

Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический
специализированный
тематический журнал**

**Клинический протокол
диагностики и лечения.
Острая сердечная
недостаточность у детей**

**Детская форма
гипофосфатазии
в реальной клинической
практике**

**К вопросу поддержки
грудного вскармливания:
от теории к практике**

**Антибиотики
в педиатрической
практике: рациональность,
выбор, результативность**

**Наследственный
ангионевротический отек:
особенности у детей**

**Ночной сон у детей
раннего возраста**



№4 (148), 2021

Педиатрия



Дюфалак®

для Мамы и Малыша
Ана мен Балаға

РЕШЕНИЕ ПРОТИВ ЗАПОРА

Легко,
когда
регулярно!



Краткая информация о препарате Дюфалак® для Мамы и Малыша

Регистрационное удостоверение МЗ Республики Казахстан: РК-ЛС-5№023580

от 27.03.2018, действительно до: 27.03.2023. **Международное непатентованное название.** Лактулоза.

Лекарственная форма. Сироп 667 г/л, 200 мл, 500 мл.

Состав. Активное вещество – лактулоза жидкая 667г/л – 99.9%. Вспомогательное вещество – сливовый ароматизатор.

Показания к применению. Запоры (регуляция физиологического ритма толстой кишки); состояния, требующие размягчения стула в медицинских целях (геморрой, состояние после операции на толстой кишке и перианальной области). **Противопоказания.** Гиперчувствительность к лактулозе или к любому из вспомогательных веществ. Галактоземия. Желудочно-кишечная обструкция, перфорация кишечника или риск возникновения перфорации кишечника (например, острое воспалительное заболевание кишечника, такое как язвенный колит, болезнь Крона). Наследственная непереносимость галактозы или фруктозы, дефицит фермента Ларр-лактазы, мальабсорбция глюкозы-галактозы.

Способ применения и дозы. Дюфалак® для Мамы и Малыша сироп для приема внутрь можно принимать разбавленным или неразбавленным.

Однократную дозу следует проглатывать сразу и не держать во рту продолжительное время. Если рекомендован однократный прием препарата, то суточную дозу надо принимать в одно и то же время, например, во время завтрака. В период приема слабительных рекомендуется принимать достаточное количество жидкости, до 1.5-2.0 л, или 6-8 стаканов воды в день. **Для лечения**

запоров и размягчения стула в медицинских целях. Суточную дозу Дюфалака для Мамы и Малыша можно принимать однократно или разделить на два приема. Через несколько дней от начала лечения начальная доза может быть скорректирована до поддерживающей дозы в зависимости от терапевтического эффекта. Для развития лечебного эффекта может потребоваться 2-3 дня. Взрослые и подростки: начальная доза — 15-45 мл, поддерживающая доза — 15-30 мл. Дети 7-14 лет: начальная доза — 15 мл, поддерживающая доза — 10-15 мл. Дети 1-6 лет: начальная доза — 5-10 мл, поддерживающая доза — 5-10 мл. Младенцы младше 1 года: начальная доза — до 5 мл, поддерживающая доза — до 5 мл. **Нежелательные реакции.** В первые дни лечения возможен метеоризм. Как правило, он проходит через несколько дней. При приеме более высоких доз, чем рекомендовано в инструкции, могут развиваться боль в животе и диарея. В таких случаях необходимо снижение дозы. Очень частые нежелательные реакции: диарея; частые нежелательные реакции: метеоризм, боли в животе, тошнота, рвота.

Специальные предупреждения. Консультация врача рекомендуется в следующих случаях: - болезненные симптомы в животе неясной причины до начала лечения - недостаточный терапевтический эффект после нескольких дней лечения. Доза, обычно используемая при запоре, не должна стать проблемой для больных сахарным диабетом. Длительный прием нескорректированной дозы и неправильное применение препарата может привести к диарее и нарушению электролитного баланса. Дюфалак® для Мамы и Малыша содержит лактозу, галактозу и небольшое количество фруктозы. Таким образом, пациенты, страдающие редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы или фруктозы, синдром дефицита лактазы или синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы, не должны принимать Дюфалак® для Мамы и Малыша. Пациентам с гастрокардиальным синдромом (синдром Ремпельда) следует принимать лактулозу только после консультации с врачом. Если у таких пациентов после приема лактулозы возникают такие симптомы как метеоризм или вздутие живота, следует снизить дозу или прекратить лечение. **Применение при беременности и в период лактации.** Дюфалак® для Мамы и Малыша может использоваться во время беременности и у кормящих женщин. **Дети.** При лечении детей слабительные средства должны применяться в исключительных случаях и под наблюдением врача. Необходимо учитывать, что во время лечения могут возникнуть расстройства рефлекса опорожнения. **Взаимодействия с другими лекарственными препаратами.** Сообщите своему врачу или фармацевту если вы принимали или принимаете, или можете принимать другие препараты. Лактулоза может увеличивать потерю калия, вызванную другими препаратами (например, тиазидами, кортикостероидами и амфотерицином В). Одновременный прием с сердечными гликозидами может усилить действие гликозидов в связи с дефицитом калия. **Условия отпуска из аптек.** Без рецепта. Полная информация о препарате представлена в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Дюфалак® для Мамы и Малыша (листок вкладыш), утвержденную приказом Приказом Председателя РГУ «Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан» от 19 мая 2020 г. №N028999.

Перед применением ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению.

Самолечение может быть вредным для вашего здоровья.

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей:
ТОО «Абботт Казахстан» 050060 Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Ходжанова 92, офис 90,
тел.: +7 7272447544, +7 7272447644 e-mail: pv.kazakhstan@abbott.com

 **Abbott**

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

№ 4 (148), 2021

Педиатрия

Уважаемые читатели!

Вы открываете очередной номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», посвященный педиатрии.

На первых страницах вашему вниманию представлен Клинический протокол диагностики и лечения острой сердечной недостаточности у детей.

Также в журнале вы найдете материал о прошедшем в Алматы IX съезде детских врачей Казахстана «Достижения и перспективы развития педиатрии и детской хирургии» с международным участием. В работе съезда приняли участие известные ученые из ближнего и дальнего зарубежья (России, Украины, Беларуси, Узбекистана, Азербайджана, США, Великобритании и Чехии). Модератор съезда директор АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии» Р. З. Боранбаева отметила, что всемирная пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 оказала воздействие на все сферы жизни людей, в связи с чем изменились некоторые взгляды и приоритеты, более актуальным и ценным стал вопрос здоровья населения, в том числе детского, так как дети были и есть наиболее уязвимой частью общества. Сегодня как никогда необходимо обеспечить доступность медицинской помощи детям с различными хроническими и наследственными заболеваниями, продолжать внедрять в здравоохранение новые диагностические и терапевтические технологии.

Широко известно, что острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), к которым относятся грипп, аденовирусные заболевания, парагрипп, респираторно-синцициальная инфекция и др., часто встречаются в практике врача. А в группе риска – дети младшего возраста, хронически больные, пациенты с иммунодефицитом. Представляем несколько статей о лечении этих заболеваний.

В структуре общей детской заболеваемости патология органов дыхания занимает одно из ведущих мест. Не меньшую проблему представляют и запоры у детей. В предложенных статьях вы найдете современные рекомендации, касающиеся диагностики и терапии этих заболеваний, основанные на принципах доказательной медицины.

В настоящее время организация питания у детей раннего возраста должна быть направлена на профилактику неинфекционных заболеваний – ожирение, сахарный диабет и др. Для достижения этой цели необходимы поддержка грудного вскармливания, профилактика алиментарно-дефицитных состояний, формирование правильных вкусовых предпочтений, адекватное поступление критически значимых нутриентов. Характер питания в раннем детстве оказывает значительно большее влияние, чем во всей последующей жизни, на физическое и психическое развитие, и соответственно на будущее здоровье человека. Эта актуальная тема рассматривается в Клубе педиатров.

Желаем вам приятного и познавательного чтения!

Редакция журнала продолжает бесплатную подписку на журнал и просит всех, кто хочет стать нашими постоянными читателями, зарегистрироваться на сайте www.chil.kz

С уважением, Дуйсеева Гульмира



Учредитель:

ТОО «Masters Trade»

Журнал зарегистрирован
в Министерстве связи
и информации РК
№14418-Ж, свид. о перерегистрации
от 24.06.2014 г.

Зарегистрированный тираж:
4000 экз.

Территория распространения:
Республика Казахстан

Главный редактор:
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

Редакционный совет:

Анохина Г.А. (Киев)
Абсейтова С.Р. (Нур-Султан)
Бекбосынова М.С. (Нур-Султан)
Базарбекова Р.Б. (Алматы)
Бектаева Р.Р. (Нур-Султан)
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)
Джусипов А.К. (Алматы)
Душанова Г.А. (Шымкент)
Жаринов О.И. (Киев)
Зельцер М.Е. (Алматы)
Изатуллаев Е.А. (Алматы)
Жусупова А.С. (Нур-Султан)
Жангабылов А.К. (Алматы)
Жанузаков М.А. (Алматы)
Каменова С.У. (Алматы)
Кайшибаева Г.С. (Алматы)
Кузденбаева Р.С. (Алматы)
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)
Лепесова М.М. (Алматы)
Локшин В.Н. (Алматы)
Мамедов М.Н. (Москва)
Мукатова И.Ю. (Нур-Султан)
Нургузаев Е.С. (Алматы)
Пичхадзе Г.М. (Алматы)
Сейтбаев А.Н. (Алматы)
Сейсембеков Т.З. (Нур-Султан)
Тогизбаев Г.А. (Алматы)
Тохтарова Н.Н. (Нур-Султан)
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:
к.м.н. Тебенова Гульмира

Журналисты:

Измайлова Слуга, Мойсеенко Людмила,
Садыкова Умитжан, Супрун Элина

Технический редактор:
Абаева Лаура

Выпускающий дизайнер:
Тарадай Татьяна

Фотографы:

Судаков Николай, Новиков Алексей

Все права защищены. Перепечатка
текстов возможна только с согласия
авторов.

При использовании материалов ссылка
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность
информации несут авторы и
рекламодатели.

Полученные от авторов научные статьи
не рецензируются и не возвращаются.
Редакция может не разделять мнения
авторов и консультантов.

Редакция не несет ответственности
за этику соблюдения авторских прав
в статьях.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

Рекламодатели предупреждены
редакцией об ответственности за
рекламу незарегистрированных,
не разрешенных к применению
Министерством здравоохранения
и социального развития РК
лекарственных средств и различных
предметов медицинского назначения.

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:
050016 Республика Казахстан
г. Алматы, ул. Кунаева, 21Б
БЦ «Сэт», офис 31А
Тел: +7 (727) 327-72-45
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

Отпечатано в типографии
«Print House Geroпа»
г. Алматы, ул. Сатпаева, 30а/3

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол диагностики и лечения. Острая сердечная недостаточность у детей..... 6

СОБЫТИЯ. КОММЕНТАРИИ

Резолюция Совета экспертов по вопросам эффективности и безопасности применения пробиотиков в РК 17

Достижения и перспективы развития педиатрии и детской хирургии в Республике Казахстан..... 24

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Рациональная антибактериальная терапия в стационаре состояний, вызванных резистентными возбудителями. Э.В. Супрун 28

Детская форма гипофосфатазии в реальной клинической практике. А.В. Витебская, Е.В. Чернова 31

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Лактулоза (Дюфалак) в лечении запоров у детей. Э.В. Супрун 36

Уход за кожей детей грудного возраста. Профилактика пеленочного дерматита. Л.С. Старостина..... 46

Современные подходы к лечению мукополисахаридоза II типа..... 55

К вопросу поддержки грудного вскармливания: от теории к практике. Е.И. Каширская, О.П. Каменева, Н.И. Черемина, Э.З. Полянина 58

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Тиотропия бромид: дополнительные возможности для лечения бронхиальной астмы. Курбачёва О.М., Дынева М.Е. 64

Динамика лабораторных показателей у детей с легкой персистирующей бронхиальной астмой. И.А. Фёдоров, О.Г. Рыбакова..... 72

Интерфероновый статус и выбор индукторов интерферонов у часто болеющих детей. М.С. Савенкова, О.В. Караштина, М.Б. Шабат, Г.Н. Красева, Н.А. Абрамова, Т.Е. Красева 76

ОБЗОРЫ

Риски формирования неврологической патологии у глубоконедоношенных детей: обзор литературы и клинические случаи. О.А. Милованова, Д.Ю. Амирханова, А.К. Миронова, М.М. Джуккаева, О.А. Комиссарова, Г.Г. Авакян 83

Лечение воспалительной патологии глотки у детей: системный антибиотик или симптоматическая терапия? Е.Ю. Радциг, Н.Д. Пивнева, Е.Н. Котова..... 92

КЛУБ ПЕДИАТРОВ. КЛИНИЧЕСКАЯ ПЕДИАТРИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

Проблемы диагностики и лечения ботулизма у детей: клиническое наблюдение. Т.С. Сабина, Д.В. Новиков, П.В. Федоров, В.Г. Багаев, Е.В. Мелехина..... 98

Антибиотики в педиатрической практике: рациональность, выбор, результативность..... 103

Ночной сон у детей раннего возраста. М.И. Дубровская, О.В. Рязанова, О.К. Нетребенко, А.С. Боткина, В.В. Полунина, А.Б. Моисеев, Е.Е. Вартапетова..... 106

Современные возможности коррекции фактического питания детей различных возрастных групп 110

Синдром Сильвера-Рассела у ребенка 7 месяцев: клиническое наблюдение. Н.Р. Хафизова, Д.Р. Мерзлякова, Ю.Ф. Сафина 115

Наследственный ангионевротический отек: особенности у детей 118

НОВОСТИ 125

Медицинское объединение профессионального роста
Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова
Ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов РК
Ассоциация неврологов
Ассоциация специалистов респираторной медицины
Ассоциация международных фармацевтических производителей в РК
Общество специалистов гепатологического и гастроэнтерологического профиля

ОНЛАЙН

XIV Международный конгресс ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в
**XIV Международном Конгрессе «Человек и Лекарство – Казахстан»,
посвященном 30-летию Независимости Республики Казахстан**

8–9 сентября 2021 года

Министерство здравоохранения РК оказывает официальную и информационную поддержку Конгрессу. Конгресс входит в план научно-практических конференций МЗ РК на 2021 год.



