекционных кишечных заболеваний является диарея, при лечении которой необходимо устранить не только симптом – учащенный жидкий стул, но и его причину. Сегодня ученые считают одной из важных причин развития диареи нарушение состава бактериальной флоры кишечника, обусловленное внутренними или внешними факторами. Это состояние принято называть дисбактериозом, или дисбиозом. Помимо диареи, для дисбактериоза характерны вздутие, запоры, боль или дискомфорт в животе, урчание, повышенное газообразование.

В своем докладе заведующая кафедрой гастроэнтерологии ФП и ДПО (факультета послеузовского и дополнительного профессионального образования) Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (СПбГПМУ МЗ РФ), главный детский гастроэнтеролог Санкт-Петербурга Елена Александровна Корниенко обозначила роль препаратов группы метабитиков в формировании метабиты в кишечнике ребенка. Профессор Корниенко Е.А. напомнила, что кишечная микробиота –

совокупность бактерий и других живых микроорганизмов в кишечнике человека – играет важную роль, выполняя пищеварительную, иммунную, бактерицидную и другие функции. Согласно современным научным данным, число микробов в кишечнике превышает число клеток организма человека в 10 раз. При нарушении бактериального состава микробиоты может развиваться состояние, которое называется дисбактериоз, или дисбиоз.

Эксперты подчеркнули, что для нормализации кишечной микробиоты традиционно применяются две основные группы препаратов: пробиотики (живые бактерии или грибки, которые обычно высушивают для обеспечения необходимого срока хранения) и метабитики (их готовые к действию метаболиты). Метабитики отличаются от пробиотиков тем, что если для высушенных пробиотиков необходима активация в кишечнике, после которой они могут начать выработку метаболитов, то метабитики содержат уже готовые метаболиты и не требуют дополнительной активации.

Особую роль в процессе формирования микрофлоры в кишечнике и в питании слизистой кишечной стенки играют такие метаболиты бактерий, как короткоцепочечные жирные кислоты и молочная кислота. Они, будучи предварительно полученными от четырех видов полезных бактерий (*Lactobacillus helveticus*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus acidophilus*, *Enterococcus faecalis*), в отличие от живых бактерий в пробиотиках, не разрушаются в кислой среде желудка, под воздействием желчи и пищеварительных ферментов, а также при совместном использовании с антибиотиками сохраняют свою эффективность.

Метабитики применяются для коррекции ряда состояний: нарушения физиологической флоры тонкого и толстого кишечника (во время и после лечения антибиотиками или сульфаниламидами, лучевой терапии); диарея, метеоризм, запоры; гастроэнтерит, колит; расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта, вызванные сменой климата; сальмонеллез в стадии реконвалесценции (в том числе у детей грудного возраста). Возможно назначение детям с рождения благодаря разнообразным формам выпуска – в виде капель и новой удобной форме саше со взрослой и детской дозировками.