Регистрация будет производиться
с 7 августа по 7 сентября 2021 г.

Страница Конгресса:
<https://chil.kz.webwebinar.online>

Участие БЕСПЛАТНО!

8 сентября 2021 г.

09:00-10:30	Торжественное открытие Пленарное заседание
10:30-18:00	Зал 1. Кардиология: клинические рекомендации и стандарты
13:00-14:30 <i>перерыв</i>	Зал 2. Научно-практическая конференция на тему «Клиническая гастроэнтерология: от теории к практике». Организатор: Общество специалистов гепатологического и гастроэнтерологического профиля.
	Зал 3. Научно-практическая конференция на тему «Пульмонология и аллергология: особенности терапии в период пандемии». Организатор: Ассоциация специалистов респираторной медицины

9 сентября 2021 г.

10:00-18:00	Зал 1. Научно-практическая конференция с международным участием на тему «Неврология в свете современных мировых тенденций». Организаторы: Ассоциация неврологов, КазНМУ С.Д. Асфендиярова
13:00-14:30 <i>перерыв</i>	Зал 2. Алгоритмы диагностики и лечения в эндокринологии
	Зал 3. Педиатрия: современные стандарты диагностики и лечения
15:00-18:00	Зал 4. Рациональная фармакотерапия в урологии
	ПОДВЕДЕНИЕ ИТОГОВ. ВЫДАЧА СЕРТИФИКАТОВ

Информационная поддержка

**Человек и Лекарство –
Казахстан**

Научно-практический
специализированный
тематический журнал

По вопросам участия обращайтесь:

+7(727) 327 72 45, +7 (775) 820 41 44, +7 (747) 556 27 87 контактное лицо Абаева Лаура

www.chil.kz

laura.abayeva@mail.ru

t.me/chelovekilekarstvokz

[Человек-Лекарство-Казахстан](https://www.facebook.com/chelovekilekarstvokz)

Клинический протокол диагностики и лечения. Острая сердечная недостаточность у детей

Одобрено Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «30» июля 2020 года
Протокол №109

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
I50	Сердечная недостаточность
I50.0	Застойная сердечная недостаточность
I50.1	Левожелудочковая недостаточность
I50.9	Сердечная недостаточность неуточненная
R57.0	Кардиогенный шок

1.3 Дата разработки протокола: 2019 год.

1.4 Сокращения, используемые в протоколе:

ACLS – расширенная поддержка жизнедеятельности сердца
BNP – натрийуретический пептид типа В
ISHLT – Международное общество трансплантации сердца и легких
NP – натрийуретический пептид
NYHA – Нью-Йоркская Ассоциация сердца
PALS – расширенная поддержка жизнедеятельности у детей
PGE – простагландин E
VAD – устройство желудочковой поддержки
АВ блокада – атриовентрикулярная блокада
АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса
ВПС – врожденный порок сердца
ВСС – внезапная сердечная смерть
ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия
ДКМП – дилатационная кардиомиопатия
ДН – дыхательная недостаточность
ЕЖС – единственный желудочек сердца
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ЗСН – застойная сердечная недостаточность
ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
КМП – кардиомиопатия
ЛА – легочная артерия ЛЖ – левый желудочек
МРТ – магнитно-резонансная томография
НМГ – низкомолекулярный гепарин
ОАК – общий анализ крови
ОКС – острый коронарный синдром
ОСН – острая сердечная недостаточность

ПЖ – правый желудочек

РКМП – рестриктивная кардиомиопатия

РОГК – рентгенография грудной клетки

САД – систолическое артериальное давление

СН – сердечная недостаточность

СССУ – синдром слабости синусового узла

ТТГ – тиреотропный гормон

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ХМ ЭКГ – холтеровское мониторирование

ЭКГ ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦВД – центральное венозное давление

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭКМО – оксигенация экстракорпоральной мембраны ЭхоКГ – эхокардиография

1.5 Пользователи протокола: врачи общей практики/семейные врачи, педиатры, детские кардиологи, кардиохирурги, анестезиологи-реаниматологи.

1.6 Категория пациентов: дети с острой сердечной недостаточностью.

1.7 Шкала уровня доказательности:

A Высококачественный метаанализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.

B Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследование случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.

C Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.

D Описание серии случаев или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов.

Классы рекомендаций

Классы рекомендаций	Определение	Предлагаемая формулировка
Класс I	Данные и/или всеобщее соглашение, что конкретный метод лечения или процедуры полезны, эффективны, имеют преимущества	Рекомендован/ Показан
Класс II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений о пользе/эффективности конкретного метода лечения или процедуры	
Класс IIa	Большинство данных/мнений говорит о пользе/эффективности	Целесообразно применять
Класс IIб	Данные/мнения не столь убедительно говорят о пользе/эффективности	Можно применять
Класс III	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или процедура не являются полезными/эффективными, а в некоторых случаях могут нанести вред	Не рекомендуется

1.9 Определение [1]:

Острая сердечная недостаточность – структурные или функциональные изменения в сердце, которые происходят в течение нескольких минут или

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ

2.1 Диагностические критерии:

Распространенные причины сердечной недостаточности у детей:

ВПС

Перегрузка давлением:

- стеноз аорты
- коарктация аорты
- перерыв дуги аорты
- стеноз легочной артерии
- стеноз легочных вен

Перегрузка объемом:

- шунты слева направо
- аортальная регургитация
- митральная регургитация
- аномалия Эбштейна со значительной регургитацией

Перегрузка давлением и объемом:

- гипоплазия левого сердца
- единственный желудочек сердца

Ишемия:

- аномалии коронарных артерий
- периперационное поражение/ишемия

Первичные КМП:

- ДКМП, ГКМП, РКМП, АДПЖ,
- некомпактный ЛЖ

Вторичные КМП:

- воспаление: миокардит
- инфекции: ВИЧ, ревматическая лихорадка, болезнь Шагаса
- связанные с наркотиками или токсинами: антрациклин, передоз железа
- аритмии: тахиаритмии, врожденные блокады
- расстройства каналов железа, нейромышечные расстройства
- эндокринные патологии: тиреотоксикоз нутритивный дефицит: дефицит карнитина, системная артериовенозная фистула
- генетический синдром Нунана без ВПС
- рожденные от матери с диабетом
- болезни накопления: болезнь Помпе
- митохондриальные миопатии
- хроническая почечная недостаточность
- тяжелая анемия
- сепсис
- стресс

часов, после чего возникают застойные явления, неправильная перфузия, тахикардия и гипотония.

1.10 Классификации [2]:

Классификация сердечной недостаточности у детей по ISHLT:

Класс	Описание
A	Пациенты с повышенным риском развития СН, но с нормальной функцией сердца и размерами камер.
B	Пациенты с патологической морфологией или функцией сердца без прошлых или настоящих симптомов СН.
C	Пациенты с прошлыми или текущими симптомами СН и структурными или функциональными заболеваниями сердца
Д	Пациенты с терминальной стадией СН, нуждающиеся в непрерывной инфузии инотропных препаратов, механической поддержке кровообращения, пересадке сердца или хосписной помощи

Классификация острой сердечной недостаточности Т. Killip:

- I класс – клинические признаки сердечной недостаточности отсутствуют.
- II класс – отмечается умеренная одышка, ритм галопа и/или застойные хрипы менее чем над 50% площади легочных полей.
- III класс – застойные хрипы определяются более чем над 50% легких или развивается отек легких.
- IV класс – кардиогенный шок.

Факторы, вызывающие острую сердечную недостаточность:

- инфекция (например, пневмония, инфекционный эндокардит, сепсис);
- брадиаритмии;
- токсичные вещества (алкоголь, рекреационные наркотики);
- препараты (например, НПВП, кортикостероиды, отрицательные инотропные вещества, кардиотоксичная химиотерапия);
- обострение хронической обструктивной болезни легких;
- легочная эмболия;
- хирургические и периоперационные осложнения;
- повышение симпатической системы, стресс ин-

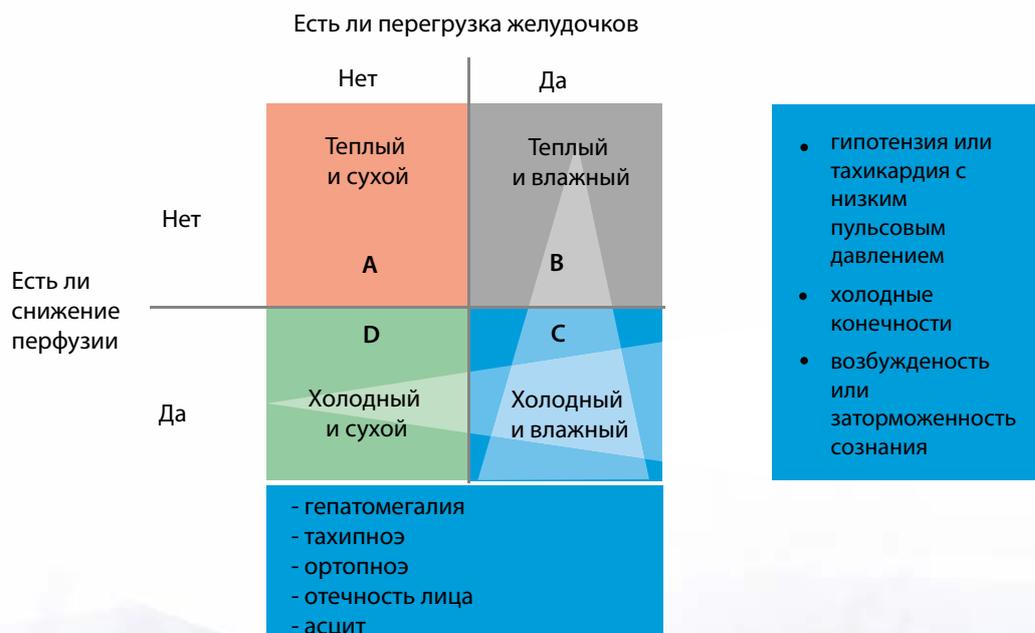
дуцированная кардиомиопатия;

- метаболические/ гормональные нарушения (например, дисфункция щитовидной железы, диабетический кетоз, дисфункция надпочечников, беременность и перипартальная аномалия);
- цереброваскулярный инсульт;
- острая механическая причина: разрыв миокарда, осложняющий ОКС;
- разрыв свободной стенки, дефект межжелудочковой перегородки, острая митральная регургитация, травма грудной клетки или вмешательство на сердце, острая недостаточность нативного или протезного клапана вторичная по отношению к эндокардиту, расслоение аорты или тромбоз.

Общие признаки и симптомы сердечной недостаточности у детей:

Младенцы	Мальчики
Задержка роста	Респираторный дистресс-синдром
Стойкое тахипноэ	Отказ от груди, плохой аппетит
Гепатомегалия	Снижение активности, вялость
Респираторный дистресс-синдром	Гепатомегалия
Школьный возраст	Подростки
Усталость, повышенная утомляемость	Боль в груди
Беспокойство	Диспноэ
Плохой аппетит	Боль в животе, тошнота / рвота
Гепатомегалия	Гепатомегалия
Ортопноэ	Ортопноэ

Модель перфузии и перегрузки: паттерны проявления при острой сердечной недостаточности у детей [4].



!!! Данная клиническая классификация основывается на физическом осмотре у постели больного для выявления наличия клинических признаков застойных явлений («влажный» или «сухой», если присутствует или отсутствует) и периферической гипоперфузии («холодный» или «теплый», если присутствует или отсутствует). Комбинация этих вариантов определяет четыре группы: теплый и влажный (нет гипоперфузии, имеется перегрузка) – чаще всего присутствующий; холодный и влажный (гипоперфузия и перегрузка) холодный и сухой (гипоперфузия без перегрузки); и теплый, и сухой (нет гипоперфузии и перегрузки).

Определения терминов, используемых в диагностике ОСН [5]:

Термины	Определения
Симптомы / признаки перегрузки (слева)	Ортопноэ, приступообразное ночное диспноэ, хрипы в легких (с обеих сторон), периферические отеки (двусторонние)
Симптомы /признаки перегрузки (справа)	Дилатация яремных вен, периферический отек (двусторонний), застойная гепатомегалия, гепатоюгулярный рефлюкс, асцит, симптомы застоя кишечника.
Симптомы / признаки гипоперфузии	Клинические: холодные влажные конечности, олигурия, спутанность сознания, головокружение, низкое пульсовое давление. Лабораторные меры: метаболический ацидоз, повышенный уровень лактата в сыворотке, повышенный уровень креатинина в сыворотке. Гипоперфузия не является синонимом гипотонии, но часто гипоперфузия сопровождается гипотонией.
Гипотония	Низкое систолическое АД в зависимости от возраста
Брадикардия	Снижение ЧСС в зависимости от возраста
Тахикардия	Повышение ЧСС в зависимости от возраста
Аномальное дыхание	Одышка с использованием вспомогательных мышц для дыхания или снижение частоты дыхания
Низкое насыщение O ₂	Насыщение O ₂ (St O ₂) <90% в пульсоксиметрии Нормальный St O ₂ не исключает ни гипоксемию (низкий PaO ₂), ни тканевую гипоксию.
Гипоксемия	O ₂ , парциальное давление (PaO ₂) в артериальной крови <80 мм рт. ст. (<10,67 кПа) (анализ газов крови).
Гипоксемическая ДН (тип I)	PaO ₂ <83 мм рт. ст. (<8 кПа)
Геперкапния	Парциальное давление гиперкапнии CO ₂ (PaCO ₂) в артериальной крови > 45 мм рт. ст. (> 6 кПа) (анализ газов крови).
Гиперкапническая ДН (тип II)	PaCO ₂ >48 мм рт. ст. (> 6,65 кПа).
Ацидоз	pH <7,35
Повышенный уровень лактата в крови	>1,6 ммоль/л
Олигурия	Выход мочи <0,5 мл/кг/час

Лабораторные исследования: Натрийуретические пептиды (NP)

После перевода в неотложное отделение плазменный уровень NP (BNP - мозговой натрийуретический пептид (brain natriuretic peptide, BNP, NT - pro BNP или MR – pro пептид-предшественник pro-BNP; предсердный натрийуретический пептид (atrial natriuretic peptide, ANP) следует измерять у всех пациентов с острой дыхательной недостаточностью и подозрением на ОСН с целью дифференциации ОСН от несердечных причин острой дыхательной недостаточности. NP имеют высокую чувствительность, а нормальные уровни у пациентов с подозрением на ОСН делают диагноз маловероятным (пороги: BNP <100 pg/ml, NT-proBNP <300 pg/ml, MR-pro ANP <120 pg/ml) [5]. Неожиданно низкие уровни NP могут быть обнаружены у некоторых пациентов с декомпенсированной терминальной стадией СН, внезапным отеком легких или правой ОСН. Однако повышенные уровни NP не подтверждают автоматически диагноз ОСН, поскольку они также могут быть связаны с широким спектром сердечных и несердечных причин.

Причины повышенной концентрации натрийуретических пептидов [6]:

Кардиальные	Сердечная недостаточность Острый коронарный синдром Легочная эмболия Миокардит Гипертрофия левого желудочка Гипертрофическая или рестриктивная кардиомиопатия Клапанные болезни сердца Врожденные пороки сердца Предсердные и желудочковые тахикардии Травма сердца Кардиоверсия, ИКД-шок Хирургические процедуры с участием сердца Легочная гипертензия
--------------------	--

Экстракардиальные	Ишемический инсульт Субарахноидальное кровоизлияние Почечная дисфункция Дисфункция печени (в основном цирроз печени с асцитом) Паранеопластический синдром Хроническое обструктивное заболевание легких Тяжелые инфекции (включая пневмонию и сепсис) Обширные ожоги Анемия Тяжелые метаболические и гормональные нарушения (например тиреотоксикоз, диабетический кетоз)
--------------------------	--

Дополнительные лабораторные исследования:

Следующие лабораторные исследования должны быть выполнены при поступлении у всех пациентов с ОСН:

- общий анализ крови;
- глюкоза;
- сердечные тропонины;
- остаточный азот крови (или мочевины);
- креатинин;
- электролиты (натрий, калий);
- печеночные пробы;
- тиреотропный гормон (ТТГ);
- D-димер показан пациентам с подозрением на острую легочную эмболию;
- газы артериальной крови определяются, когда необходимо точное измерение парциальных давлений O₂ и CO₂. Венозная проба может тоже показывать рН и CO₂;
- измерение сердечных тропонинов для диагностики ОСН;
- рекомендуется измерять креатинин, остаточный азот крови и электролиты каждые 1-2 дня в стационаре. Следует отметить, что более частое измерение может быть оправдано в зависимости от тяжести случая;
- уровень прокальцитонина рекомендуется определять у пациентов с ОСН с подозрением на существующую инфекцию, особенно для дифференциальной диагностики пневмонии и для подбора антибиотикотерапии, [7], при необходимости;
- функциональные пробы печени часто повышаются у пациентов с ОСН из-за гемодинамических нарушений;
- так как гипотиреоз и гипертиреоз могут вызывать ОСН, ТТГ следует определять при недавно диагностированной ОСН;
- инвазивная гемодинамическая оценка с использованием катетера для легочной артерии рекомендуется для отдельных случаев гемодинамически не-

стабильных пациентов с неизвестным механизмом ухудшения.

Инструментальные исследования:

Рентгенография грудной клетки: показана для диагностики ОСН. Застойные явления в легких, плевральный выпот, интерстициальный или альвеолярный отек и кардиомегалия являются наиболее специфическими признаками ОСН, хотя у 20% пациентов с ОСН рентгенография грудной клетки является почти нормальной.

Рентгенография грудной клетки также полезна для выявления альтернативных несердечных заболеваний, которые могут вызывать или усиливать симптомы пациента.

ЭКГ: редко бывает нормальной при ОСН (высокая отрицательная прогностическая ценность). Он полезен при выявлении основного заболевания сердца и потенциальных факторов, способствующих развитию (аритмии, острая ишемия миокарда).

Экстренная эхокардиография: обязательна только у гемодинамически нестабильных пациентов (особенно при кардиогенном шоке) и у пациентов, подозреваемых в острых жизнеугрожающих структурных или функциональных нарушениях сердца (механические осложнения, острая клапанная регургитация, расслоение аорты). Ранняя эхокардиография должна быть рассмотрена у всех пациентов с ОСН и у пациентов с неизвестной сердечной функцией; однако оптимальное время неизвестно (желательно в течение 48 часов с момента поступления). Портативная эхокардиография может быть использована в качестве продолжения клинического обследования в первую очередь, где это возможно. Повторная эхокардиография не требуется, если нет соответствующего ухудшения клинического статуса.

Магнитно-резонансная томография сердца показана для изучения сложных ВПС или для определения характеристик тканей и для диагностики, стратификации риска и постоянного ведения пациентов с определенными формами кардиомиопатий.

Рекомендации по диагностическим исследованиям [8-11]:

Рекомендованные	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Определение NP (BNP, NT-proBNP или MR-pro ANP)	I	A
ЭКГ в 12 отведениях; Рентгенография грудной клетки; Лабораторные исследования крови: сердечные тропонины, остаточный азот (или мочевины), креатинин, электролиты (натрий, калий), глюкоза, общий анализ крови, печеночные пробы и ТТГ.	III	C
Эхокардиография	I	C

Показания для консультации специалистов:

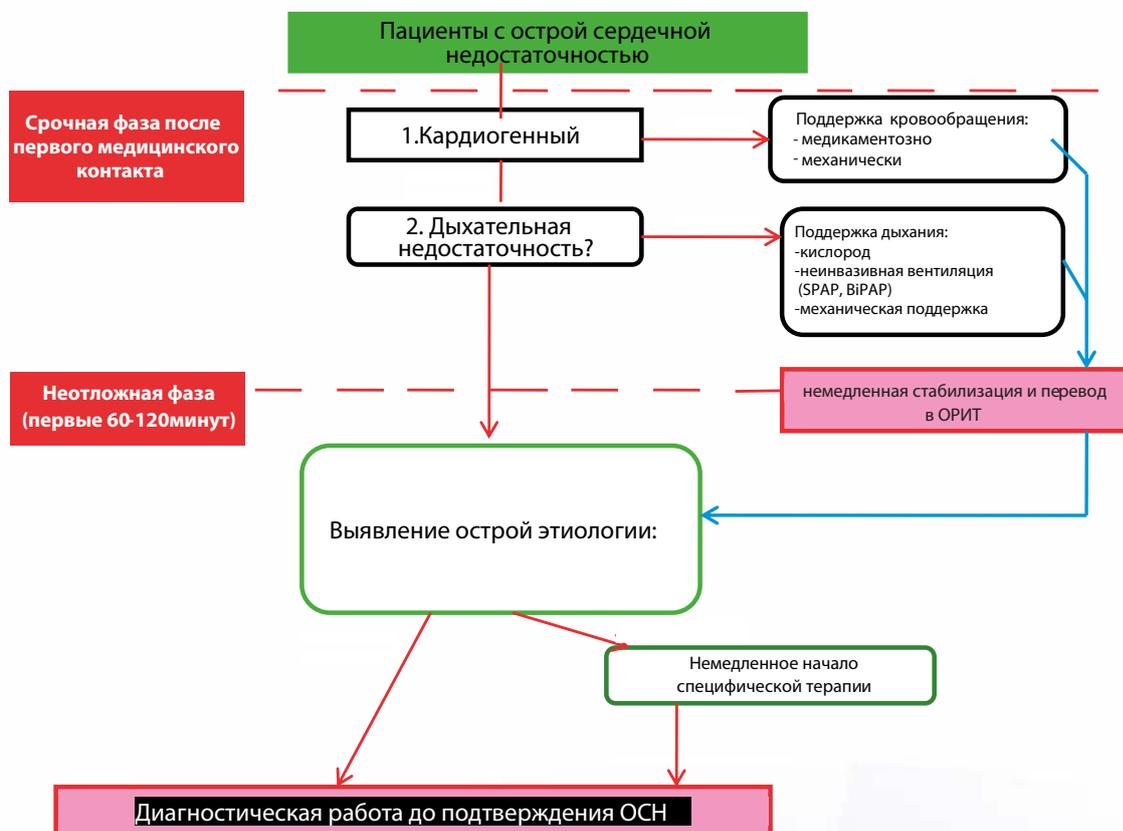
- консультация аритмолога: наличие нарушений ритма и проводимости сердца (СССУ, СА, АВ блокады, предсердные и желудочковые тахикардии) диагностированные клинически, по данным ЭКГ и/или ХМЭКГ;
- консультация нефролога: наличие признаков почечной недостаточности, снижение диуреза или других данных за нарушение функции почек;
- консультация пульмонолога: наличие сопутствующей патологии легких, данных за нарушение функции легких;
- консультация офтальмолога: осмотр глазного дна;
- консультация невролога: наличие эпизодов судорог, парезов и других неврологических нарушений;

рог, парезов и других неврологических нарушений;

- консультация гастроэнтеролога: наличие патологии ЖКТ;
- консультация гематолога: наличие данных за нарушение свертываемости крови и/или другие отклонения гемостаза;
- консультация отоларинголога: носовое кровотечение или наличие патологии верхних дыхательных путей или пазух;
- консультация инфекциониста: наличие признаков инфекционного заболевания (выраженные катаральные явления, диарея, рвота, сыпь, положительные результаты ИФА, ПЦР исследований на внутриутробные инфекции, маркеры гепатитов).

2.2. Диагностический алгоритм:

Начальное ведение пациента с острой сердечной недостаточностью.



2.3 Дифференциальный диагноз и дополнительные исследования (см. Приложение 2)

3. Тактика лечения на амбулаторном уровне: см. стационарный уровень.

4. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации:

ОСН представляет собой опасное для жизни состояние, поэтому следует осуществлять экстренную госпитализацию предпочтительно в отделение интенсивной терапии. Так как ранняя диагностика важна при ОСН, всем пациентам с подозрением на ОСН ре-

комендуется провести диагностические исследования в экстренном порядке, также следует начинать своевременно и параллельно фармакологическое и нефармакологическое лечение.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

5.1 Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента:

Пациенты с персистирующей, выраженной дыхательной недостаточностью или гемодинамической нестабильностью должны быть переведены в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Критерии перевода в реанимационное отделение включают в себя любое из следующего:

- признаки гипоперфузии;
- насыщение кислородом $SpO_2 < 90\%$ (несмотря на дотацию кислорода); наличие гипоксемии и гиперкапнии;
- острые расстройства дыхания, наличие ДН 3 ст. – одышка с участием вспомогательной мускулатуры;
- необходимость интубации трахеи и перевод на ИВЛ;
- острая сердечно-сосудистая недостаточность, которая сопровождается тахикардией или брадикардией, венозной гипертензией по монотрихическим и клиническим показаниям;
- острые стойкие нарушения ритма сердца любой этиологии;
- нарушения функции центральной нервной системы, судорожный синдром.

Длительность пребывания в отделении интенсивной терапии и палатах интенсивной терапии опреде-

ляется периодом времени, необходимого для стойкого восстановления основных физиологических параметров дыхания, кровообращения и метаболизма.

5.2 Немедикаментозное лечение:

- **Кислородная терапия.** При ОСН кислород не следует регулярно использовать у пациентов, не страдающих гипоксемией, поскольку это вызывает сужение сосудов и снижение сердечного выброса. Во время кислородной терапии следует контролировать кислотно-щелочной баланс и чрескожный SpO_2 .
- **Дыхательная поддержка.** Неинвазивная вентиляция с положительным давлением включает как СРАР, так и двухуровневую вентиляцию с положительным давлением (PPV). Двухуровневый PPV также позволяет поддерживать давление на вдохе, что улучшает минутную вентиляцию и особенно полезно у пациентов с гиперкапнией.

5.3 Медикаментозное лечение:

Рекомендации по фармакотерапии при острой сердечной недостаточности:

Рекомендованные	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Диуретики		
Внутривенные петлевые диуретики рекомендуются для всех пациентов с ОСН, с целью улучшения симптомов перегрузки. Рекомендуется регулярно контролировать симптомы, мочеиспускание, функцию почек и электролиты во время использования диуретиков.	I	C
Рекомендуется применять диуретики в виде прерывистых болюсов или в виде непрерывной инфузии, а дозу и длительность следует корректировать в соответствии с симптомами пациента и клиническим статусом.	I	B
Комбинация петлевого диуретика с тиазидным диуретиком или спиронолактоном может рассматриваться у пациентов со стойкими отеками или недостаточным симптоматическим ответом	IIb	C
Вазодилататоры		
Внутривенные вазодилататоры следует рассматривать для облегчения симптомов при ОСН без симптоматической гипотонии.	IIa	B
У пациентов с гипертонической ОСН, в/в вазодилататоры следует рассматривать как начальную терапию для улучшения симптомов и уменьшения застойных явлений.	IIa	B
Инотропные агенты - добутамин, дофамин, левосимендан, ингибиторы фосфодиэстеразы III (ФДЭ III)		
Краткосрочное, внутривенное применение инотропных препаратов может рассматриваться у детей с гипотонией и/или признаками гипоперфузии.	IIb	C
Можно предположить, что внутривенная инфузия левосимендана или ингибитора ФДЭ-III устраняет эффект бета-блокаторов, если считается, что бета-блокаторы способствуют гипотонии с последующей гипоперфузией.	IIb	C
Инотропные агенты не рекомендуются, за исключением случаев, когда у пациента имеются симптомы гипотонии или гипоперфузии.	III	A
Левосимендан можно рассматривать у детей острой декомпенсированной сердечной недостаточностью, невосприимчивых к традиционной инотропной терапии.	IIb	C
Вазопрессоры		
Вазопрессор (предпочтительно норадреналин) может рассматриваться у пациентов с кардиогенным шоком, несмотря на лечение другим инотропом, для повышения кровяного давления и перфузии жизненно важных органов.	IIb	B

Рекомендуется контролировать ЭКГ и артериальное давление при использовании инотропных препаратов и вазопрессоров, так как они могут вызвать аритмию, ишемию миокарда, а в случае левосимендана и ингибиторов ФДЭ III также гипотонию.	I	C
В таких случаях можно рассмотреть измерение внутриа­ртериального кровяного давления.	IIb	C
Профилактика тромбозов		
Профилактика тромбозов (например, с НМГ) рекомендуется пациентам, не имеющим противопоказаний к антикоагуляции, для снижения риска тромбоза глубоких вен и тромбозов легочной артерии.	I	B
Другие препараты		
С целью контроля желудочкового ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий:		
• дигоксин и/или бета-блокаторы рассматриваются как препараты первой линии;	IIa	C
• амиодарон.	IIb	B
Опиаты могут использоваться с осторожностью, чтобы уменьшить одышку и беспокойство, но могут возникнуть тошнота и гипопноэ.	IIb	B

Перечень основных лекарственных средств:

Препараты МНН	Фармакологические группы	Класс и уровень доказательности	Возраст	Стартовая доза	Терапевтическая доза
Добутамин	бета-адреномиметики	II A	Детям любого возраста	2,5 до 4-5 мкг/кг/мин, затем возможно постепенное увеличение скорости инфузии до 20 мкг/кг/мин, в титровании до стабилизации гемодинамики.	
Допамин	допаминергические средства	II A	Детям любого возраста	5 - 20 мкг/кг/мин, в титровании до стабилизации гемодинамики.	
Эпинефрин	Адрено-симпатомиметические средства	I	Детям любого возраста	0,01 до 0,1 мкг/кг/мин, в титровании до стабилизации гемодинамики	
Норэпинефрин	Альфа-адреномиметик	I	Детям любого возраста	0,05 до 0,1 мкг/кг/мин, в титровании до стабилизации гемодинамики	
Милринон	ингибиторы фосфодиэстеразы	II B	Детям любого возраста	0,2 - 0,7 мкг/кг/мин, в титровании до стабилизации гемодинамики.	
Левосимендан	кардиотоническое средство негликозидной структуры	IIb	Детям любого возраста	0,05 - 0,2 мкг/кг/мин, в титровании до стабилизации гемодинамики.	
Фуросемид	петлевые диуретики	I C	детям	1-3мг/кг/сут, при почечной недостаточности до 5 мг/кг/сут	1 мг/кг/сут
			подростки		
Гидрохлортиазид	тиазидные диуретики	I C	детям	2 мг/кг/сут в 1 или 2 приема	1 мг/кг/сут 1 раз в день
			подростки	12,5-25 мг 1-2 приема	12,5 мг 1 раз в день
Спиронолактон	антагонисты альдостероновых рецепторов	I C	детям	1-3 мг/кг/сут	2-3 мг/кг/сут
			подростки		
Амиодарон	антиаритмические препараты	IIb	Детям любого возраста	10 мг/кг в 2 приема или в титровании под контролем длительности интервала QT	5-7 мг/кг в 2 приема
			подросткам		
Гепарин	прямые антикоагулянты	IIb	Детям любого возраста	Начальная доза 100 Ед/кг (или 10 ЕД/кг/час), контроль АЧТВ через 3.5-4 часа, при необходимости дозу повышают на 2-4 Ед/кг/час. Целевое значение АЧТВ – в 1,5 раза выше исходного уровня	

Перечень дополнительных лекарственных средств:

Препараты МНН	Фармакологические группы	Класс и уровень доказательности	Возраст	Стартовая доза	Терапевтическая доза
Карведилол (после стабилизации гемодинамики, не рекомендуется совместно с добутамином, адреналином)	β-адреноблокатор	II C	детям	0,3мг/кг/сут в 2 приема	0,2 мг/кг/сут.
			подросткам	3,125 мг/сут в 2 приема	15,625-18,75 мг/сут в 2 приема
Дигоксин	сердечные гликозиды	II C	детям	0.005-0.01 мг/кг/сут	0.005-0.01 мг/кг/сут
			подросткам		
Варфарин	непрямые антикоагулянты	I A	детям	1,25 - 5 мг/сут однократным приемом, под контролем МНО – с достижением целевого значения 1,5-2,0.	
			подросткам		

5.4 Хирургическое вмешательство:

Экстракорпоральная мембранная оксигенация: Для ведения пациентов с ОШН или кардиогенным шоком могут использоваться краткосрочные системы механической поддержки, в том числе устройства для чрескожной поддержки сердца, экстракорпоральная поддержка жизни (ECLS) и экстракорпоральная мембранная оксигенация (ECMO), для поддержки пациентов с левожелудочковой или бивентрикулярной недостаточностью до восстановления сердечной функции и функции других органов.

Заместительная почечная терапия: применяется у пациентов, которые не реагируют на диуретики.

Имплантация временного электрокардиостимулятора. Рекомендуется при АВ блокаде 2 степени Мобитц 2, полной АВ диссоциаций, CCCY.

Имплантация вспомогательных устройств VAD: вспомогательные устройства для длительной механической поддержки кровообращения могут быть использованы в качестве «моста к решению» в остром периоде или для использования в течение более длительного срока у отдельных пациентов.

Трансплантация сердца.

5.5 Дальнейшее ведение: После клинической стабилизации и разрешения патологических состояний в отделении реанимации и интенсивной терапии, дальнейшее ведение будет продолжено с привлечением врачебного консилиума в зависимости от вида основного заболевания пациента.

5.6 Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения:

- достижение симптоматического улучшения;
- выживаемость пациентов после перенесенной ОШН в отдаленном периоде;
- увеличение продолжительности жизни.

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

6.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

1) Разумов Сергей Андреевич – кандидат медицинских наук, НАО «Медицинский университет Аста-

на», доцент кафедры анестезиологии и реанимации.

2) Абдрахманова Сагира Токсанбаевна – доктор медицинских наук, НАО «Медицинский университет Астана», заведующая кафедрой детских болезней №2.

3) Иванова-Разумова Татьяна Владимировна – кандидат медицинских наук, АО «Национальный научный кардиохирургический центр», заведующая отделением детской кардиологии.

4) Алдибекова Гулзия Исабековна – Корпоративный фонд «УМС» «Национальный научный центр материнства и детства», врач кардиолог.

5) Литвинова Лия Равильевна – АО «Национальный научный кардиохирургический центр», клинический фармаколог.

6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

6.3 Рецензенты: Бердиярова Гульбану Сансызбаевна – кандидат медицинских наук, АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», заведующая отделением анестезиологии и реанимации.

6.4 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

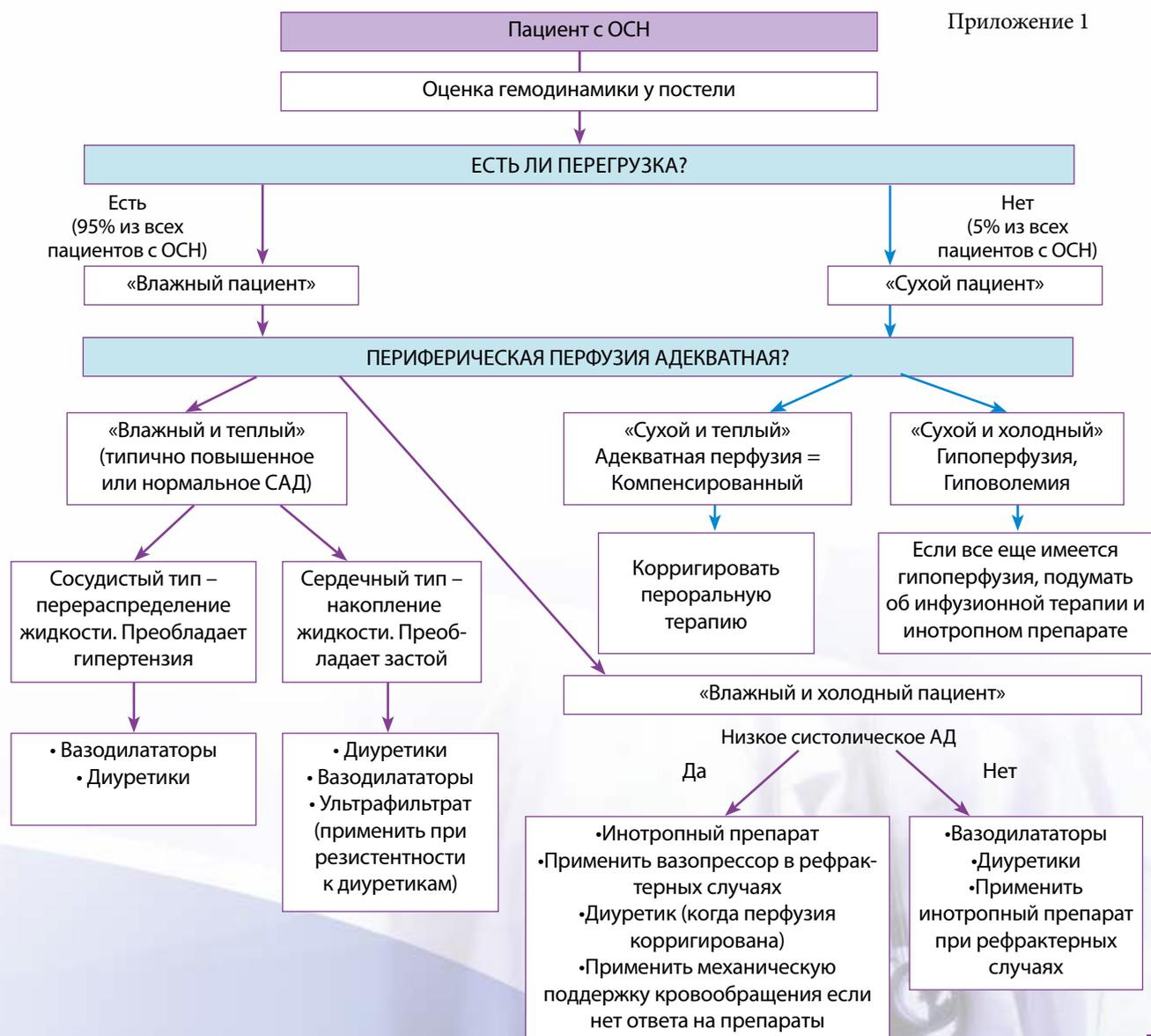
6.5 Список использованной литературы:

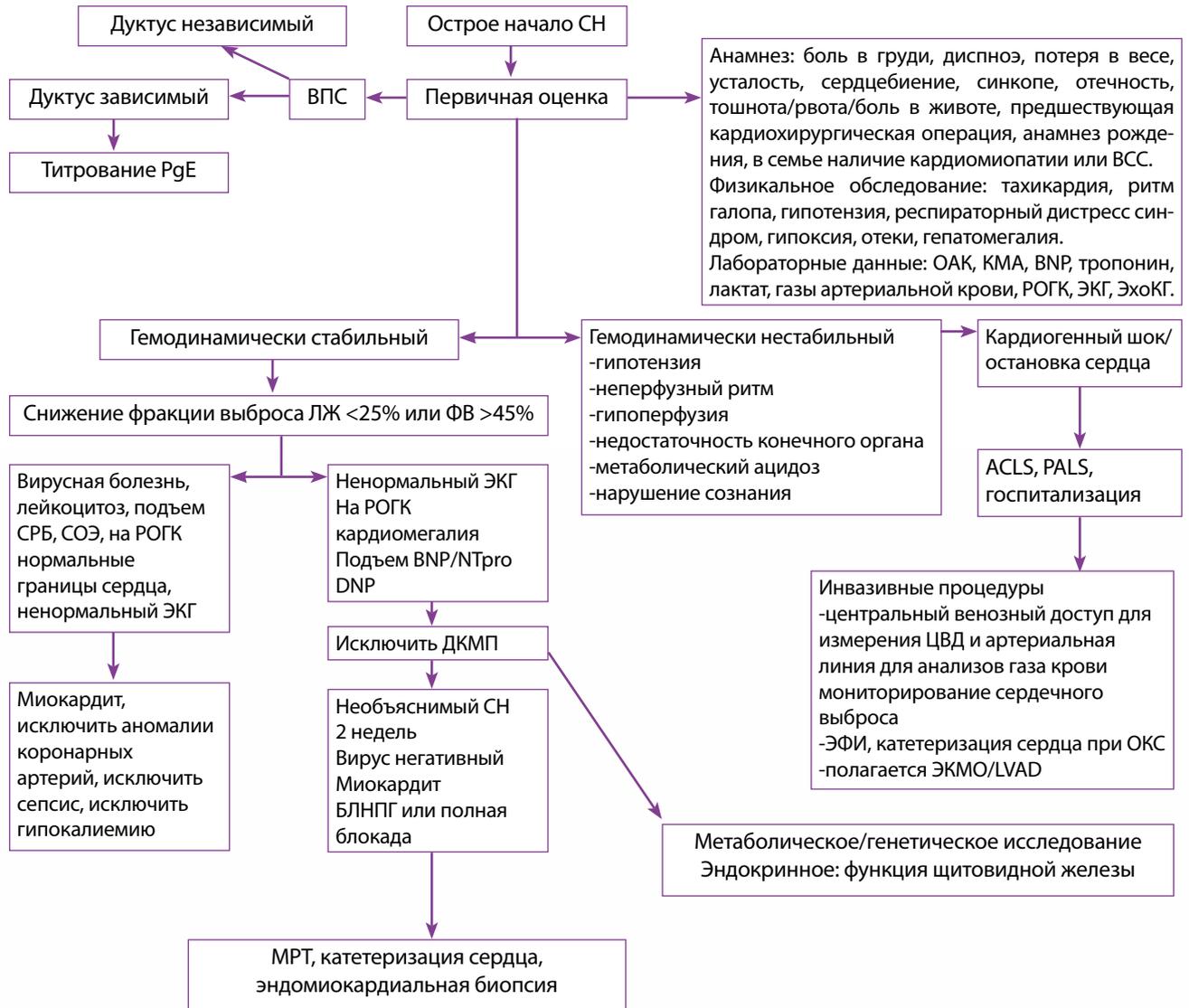
- 1) Mebazaa, A. Acute heart failure deserves a log-scale boost in research support. Call for Multidisciplinary and universal actions. JACC Heart Fail. 2018, 6, 76–79.
- 2) Kirk, R.; Dipchand, A.I.; Rosenthal, D.N.; Addonizio, L.; Burch, M.; Chrisant, M.; Dubin, A.; Everitt, M.; Gajarski, R.; Mertens, L.; et al. The international Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary. J. Heart Lung Transpl. 2014, 33, 888–909.
- 3) A review and an age-stratified revision. Pediatr. Cardiol. 2012, 33, 295–300.
- 4) Piotr Ponikowski, Adriaan A Voors, Stefan D Anker, Héctor Bueno, John G F Cleland, Andrew J S Coats, Volkmar Falk, José Ramón González-Juanatey, Veli-Pekka Harjola, Ewa A Jankowska, Mariell Jessup, Cecilia Linde, Petros Nihoyannopoulos, John T Parisis, Burkert Pieske, Jillian P Riley, Giuseppe M C Rosano, Luis M Ruilope, Frank Ruschitzka, Frans H Rutten, Peter van der Meer, ESC Scientific Document Group, 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and

treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, European Heart Journal, Volume 37, Issue 27, 14 July 2016, Pages 2129–2200, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>Kantor, P.F.; Loughheed, J.; Danecea, A.; McGillion, M.; Barbosa, N.; Chan, C.; Dillenburg, R.; Atallah, J.; Buchholz, H.; Chant- Gambacort, C.; et al. Presentation, diagnosis, and medical management of heart failure in children: Canadian Cardiovascular Society guidelines. Can. J. Cardiol. 2013, 29, 1535– 1552.

- 5) Fuat A, Murphy JJ, Hungin APS, Curry J, Mehrzad AA, Hetherington A, Johnston JI, Smellie WSA, Duffy V, Cawley P. The diagnostic accuracy and utility of a B- typenatriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. Br J Gen Pract 2006;56:327–333.
- 6) Gupta DK, Wang TJ. Natriuretic peptides and cardiometabolic health. Circ J 2015;79:1647–1655.
- 7) Maisel A, Neath SX, Landsberg J, Mueller C, Nowak RM, Peacock WF, Ponikowski P, Mockel M, Hogan C, Wu AHB, Richards M, Clopton P, Filippatos GS, Di Somma S, Anand I, Ng LL, Daniels LB, Christenson RH, Potocki M, McCord J, Terracciano G, Hartmann O, Bergmann A, Morgenthaler NG, Anker SD. Use of procalcitonin for the diagnosis of pneumonia in patients presenting with a chief complaint of dyspnoea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. Eur J Heart Fail 2012;14: 278– 286.

- 8) Moe GW, Howlett J, Januzzi JL, Zowall H. N-terminal pro-B- type natriuretic peptide testing improves the management of patients with suspected acute heart failure: primary results of the Canadian prospective randomized multicenter IMPROVE-CHF study. Circulation 2007;115:3103–3110.
- 9) Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, Mockel M, Hogan C, Wu AHB, Richards M, Clopton P, Filippatos GS, Di Somma S, Anand I, Ng L, Daniels LB, Neath S-X, Christenson R, Potocki M, McCord J, Terracciano G, Kremastinos D, Hartmann O, von Haehling S, Bergmann A, Morgenthaler NG, Anker SD, Di Somma S, Anand I, Ng L, Daniels LB, Neath S-X, Christenson R, Potocki M, McCord J, Terracciano G, Kremastinos D, Hartmann O, von Haehling S, Bergmann A, Morgenthaler G, Anker SD. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea. J Am CollCardiol 2010;55:2062–2076.
- 10) Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, Pfisterer M, Perruchoud AP. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. N Engl J Med 2004;350:647–654.
- 11) Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AHB, Clopton P, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. N Engl J Med 2002;347:161–167.





Резолюция Совета экспертов по вопросам эффективности и безопасности применения пробиотиков в РК

24 декабря 2020 г., Алматы

24 декабря 2020 года, онлайн, при поддержке Представительства «UNIPHARM, INC.» (ЮНИФАРМ, ИНК.) состоялся Совет экспертов по теме «СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА РОЛЬ ПРОБИОТИКОВ В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ», посвященный актуальным вопросам терапии, роли применения пробиотиков для коррекции иммунитета.

Приглашенные эксперты:

1. Ших Евгения Валерьевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), директор института профессионального образования Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).
2. Абдрахманова Сагира Токсанбаевна – д.м.н., Президент ОО «Ассоциация педиатров города Нур-Султана», эксперт МЗ РК, заведующая кафедрой детских болезней с курсом гастроэнтерологии НАО «Медицинский университет Астана».
3. Кушугулова Алмагуль Рахимбердиевна – д.м.н., руководитель Лаборатории микробиома человека и долголетия, директор Центра наук о жизни ЧУ «National Laboratory Astana», Назарбаев университет, микробиолог.
4. Рыбина Анастасия Николаевна – врач-репродуктолог, акушер-гинеколог высшей категории, международный клинический центр репродуктологии «Персона».

Модератор экспертного совета:

Р.С. Кузденбаева – академик НАН РК, д.м.н., профессор, лауреат Государственной премии РК, директор фармакологического центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники», член-корреспондент академии медицинских наук РК и Академии профилактической медицины, председатель фармакологического комитета РК.

В работе Экспертного Совета приняли участие:

Алдашева Ж.А., Алматы
Гуляев А.Е., Нур-Султан
Доцанова А.М., Нур-Султан
Жакипбекова В.А., Караганда
Изатуллаев Е.А., Алматы
Искаков Б.С., Алматы
Кушугулова А.Р., Нур-Султан
Локшин В.Н., Алматы

Моренко М.А., Нур-Султан
Нугманова Д.С., Алматы
Рахметова В.С., Нур-Султан
Скучалина Л.Н., Нур-Султан
Ташенова Л.К., Алматы
Тулебаев Р.К., Нур-Султан
Укыбасова Т.М., Нур-Султан
Шумков Ю.П., Алматы

В ходе экспертного совета были рассмотрены следующие аспекты:

- Международный опыт применения пробиотиков.
- Вопросы эффективности и безопасности применения пробиотических микроорганизмов в РК.
- Требования к пробиотикам.
- Регуляторные аспекты.
- Лактобаланс.

Цели совета – развитие научного представления о пробиотиках, формирование научного фундамента для более глубокого понимания специалистами и широкой общественностью роли пробиотиков в профилактике и лечении заболеваний, в поддержании здоровья человека, определение перспективного развития этой группы препаратов.

В ходе рабочего совещания, поддержанного Представительством «UNIPHARM, INC.» (ЮНИФАРМ, ИНК.), ведущие казахстанские и международные специалисты в области микробиологии, клинической фармакологии, терапии, педиатрии, гинекологии представили данные о методах коррекции микробиоты кишечника и женских половых органов. Обсуждалось такое перспективное направление, как применение пробиотиков для коррекции иммунитета у взрослых и детей.

Актуализация.

В настоящее время на фоне пандемии обсуждается проблема сниженного иммунитета. И поскольку 70 % иммунокомпетентных клеток находятся в кишечнике, как никогда остро стоит вопрос нормализации флоры кишечника.

Во всем мире уделяется большое внимание изучению структуры и функций микробиоты кишечника человека в норме и при различных патологиях, ее влиянию на здоровье организма хозяина, а также разработке высокоэффективных пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний путем оптимизации микробиологического статуса.