1. ХАРАКТЕРНЫМ ПРИЗНАКОМ ЭКЗОКРИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПО ДАННЫМ КОПРОЛОГИИ ЯВЛЯЕТСЯ ОБНАРУЖЕНИЕ:
 - А. мышечных волокон
 - Б. нейтрального жира
 - В. жирных кислот
 - Г. крахмала
 - Д. растительной клетчатки
2. ХАРАКТЕРНЫМ ПРИЗНАКОМ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЖЕЛЧЕОТДЕЛЕНИЯ ПО ДАННЫМ КОПРОЛОГИИ ЯВЛЯЕТСЯ ОБНАРУЖЕНИЕ:
 - А. мышечных волокон
 - Б. нейтрального жира
 - В. жирных кислот
 - Г. крахмала
 - Д. растительной клетчатки
3. ОСНОВНОЙ ПРИЧИНОЙ НЕДЕРЖАНИЯ КАЛА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ ЯВЛЯЕТСЯ:
 - А. хронический запор
 - Б. опухоль кишечника
 - В. анальные трещины
 - Г. дивертикулез
 - Д. болезнь Крона
4. ГАСТРОПРОТЕКТОР, РЕКОМЕНДУЕМЫЙ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ В ПЕРИОД ОБОСТРЕНИЯ, ЭТО:
 - А. метронидазол
 - Б. фузидин
 - В. солкосерил
 - Г. омепразол
 - Д. фосфалюгель
5. АНТИСЕКРЕТОРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В СОСТАВЕ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ – ЭТО:
 - А. адреноблокаторы
 - Б. блокаторы H1-гистаминовых рецепторов
 - В. м-холиноблокаторы
 - Г. растворимые бикарбонаты
 - Д. ингибиторы протонной помпы
6. В РЕКОМЕНДУЕМУЮ СХЕМУ ЛЕЧЕНИЯ ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С *H. PYLORI*, В ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ ВХОДИТ:
 - А. антацид + антибиотик
 - Б. Де-Нол + гастропротектор
 - В. антибиотик + блокатор протонной помпы + Де-Нол
 - Г. антибиотик + сульфат натрия
 - Д. Де-Нол + фуразолидон
7. ХАРАКТЕРНОЕ ЛЕЧЕБНОЕ СВОЙСТВО МААЛОКСА:
 - А. прокинетическое
 - Б. нейтрализация хлористоводородной кислоты
 - В. антихеликобактерная активность
 - Г. коррекция дисбиотических нарушений
 - Д. спазмолитическое
8. ПРИМЕНЕНИЕ АНТАЦИДОВ ПОКАЗАНО ПРИ:
 - А. язвенной болезни 12-перстной кишки в качестве монотерапии
 - Б. запорах
 - В. функциональной диспепсии
 - Г. гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в качестве монотерапии
 - Д. язвенной болезни 12-перстной кишки в составе эрадикационных схем
9. ПРЕПАРАТ – ИНГИБИТОР ПРОТОННОЙ ПОМПЫ – ЭТО:
 - А. ранитидин
 - Б. фамотидин
 - В. омепразол
 - Г. гевискон
 - Д. альмагель
10. СТРУКТУРУ ГЕЛЯ В ЖЕЛУДКЕ ОБРАЗУЕТ ПРЕПАРАТ:
 - А. маалокс
 - Б. ранитидин
 - В. викаир
 - Г. гевискон
 - Д. Де-Нол
11. ПРЕПАРАТ, ОБЛАДАЮЩИЙ ГАСТРОПРОТЕКТИВНЫМИ СВОЙСТВАМИ, ЭТО:
 - А. Де-Нол
 - Б. фуразолидон
 - В. клацид
 - Г. омепразол
 - Д. лоратадин
12. АНТАЦИД, РАЗРЕШЕННЫЙ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ У РЕБЕНКА В ВОЗРАСТЕ 1 МЕСЯЦА ПРИ УПОРНЫХ СРЫГИВАНИЯХ, ЭТО:
 - А. маалокс
 - Б. альмагель
 - В. фосфалюгель
 - Г. гевискон
 - Д. ренни
13. ПРЕПАРАТ ИЗ ГРУППЫ АНТАЦИДОВ – ЭТО:
 - А. ранитидин
 - Б. омепразол
 - В. фосфалюгель
 - Г. рабепразол
 - Д. фамотидин
14. ГАСТРОПРОТЕКТИВНЫМ ЭФФЕКТОМ ОБЛАДАЕТ:
 - А. ранитидин
 - Б. солкосерил
 - В. омепразол
 - Г. фамотидин
 - Д. лоратадин
15. ГЕПАТОПРОТЕКТОР, РЕКОМЕНДУЕМЫЙ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХОЛЕСТАЗА У РЕБЕНКА ДО ГОДА, ЭТО:
 - А. гепабене
 - Б. галстена
 - В. урсофальк
 - Г. эссенциале
 - Д. карсил
16. РАНИТИДИН ОТНОСИТСЯ К ГРУППЕ:
 - А. адреноблокаторов
 - Б. м-холиноблокаторов
 - В. ингибиторов протонной помпы
 - Г. антацидов
 - Д. блокаторов гистаминовых H2-рецепторов
17. ПРЕПАРАТ, СПОСОБНЫЙ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ СТИМУЛИРОВАТЬ ОБРАЗОВАНИЕ ЯЗВЫ ЖЕЛУДКА, ЭТО:
 - А. инсулин
 - Б. кетотифен
 - В. дигоксин
 - Г. преднизолон
 - Д. супрастин
18. ТРИМЕБУТИН (ТРИМЕДАТ) ОБЛАДАЕТ СВОЙСТВАМИ:
 - А. спазмолитика и прокинетика
 - Б. гастропротектора
 - В. антибактериальным
 - Г. антисекреторным
 - Д. желчегонным

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

ЗАДАЧА 1

У подростка 14 лет перед плановой аденотомией в анализе крови выявлен HBsAg. Жалоб у ребенка нет. Мальчик правильного телосложения, удовлетворительного питания. Кожа бледно-розовая, склеры чистые. Живот мягкий, безболезненный, печень и селезенка не увеличены. При УЗИ-исследовании выявлена аномальная форма желчного пузыря, стенки желчного пузыря 2 мм, поджелудочная железа увеличена, паренхима неоднородная. Биохимический анализ крови – холестерин 6,8 ммоль/л, АСАТ 32 ед/л, АЛАТ 24 ед/л, амилаза 98 ед/л, ШФ 280 ед/л.