Микробиота кишечника как самостоятельный орган, именуемый в научной литературе «парацито-логической системой», играет существенную роль в жизнедеятельности организма хозяина: в обмене веществ, детоксикации, формировании естественного иммунитета, создании колонизационной резистентности, противостоящей патогенным и условно-патогенным микроорганизмам на начальном этапе развития инфекционного процесса [2, 3, 4]. Знания о роли микробиоты кишечника постоянно расширяются и обновляются как в направлении получения новых данных о ее функциях, так и о свойствах, что дало основание считать микробиоту кишечника главным биогенным фактором, определяющим здоровье или развитие заболевания [5]. Разбалансировка указанной системы вследствие приема антибактериальных препаратов, изменения среды обитания и характера питания, гастроэнтерологических заболеваний, а также воздействия других факторов, приводит к развитию клинко-лабораторного синдрома – дисбиозу [6–14]. Арсенал средств профилактики и лечения дисбиотических нарушений микробиоценоза кишечника довольно широк, и особое место в нем на протяжении более 50 лет отводится пробиотикам – препаратам, содержащим живые микроорганизмы, которые являются представителями нормальной микробиоты кишечника [6, 7].

Нарушение баланса кишечной микробиоты может быть причиной развития различных заболеваний ЖКТ, аллергии, метаболических нарушений. Кроме того, появляется информация о влиянии микробиоты на сперматозоиды и яйцеклетки, а значит, на фертильность и способность к оплодотворению.

Международный опыт применения пробиотиков

Существуют доказательства того, что некоторые пробиотические штаммы эффективны для улучшения иммунного ответа. Доказательства усиления иммунного ответа были получены в исследованиях, направленных на профилактику острой инфекционной болезни (внутрибольничная диарея у детей, эпизоды гриппа зимой), и в исследованиях, изучавших ответ антител на введение вакцин [11]

Дополнительное применение пробиотиков при назначении эрадикационной терапии *H. pylori* у взрослых и детей достоверно повышает эффективность комплексного лечения и улучшает его переносимость. Положительные эффекты пробиотиков в составе комплексной терапии инфекций, ассоциированных с хеликобактером, нашли отражение в последнем пере-

смотре рекомендаций по диагностике и лечению заболеваний, вызванных *Helicobacter pylori*, – Маастрихт IV, в которых впервые предложено использовать пробиотики в качестве дополнения к эрадикационной терапии за счет их способности уменьшать частоту нежелательных явлений терапии [20]. Кроме того, в проведенных метаанализах была продемонстрирована способность пробиотиков повышать эффективность эрадикационной терапии [21, 22].

Многочисленные исследования показали, что пробиотики могут уменьшать явления бактериального вагиноза. Выраженный эффект пробиотиков в профилактике аллергической болезни в перинатальном периоде привел к разработке рекомендаций Всемирной Аллергологической Организации по применению пробиотиков во время беременности, грудного вскармливания и отъема от груди в семьях с высоким риском развития аллергической болезни [11].

Большинство из известных в настоящий момент пробиотических штаммов микроорганизмов является частью нормальной микрофлоры организма или присутствует в пищевых продуктах, потребляемых уже несколькими поколениями людей по всему миру. Поэтому ВОЗ, FDA США и Организация по продуктам питания и сельскому хозяйству ООН (FAO) заключают, что пробиотики в целом считаются безопасными и имеют GRAS-статус (Generally Regarded As Safe). Это означает, что они могут использоваться без ограничения в пищевой и фармацевтической промышленности [23].

Вопросы эффективности и безопасности применения пробиотиков

Комплекс лечебных мероприятий, направленных на коррекцию дисбиоза кишечника, включает применение препаратов коррекции микробиоты, таких как пробиотики.

Пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при назначении в адекватных количествах оказывают благотворное влияние на здоровье [1]. Термин «пробиотики» в настоящее время применяют преимущественно для обозначения лекарственных препаратов, биологически активных добавок, содержащих штаммы одного или нескольких представителей нормальной микрофлоры человека, оказывающие положительное влияние на организм человека. Положительные эффекты пробиотических микроорганизмов на здоровье человека реализуются по трем основным механизмам [2, 3]. Во-первых, некоторые пробиотики могут напрямую вытеснять или ингибировать рост патогенных микроорганизмов либо путем непосредственного действия, либо через влияние на микроорганизмы-комменсалы микробиоты человека [2, 4]. Во-вторых, определенные пробиотические штаммы обладают способностью усиливать эпителиальную барьерную функцию путем модуляции сигнальных механизмов [5, 6]. В-третьих, некоторые пробиотические микроорганизмы могут модулировать иммунные от-

веты макроорганизма человека, оказывая специфические для определенного штамма местные и системные эффекты [7].

Требования к пробиотикам

Применение пробиотиков и оценка их эффективности и безопасности позволили выработать строгие **требования**, которым должны соответствовать эти средства:

- содержать микроорганизмы, пробиотический эффект которых доказан в рандомизированных контролируемых исследованиях;
- обладать стабильной клинической эффективностью;
- быть непатогенными и нетоксичными, не вызывать побочных эффектов при длительном применении;
- оказывать положительное влияние на организм хозяина;
- обладать колонизационным потенциалом, т.е. сохраняться в пищеварительном тракте до достижения максимального положительного эффекта (быть устойчивыми к низкой кислотности, органическим и желчным кислотам, антимикробным токсинам и ферментам, продуцируемым патогенной микрофлорой);
- быть стабильными и сохранять жизнеспособные бактерии при длительном сроке хранения.

Требования также предъявляются и к штаммам бактерий, на основе которых создаются пробиотики. Они должны:

- быть выделены от здоровых людей и идентифицированы до вида по фено-генотипическим признакам;
- иметь генетический паспорт;
- обладать широким спектром антагонистической активности в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов;
- не должны угнетать активность нормальной микрофлоры;
- быть безопасными для людей, включая иммунологическую безопасность;
- производственные штаммы должны быть стабильными по биологической активности и удовлетворять технологическим требованиям.

Исторически так сложилось, что наиболее представительную группу среди препаратов для коррекции микробиоты, составляют пробиотики, содержащие живые микроорганизмы, являющиеся представителями нормальной микробиоты толстой кишки – бифидобактерии, лактобациллы, эшерихии, энтерококки (фекальные стрептококки).

Пробиотический штамм идентифицируется типом, видом, подвидом (если применимо) и буквенно-цифровым обозначением специфического штамма. В научном сообществе существует общепринятая номенклатура для микроорганизмов – например, *L. Gasseri* KS-13.

Lactobacillus gasseri, по-видимому, является основным видом лактобактерий, который обитает в желудочно-кишечном тракте человека. В клинических рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях показано, что применение *L. gasseri* улучшает работу кишечника у взрослых и детей [12,13] и стабилизирует кишечную микрофлору у пациентов с аллергией [14]. *L. gasseri* может также повышать иммунитет благодаря увеличению числа натуральных киллеров и концентрации иммуноглобулинов А (IgA) [15]. Также показано, что у пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом *L. gasseri* значительно уменьшает IgE в сыворотке крови и увеличивает число Т-хелперов 1 (Th1) [16], а также уменьшает заложенность носа [17].

Bifidobacterium bifidum способны предотвращать развитие острой диареи у детей [18].

В сочетании штаммов *L. gasseri* оказывают еще большее профилактическое действие в отношении диареи и запора [19-21]. Другие иммунные преимущества, как показано в клинических исследованиях, включают предотвращение нарушения микрофлоры кишечника после антибиотикотерапии [22], повышение фагоцитоза *E. coli* spp. [23, 24] и увеличение числа лимфоцитов CD4 у иммунокомпрометированных пациентов [25].

Bifidobacterium longum, как было показано, способны уменьшать выраженность симптомов заболеваний ЖКТ, вызванных стрессом [26], нормализовать моторику кишечника [27], улучшать состояние при синдроме раздраженного кишечника [28, 29]. Есть данные, что комбинация *B. longum* с *L. gasseri* сокращает продолжительность и уменьшает выраженность острого поноса [30], а в сочетании с *B. bifidum* – сокращает продолжительность и уменьшает тяжесть простудных заболеваний [31, 32].

Lactobacillus rhamnosus эффективны при различных типах диареи, включая острую [33, 34], персистирующую [35] и антибиотико-ассоциированную [36, 37]. Есть данные, показывающие противовоспалительное действие при воспалительных заболеваниях кишечника [38, 39]. Долгосрочное применение может улучшать течение заболевания дыхательных путей в холодное время года [40], а также уменьшить распространенность экземы [41]. Исследователи связывают данные положительные эффекты с тем, что *L. rhamnosus* GG обладает высокой адгезивной способностью к эпителию слизистой оболочки кишечника и колонизации кишечника.

Bifidobacterium infantis в сочетании с *L. acidophilus* снижают заболеваемость и тяжесть некротизирующего энтероколита у детей [42, 43], а также способствуют восстановлению у детей после острой диареи [44,45]. Предварительные данные исследований также показывают, что *B. infantis* улучшает симптоматику СРК [46,47].

Bifidobacterium breve могут работать совместно с *L. rhamnosus* и облегчить симптомы СРК [48,49], а так-

же повышать устойчивость к респираторным инфекциям у младенцев [50].

Bifidobacterium lactis помогают пациентам с запором [51,52], улучшают пищеварительный комфорт [53], уменьшают риск острых инфекций [54], уменьшают выраженность симптомов аллергического ринита [55].

Регуляторные аспекты

В большинстве стран пробиотики относят к продуктам питания и биологически активным добавкам к пище (БАД), а не к лекарственным средствам. В связи с этим большая часть клинических исследований по оценке эффективности и безопасности пробиотиков проводилась не на лекарственных пробиотических препаратах, а биологически активных добавках или специализированных пищевых продуктах. Производство и продажа пробиотиков как биологически активных добавок в Европе регулируются Директивой ЕС 2000/13/EU и регуляторными требованиями ЕС 178/2002/ЕС. В России пробиотики регистрируются и как лекарственные средства, и как БАД, и как продукты питания. Согласно определению, представленному в Техническом регламенте Таможенного союза ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции», в качестве биологически активных добавок пробиотические микроорганизмы (нетоксигенные микроорганизмы) предназначены для употребления одновременно с пищей или введения в состав пищевой продукции для улучшения (оптимизации) состава и биологической активности защитной микрофлоры кишечника человека [35]. В РК в качестве БАД зарегистрированы такие пробиотики, как Нормобакт, Фертал, ВАС-SET.

Лактобаланс

Эксперты обсудили новый на рынке Республики Казахстан пробиотик, содержащий в своем составе 9 штаммов живых лакто- и бифидобактерий – препарат Лактобаланс.

Лактобаланс отвечает всем вышеперечисленным требованиям ВОЗ и ВАГ к пробиотикам. Лактобаланс – мультипробиотик, произведенный по технологии японской компании Wakunaga. Это обеспечивает:

- Высокое качество производства (GMP, ISO, TGA).
- Более чем 90-летняя экспертиза в исследованиях и производстве пробиотиков в Японии.
- Более 150 исследований по эффективности штаммов, входящих в состав.
- Стабильность бактерий при комнатной температуре в течение всего срока хранения (3 года).
- Высокая степень прикрепления к слизистой оболочке кишечника.
- Возможен к приему людьми, склонными к аллергии и с непереносимостью молока.

Мультипробиотик ЛАКТОБАЛАНС® содержит штаммы живых бактерий, идентичных человеческой микрофлоре, обладающих высокой жизнеспособностью: устойчивых к воздействию желудочного сока,

пищеварительных ферментов и желчных кислот (3 штамма живых лактобактерий: L. Gasseri KS-13, L. Gasseri LAC-343, L. Rhamnosus LCS-742; 6 штаммов живых бифидобактерий: B. Bifidum G9-1, B. Longum MM-2, B. Longum BB536 Strain M, B. Infantis M-63, B. Breve M16V Тип T, B. Lactis B1-04). Данные штаммы характеризуются высокой способностью к адгезии и колонизации на слизистой оболочке кишечника, что создает оптимальные условия для роста нормальной микрофлоры. Каждая капсула ЛАКТОБАЛАНС® содержит не менее 3 млрд пробиотических микроорганизмов (3,0×10⁹ КОЕ/капс.).

Заключение

- Участники совета экспертов подчеркнули необходимость использования международного опыта и целесообразность дальнейшего изучения микробиоты человека.
- Эксперты представили информацию о новых возможностях, которые открывает использование пробиотиков для пациентов.
- На сегодняшний день имеется значительная научная база исследований, доказывающих клиническую эффективность пробиотиков при лечении различных заболеваний.
- Микробиота играет значительную роль в регуляции иммунитета.
- Применение пробиотиков признано одним из перспективных направлений при нормализации микрофлоры кишечника и влагалища за счет феномена транслокации.
- Считается, что *Lactobacillus gasseri* обладает особой пользой для здоровья как сам по себе, так и в сочетании с другими пробиотическими бактериями. К ним относятся профилактика бактериального вагиноза и пептических язв, а также контроль язвенного колита, синдрома раздраженного кишечника (СРК) и боли в эндометрии.
- Полезные свойства бактерий рода *Bifidobacterium*: фитохимический биокатализ, клеточная адгезия, антиканцерогенное действие, иммуномодулирующее действие, подавление аллергических реакций; клинический эффект при экземе с синдромом раздраженного кишечника, доказан эффект на когнитивные функции, эффективен при лечении нейродегенеративных заболеваний.
- Полиштамменные пробиотики – важнейшие в нормализации микробиоты, которые играют центральную роль в угнетении патогенной флоры.
- Приведенный международный и республиканский опыт применения пробиотиков подтверждает их эффективность и безопасность при нормализации кишечной и влагалищной микробиоты.
- При выборе пробиотиков важно руководствоваться требованиями ВОЗ и ВАГ к пробиотикам.

- Пробиотические штаммы принимают участие в формировании иммунного ответа и резистентности организма человека к распространенным острым респираторным и кишечным инфекциям. Дефицит лакто- и бифидобактерий у населения способствует росту числа эпизодов инфекционных заболеваний.
- Профилактический прием составов, содержащих изученные пробиотики, способствует адекватному функционированию иммунной системы, снижению сезонной заболеваемости у детей и взрослых.
- Восстановление нормальной микрофлоры женских половых путей повышает успех имплантации оплодотворенной яйцеклетки (-ок) при вспомогательных репродуктивных технологиях.

Участники совета констатировали, что значительное внимание сегодня необходимо уделять безопасности пробиотических препаратов, производству их в соответствии с надлежащими практиками. Этому способствуют ответственный выбор и аудит поставщиков, использование штаммов, производящихся на GMP-сертифицированных предприятиях, постоянный аудит готовой продукции. Таким подходом к производству пробиотических препаратов руководствуется компания Юнифарм, выпускающая востребованный на казахстанском рынке пробиотик Лактобаланс для детей и взрослых. Штаммы пробиотика Лактобаланс сертифицированы, что подтверждает высокое качество их производства.

РЕЗОЛЮЦИЯ

По результатам обсуждения во время совещания экспертами принята следующая согласованная резолюция:

1. Препараты на основе штаммов бактерий рода *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* в составе биологически активных добавок имеют ряд свойств, необходимых для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, сниженного иммунитета у детей и взрослых, и могут быть использованы в клинической практике на основании имеющихся доказательных данных по штаммоспецифическим эффектам и безопасности использования пробиотиков.
2. В рамках научных сессий и симпозиумов под эгидой Ассоциации семейных врачей, Ассоциации педиатров г. Нур-Султана, Казахстанской ассоциации репродуктивной медицины, Ассоциации гастроэнтерологов РК, Ассоциации акушеров-гинекологов г. Нур-Султана, Ассоциации отоларингологов РК рекомендовать пробиотики для практического применения в клинической практике.
3. В качестве тем для обсуждения на таких мероприятиях с последующим принятием решения Совет экспертов предлагает:
 - а) на основании имеющегося европейского опыта и результатов метаанализов рассмотреть возможность включения пробиотических штаммов с доказательной базой, в частности лакто- и бифидобактерий в качестве компонента комплексного патогенетического лечения детей и взрослых с заболеваниями ЖКТ, со сниженным иммунитетом в методические рекомендации и руководства для врачей;
 - б) рассмотреть возможность рекомендовать препараты на основе лакто- и бифидобактерий для включения в клинические рекомендации по ведению пациентов с ОРВИ, гриппом, пациентов со сниженным иммунитетом;
 - в) рекомендовать препараты на основе лакто- и бифидобактерий для включения в клинические рекомендации в качестве дополнительного компонента ведения пациентов при проведении эрадикации *H. pylori* и при вагинальном дисбиозе;
 - г) рассмотреть возможность применения комбинированного пробиотика на основе лакто- и бифидобактерий для повышения комплаентности у пациентов, страдающих острыми кишечными инфекциями и диарейным синдромом иной этиологии.
4. Целесообразно опубликование данной резолюции в республиканской научной периодике, в профильных электронных средствах информации для привлечения внимания специалистов, а также направление в региональные органы здравоохранения и профильным специалистам.
5. Для эффективной имплементации среди практикующих клиницистов основных положений данной резолюции целесообразно проведение серии региональных круглых столов на территории Республики Казахстан.

Подписали:

1. Кузденбаева Р.С.
2. Абдрахманова С.Т.
3. Кушугулова А.Р.
4. Дошанова А.М.
5. Локшин В.Н.
6. Изатуллаев Е.А.
7. Тулебаев Р.К.

Список литературы:

- Amara A.A., Shibl A. Role of Probiotics in health improvement, infection control and disease treatment and management// Saudi Pharmaceutical Journal – 2013. – V.21, №3. – P.1-8.
- Gorbach S.L. (1986). Function of the normal human microflora. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 18(Suppl.49), 17–30.
- Tannock G.W. (1988). The normal microflora: new concepts in health promotion. *Microbiological Sciences*, 5(1), 4–8.
- Neish A.S. (2009). Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology*, 136(1), 65–80.
- Симонова Е.В., Пономарева О.А. (2008). Роль нормальной микрофлоры в поддержании здоровья человека. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*, 83(8), 20–25.
- Циммерман Я.С. (2013). Эубиоз и дисбиоз желудочно-кишечного тракта: мифы и реалии. *Клиническая медицина*, 91(1), 4–11.
- Мишушкин О.Н., Елизаветина Г.А., Ардатская М.Д. (2013). Нарушение баланса микрофлоры и ее коррекция. Эффективная фармакотерапия. *Гастроэнтерология*, 4, 4–8.
- Воробьев А.А., Абрамов Н.А., Бондаренко В.Н., Шендеров Б.А. (1997). Дисбактериозы – актуальная проблема медицины. *Вестник Российской академии медицинских наук*, 3, 4–7.
- Бондаренко В.Н., Мацулевич Т.В. (2007). Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. М., ГЭОТАР – Медиа– 304 с.
- Циммерман Я.С., Циммерман И.Я. (2005). Антибиотико-ассоциированная диарея и псевдомембранозный колит – суть клинически манифестные формы кишечного дисбиоза. *Клиническая медицина*, 83(12), 12–19.
- Francisco Guarner, Mary Ellen Sanders. Глобальные практические рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации. Пробиотики и пребиотики, Февраль 2017. <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-russian-2017.pdf>
- Olivares M, Díaz-Ropero MA, et al. *Int J Food Microbiol.* 2006; 107(2): 104-11.
- Lara-Villoslada F, Sierra S, et al. 2007. *Nutr Hosp.* 22(4): 496–502.
- Kubota A, He F, et al. 2009. *Microbiol Immunol.* 53(4): 198–205.
- Olivares M, Díaz-Ropero MA, et al. 2006. *Int Microbiol.* 9(1): 47–52.
- Morita H, He F, et al. 2006. *Microbiol Immunol.* 50(9): 701–6.
- Kawase M, He F, et al. 2009. *Int J Food Microbiol.* 128(3): 429–34.
- Saavedra JM, Bauman NA, et al. 1994. *Lancet.* 344(8929):1046–9.
- In-House Clinical Study Conducted on 180 Patients from 8 Different Medical Facilities (Kobe University and associated hospitals).
- Honma N, Ohtani K, et al. 1987. Part II. Clinical Effects. *New Medicines and Clinics.* 36(1): 75–80.
- Willard T. 1989. Chiron Consultants Inc., Calgary, Canada.
- Madden JA, Plummer SF, et al. 2005. *Int Immunopharmacol.* 5(6): 1091–7.
- Schriffin EJ, Rochat F, et al. 1995. *J Dairy Sci.* 78(3):491-7.
- Schriffin EJ, Brassart D, et al. 1997. *Am J Clin Nutr.* 66(2):515S- 520S.
- Trois L, Cardoso EM, et al. 2008. *J Trop Pediatr. Medicines and Clinics.* 36(1): 75–80.
- Diop L, Guillou S, et al. 2008. *Nutr Res.* 28(1):1-5.
- Pitkala KH, Strandberg TE, et al. 2007. *J Nutr Health Aging.* 11(4):305-11.
- Fanigliulo L, Comparato G, et al. 2006. *Acta Biomed.* 77(2):85-9.
- Colecchia A, Vestito A, et al. 2006. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 52(4):349-58.
- Margreiter M, Ludl K, et al. 2006. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 44(5):207-15.
- de Vrese M, Winkler P, et al. 2005. *Clin Nutr.* 24(4):481-91.
- de Vrese M, Winkler P, et al. 2006. *Vaccine.* 24(44-46):6670-4.
- Canini RB, Cirillo P, et al. 2007. *BMJ.* 335(7615):340.
- Basu S, Paul DK, et al. 2009. *J Clin Gastroenterol.* 43(3):208-13.
- Basu S, Chatterjee M, et al. 2007. *J Clin Gastroenterol.* 41(8):756-60.
- Ruszczyński M, Radzikowski A, et al. 2008. *Ailment Pharmacol Ther.* 28(1):154-61.
- Szymański H, Armańska M, et al. 2008. *Digestion.* 78(1):13-7.
- Lorea Boroja M, Kirjavainen PV, et al. 2007. *Clin Exp Immunol.* 149(3):470-9.
- Kekkonen RA, Lummela N, et al. 2008. *World J Gastroenterol.* 14(13):2029-36.
- Pregliasco F, Anselmi G, et al. 2008. *J Clin Gastroenterol.* 42Suppl 3 Pt 2:S224-33.
- Wickens K, Black PN, et al. 2008. *J Allergy Clin Immunol.* 122(4):788-94.
- Hoyos AB. 1999. *Int J Infect Dis.* 3(4):197-202.
- Lin HC, Su BH, et al. 2005. *Pediatrics.* 115(1):1-4.
- Lee MC, Lin LH, et al. 2001. *Acta Paediatr Taiwan.* 42(5):301-5.
- Vivatvakin B, Kowitdamrong E. 2006. *J Med Assoc Thai.* 89 Suppl 3:S126-33.
- Whorwell PJ, Altringer L, et al. 2006. *Am J Gastroenterol.* 101(7):1581-90.
- O'Mahony L, McCarthy J, et al. 2005. *Gastroenterology.* 128(3):541-51.
- Saggioro A. 2004. *J Clin Gastroenterol.* 38(6 Suppl):S104- 6.
- Kajander K, Hatakka K, et al. 2005. *Ailment Pharmacol Ther.* 22(5):387-94.
- Kajander K, Korpela R. 2006. *Asia Pac J Clin Nutr.* 15(4):576-80.
- Kajander K, Krogius-Kurikka L, et al. 2007. *Ailment Pharmacol Ther.* 26(3):463-73.
- Kukkonen K, Savilahti E, et al. 2008. *Pediatrics.* 122(1):8-12.
- Yang YX, He M, et al. 2008. *World J Gastroenterol.* 14(40):6237-43.
- Tabbers MM, Chmielewska A, et al. 2009. *BMC Pediatr.* 9:22.
- Guyonnet D, Woodcock A, et al. 2009. *J Dig Dis.* 10(1):61-70.
- Rautava S, Salminen S, et al. 2009. *Br J Nutr.* 101(11):1722-6.
- Ouweland AC, Nermes M, et al. 2009. *World J Gastroenterol.* 15(26):3261-8.

МУЛЬТИПРОБИОТИК ЛАКТОБАЛАНС®



- Бифидо- и лактобактерии производства Японии
- 3 миллиарда микроорганизмов в 1 капсуле
- Высокая способность штаммов к адгезии и колонизации



с 1 дня антибиотикотерапии целесообразен прием пробиотика per os для восстановления нормальной защитной флоры²



9 штаммов живых лиофилизированных бифидо- и лактобактерий в составе Лактобаланс®³



79 дней адгезии и колонизации на слизистой кишечника¹



3 миллиарда микроорганизмов в 1 капсуле

Может применяться людьми:

- с непереносимостью лактозы
- с аллергией на молочные продукты

Хранение при комнатной температуре.
Срок годности 3 года.



Способ применения: взрослым и детям с 3-х лет по 1 капсуле 1 раз в день.