Инструкция: выберите один наиболее правильный ответ.

На основании представленных данных можно предположить:

- А. хронический гепатит В
- Б. носительство HBsAg
- В. жировой гепатоз
- Г. острый гепатит
- Д. хронический холецистит

ЗАДАЧА 2

Мальчик находился на диспансерном наблюдении, жалоб не предъявлял, соблюдал строгую диету №5, лечение не проводили. После перенесенного о. гастроэнтерита появились боли в правом подреберье, запоры, периодически ахоличный стул. Биохимический анализ крови: холестерин 7,9 ммоль/л, щелочная фосфатаза 955 ед/л, АЛАТ 36 ед/л, АСАТ 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.

2.1. Изменение состояния подростка обусловлено:

- А. обострением хронического гепатита
- Б. обострением хронического холецистита
- В. синдромом холестаза
- Г. дисфункцией билиарного тракта
- Д. острым панкреатитом

2.2. Подростку из лекарственных препаратов показаны:

- А. спазмолитики
- Б. энтеросорбенты
- В. эссенциальные фосфолипиды
- Г. панкреатические ферменты
- Д. препараты урсодезоксихолевой кислоты

ЗАДАЧА 3

Мальчик родился доношенным, масса тела при рождении 3600 г, длина 52 см. Желтуха появилась в конце 2-х суток жизни, которая расценивалась как конъюгационная. В биохимическом анализе крови общий билирубин 126 мкмоль/л. Проводилась фототерапия, на фоне которой желтуха уменьшилась. За время нахождения в роддоме кожа умеренно иктерична. Печень, селезенка не увеличены. Уровень билирубина 85 мкмоль/л. Выписан ребенок из роддома на 5-е сутки жизни с диагнозом «Конъюгационная желтуха».

При первичном врачебном патронаже состояние ребенка удовлетворительное, на грудном вскармливании. Кожа умеренно иктерична. Печень, селезенка не увеличены, стул желтый.

При повторном патронаже, в возрасте 14 дней, ребенок продолжает получать грудное молоко, не срыгивает, спокоен. Желтуха значительно уменьшилась. Печень и селезенка не увеличены. Стул светло-желтый. Моча желтая.

К возрасту одного месяца появился ахоличный стул и стала нарастать желтуха, приобретая зеленоватый оттенок. Ребенок на грудном вскармливании, за месяц в весе прибавил 400 гр. Печень выступает из под реберной дуги на 4 см, плотная, край ровный, селезенка – 1 см. В биохимическом анализе крови – общий билирубин 165 мкмоль/л, прямой – 120 мкмоль/л, ЩФ 1200 ед/л, ГГТ 1780 Е/л, АЛТ 95 ЕД/л, АСТ 132 Ед/л. При УЗИ-исследовании выявлено увеличение печени, повышение ее эхогенности, в проекции желчного пузыря определялось гиперэхогенное образование, не имеющее полости.

Инструкция: выберите один наиболее правильный ответ.

3.1. На основании представленных данных можно предположить диагноз:

- А. билиарная атрезия
- Б. синдром Алажилля
- В. затаянувшаяся желтуха
- Г. ЦМВ-гепатит
- Д. гемолитическая желтуха

3.2. При данном заболевании клинико-лабораторные данные обусловлены:

- А. вирусным воспалением печени
- Б. внутripеченочным холестазом
- В. морфофункциональной незрелостью ферментативных систем
- Г. функциональным холестазом
- Д. внепеченочным холестазом



Тесты и задачи составлены д.м.н., профессором И.Н. ХОЛОДОВОЙ, РМАНПО

Эталонные ответы к тестам и задачам по теме «Заболевания органов пищеварения» см. на сайте <http://www.med-sovet.pro/jour/pages/view/2017-9>

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,

RMBC-Поволжье

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

у наших партнеров – альтернативных подписных агентств:

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

ООО «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 предприятия		(Косарева Т.В.)



ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ		
Получатель: ИНН7718825272\771801001 ООО «Ремедиум»	р/счет	40702810938290019569
Банк получателя: ПАО «Сбербанк России» г. Москва	БИК	044525225
	К/Сч. №	3010181040000000225

АРХИВ ЖУРНАЛА ДОСТУПЕН НА САЙТЕ

WWW.MED-SOVET.PRO