1. Honma N. 1986. Part I. Biological Significance. New Medicines and Clinics. 35(12):2687-95.
2. Е.В. Ших, Е.В. Реброва, С.А. Князева, Л.М. Игнатова. Клинико-фармакологические аспекты применения пробиотиков при проведении антимикробной фармакотерапии. Акушерство и гинекология. №3, 2018. Стр. 30-36.
3. Листок-вкладыш Лактобаланс®



RU.77.99.11.003.R.003913.10.19

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ
БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



Достижения и перспективы развития педиатрии и детской хирургии в Республике Казахстан

21–23 апреля 2021 года в г. Алматы прошел очередной IX съезд детских врачей Казахстана «Достижения и перспективы развития педиатрии и детской хирургии» с международным участием в онлайн-формате. В работе приняли участие известные ученые из ближнего и дальнего зарубежья (России, Украины, Белоруссии, Узбекистана, Азербайджана, США, Великобритании и Чехии).

Модератор съезда директор АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии» Р.З. Боранбаева отметила, что всемирная пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 оказала воздействие на все сферы жизни людей, в связи с чем изменились некоторые взгляды и приоритеты, более актуальным и ценным стал вопрос здоровья населения, в том числе детского, так как дети были и есть наиболее уязвимой частью общества. Сегодня как никогда необходимо обеспечить доступность медицинской помощи детям с различными хроническими и наследственными заболеваниями, продолжать внедрять в здравоохранение новые диагностические и терапевтические технологии.

С приветственной речью выступил министр здравоохранения РК А.В. Цой, он отметил важность этой конференции.

Охрана здоровья матери и ребенка является одной из приоритетных задач государства, системы здравоохранения Казахстана в целом. В своем обращении он сделал акцент на то, что, несмотря на снижение показателей младенческой и материнской смертности, они все еще остаются достаточно высокими, в этой связи требуется командная работа специалистов всех уровней, задействованных в оказании медицинской помощи женщинам и детям. Для достижения обозначенных целей усилена роль и ответственность республиканских научных центров и научно-исследовательских институтов



в части мониторинга обеспечения эффективности и качества оказания медицинской помощи на всех уровнях. В рамках системы здравоохранения осуществляется модернизация первичной медико-санитарной помощи, предусматривающая развитие универсальной интегрированной социально ориентированной доступной и качественной медицинской помощи. Ведется работа по совершенствованию скрининговых программ, внедряются новые методы диагностики наследственных заболеваний, обмена веществ, сенсорных

нарушений и улучшения качества социально значимых заболеваний детей с онкологическими заболеваниями, полная государственная поддержка детей с ограниченными возможностями, принимаются меры государственной политики совместно с международными неправительственными организациями. Все это благодаря внедрению высокотехнологичных медицинских услуг. Самоотверженный труд врачей Казахстана способствует снижению детской заболеваемости. За последние пять лет показатель детской смертности

снижился в четыре раза. В это непростое время пандемии COVID-19 нельзя не упомянуть о проблемах, на которых Министерство здравоохранения сосредотачивает свои усилия. Прежде всего, это дефицит квалифицированных кадров, особенно в отдаленных сельских районах.

Министр остановился на вопросах медицинского образования и отметил, что необходимо совершенствование вузовских и послевузовских программ медицинского образования с учетом лучшего зарубежного опыта. Внедрение инновационных образовательных технологий, повышение потенциала профессорско-преподавательского состава. Сегодня управление охраны здоровья матери и ребенка является центральным компонентом стратегического планирования благополучия народа. Министерство здравоохранения Республики Казахстан выражает признательность Научному центру педиатрии и хирургии и благодарит за плодотворное сотрудничество.

А.В. Цой также отметил, что на данное мероприятие собрались известные ученые стран СНГ и зарубежья, и важность его в том, что только совместно возможно успешно решать проблемы в области охраны здоровья детей.

С приветственным словом выступил ректор КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова Т.С. Нургожин. Поздравив участников, он отметил, что согласно программе, на конференции будут рассматриваться многие вопросы заболеваний детского возраста и орфанных заболеваний. За 90 лет Научным центром педиатрии и детской хирургии сделано много достижений для Республики Казахстан. Научный центр педиатрии и детской хирургии является одним из приоритетных направлений Министерства здравоохранения.

С приветственным словом выступил исполнительный вице-президент, глава департамента глобальной педиатрии, директор St. Jude Global Карлос Радригес Галиндо (Детский исследовательский госпиталь St. Jude, США).

Он отметил важные аспекты в детской онкологической службе и остановился на том, что дети, больные раком, должны получать высококачественную медицинскую помощь. Сегодня около 85% детей, болеющих раком могут быть излечены с помощью наилучшей доступной терапии. Однако у 400 тыс. детей во всем мире ежегодно развивается рак, к сожалению только у половины из них диагностируется в начальной стадии и менее чем 30% детей могут быть излечены. На основе этого St. Jude Global разработали глобальную программу, которая основана на 4 принципах: 1 – обучение кадров; 2 – развитие и укрепление системы здравоохранения и инициативы; 3 – расширение знаний в области глобальной педиатрической онкологии и гематологии; 4 – поддержка разработки программ защиты интересов и мобилизации ресурсов.

Пленарное заседание конференции открыла Председатель правления АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии» МЗ РК, главный внештатный педиатр МЗ РК, председатель ОО «Союз педиатров» Казахстана, заведующая кафедрой детских болезней с курсом неонатологии НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова» Р.З. Боранбаева.

Она поблагодарила всех специалистов педиатрического профиля за благородный и ежедневный труд. В своем докладе Риза Зулкарнаевна представила достижения и перспективы развития педиатрической службы Республики Казахстан. Остановилась на основных моментах медицинской помощи детям в Казахстане. В этом году в рамках Государственной программы развития здравоохранения были достигнуты индикаторы по детской смертности, которая снизилась в 2,5 раза, младенческая снизилась в 2,7 раза, в разрезе регионов наибольший показатель младенческой смертности отмечается в Костанайской, Кызылординской и Атырауской областях. В Казахстане ежегодно проводятся профилактические осмотры детского населения, охват осмотра в среднем достигает более 90%. Вне-

дряются современные передовые технологии реанимации, выхаживания новорожденных в регионах, это безопасное материнство, партнерские роды, метод «кенгуру», совместное пребывание в палатах «Мать и дитя», безопасная оксигенотерапия, неинвазивные методы респираторной поддержки, методы терапевтической гипотермии новорожденных и малоинвазивный метод введения сурфактанта, метод аналогии по уходу за недоношенными детьми.

В 2017 г. Казахстан вошел в Европейский регистр по исследованию программы ингибиторной формы гемофилии у детей и в список 47 стран, которые проводят патогенетическую терапию детям при болезни Гоше. Эксперты с ведущими специалистами республиканских организаций, вузов до сих пор осуществляют консультативную и практическую помощь детям с COVID-19, был разработан клинический протокол «Коронавирусная инфекция у детей с COVID-19».

Проблемы детской службы остаются, несмотря на положительные тенденции повышения квалификации кадров и устранения дефицита кадров. Из года в год в регионах остаются проблемы дефицита кадров, низкая квалификация специалистов по вопросам выхаживания новорожденных, отсутствие системности по решению вопросов по диагностике и лечению новообразования. Комплексный подход к охране здоровья детей даст определенные ожидаемые результаты. И не только в отношении детей, но и их семей, родителей и общества в целом.

Доклад «Реабилитационная помощь детям с особенностями развития в Казахстане» представила д.м.н., профессор Ш.А. Булекбаева. Она подробно остановилась на проблемах состояния здоровья детей с ограниченными возможностями и врожденной патологией. В 2019 г. количество детей с данной патологией выросло. В 2021 г. были открыты по программе президента неврологические и реабилитационные центры. Проблемы этих служб

на сегодня стоят остро, в основном идет кадровый дефицит врачей, педагогов. Особые требования предъявляются реабилитационным организациям.

Следующий спикер известный как в Казахстане, так и за его пределами д.м.н., профессор Б.Б. Баймаханов (АО «ННЦХ» им. А.Н. Сызганова). В своем докладе «Диагностика и лечение билиарной атрезии» он отметил важность проблемы заболеваний печени среди детей.

Не менее важные проблемы психического здоровья детей поднял к.м.н. Н.А. Негай (РГП на ПХВ «РНПЦ психического здоровья»). Тема его доклада «Современные подходы в области профилактики расстройств психического здоровья у детей». Сегодня основные принципы и подходы в области профилактики расстройств психического здоровья характерны для всех служб. Основные принципы определения правильных подходов у детей – это наука многомерного подхода на протяжении жизни, научно-обоснованный подход, секторальный подход, основанный на правах личностно-ориентированного подхода. Он отметил, что сегодня, в связи с переходом на онлайн-обучение, у нас идет большая нагрузка на психологическое состояние детей, поэтому психиатрия и педиатры должны вместе работать.

С докладом «Инфекционные болезни у детей в РК. Решенные и нерешенные вопросы» выступила Д.А. Баетшева, д.м.н., профессор НАО «МУА». Сегодня в республике организованы мультидисциплинарные команды из ведущих специалистов Республики Казахстан, которые занимаются с детьми, заболевшими коронавирусной инфекцией. На сегодняшний день спасено огромное количество детей, и это работа мультидисциплинарной команды, которая стала своеобразной школой поддержки специалистов всех уровней регионов Казахстана.

В своем докладе «Кашель у детей и затяжной бактериальный бронхит» профессор Е.Г. Кондюри-

на (Новосибирский государственный медицинский университет, Россия) подчеркнула, что основной причиной смертности в педиатрической практике являются бактериальные бронхиты и они становятся настолько актуальными, что нам необходимо на это обратить внимание.

Дополняя предыдущего спикера, профессор школы общественного здоровья и биомедицины С.В. Плясовская, профессор кафедры нутрициологии и гигиены Карагандинского государственного медицинского университета, в докладе «Современные возможности коррекции фактического питания детей различных возрастных групп» подтвердила важность рациона питания детей и отметила, что практически 70% рациона питания наших детей составляет сахар, простые углеводы, которые имеют самые печальные последствия. Идет дисбаланс поступления минеральных веществ, дети нуждаются в железе, калии, натрии, фосфоре и магнии. Важно для нашей страны обратить внимание и разработать свою национальную программу по питанию детей и методические рекомендации по питанию детей при различных заболеваниях.

С докладом «Пеленочный дерматит: ответы на вопросы педиатров в свете современных тенденций» выступила Е.Н. Старосветова, к.м.н., доцент кафедры детских болезней ФНПР и ДО АО «МУА». В своем докладе она раскрыла методы лечения данного заболевания, новые тенденции.

На секции «Актуальные проблемы педиатрии и неонатологии», группа специалистов Б.Т. Карин., Т.К. Чувакова и Т.Н. Оранская доложили о результатах перинатального аудита 2020 года. Также они отметили, что сотрудниками перинатального центра города Тараз был разработан клинический протокол о стабилизации недоношенного ребёнка. Этот протокол действительно внесет большой вклад в снижение неонатальной смертности особенно детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела,

которое занимает первое место в структуре детской смертности.

С докладом «Антибиотик в педиатрической практике: рациональность, выбор, результативность» выступила С.С. Сарсенбаева, д.м.н., профессор, МВА (Евразийский Центр аккредитации и обеспечения качества образования и здравоохранения).

Принципы лечения воспалительной патологии глотки подробно осветила д.м.н., профессор Е.Ю. Радциг (ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова). В своем сообщении она отметила актуальность проблемы воспалительных заболеваний носоглотки и проблемы желудочно-кишечного тракта у детей.

Одной из актуальных проблем «Лечение запоров: в стремлении к идеалу» профессор РНИМУ им. Н.И. Пирогова А.И. Хавкина подробно осветила проблему лечения запоров у детей.

Гость конференции, д.м.н., профессор С.В. Бельмер (Российская ДКБ, лаборатория функциональной гастроэнтерологии РДКБ) осветила проблемы на тему «Экзокринная панкреатическая недостаточность: актуальный взгляд на проблему».

Далее в секции «Современные аспекты диагностики и лечения в детской онкологии и гематологии» с докладом «Лечение иммунной тромбоцитопении у детей: реалии и перспективы» выступила д.м.н., профессор А.А. Масчан (ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева»). Она подробно рассказала о лечении детей с диагнозом иммунная тромбоцитопения.

Петр Седлачек, PhD, профессор Университетской клиники Мотол (Прага, Чехия), выступил с докладом на тему «Анемия Фанкони, диагноз, требующий мультидисциплинарной помощи на протяжении всей жизни».

Скотт Ховард, MD, профессор Центра медицинских наук Университета Теннесси «Resonance», MSc

(Теннесси, США) подробно остановился на теме «Ведение острого лимфобластного лейкоза: поддерживающая терапия и безопасность лекарств».

Даниэль Харт (PhD, Королевский госпиталь Лондона, Институт Близарда и Лондонская школа медицины и стоматологии) поделился опытом на тему «Инициация профилактики гемофилии рекомбинантным фактором VIII у детей».

Профессор К.О. Омарова выступила с докладом на тему «Современный выбор терапии детей с иммунной тромбоцитопенией».

С докладом «Опыт применения высокотехнологичной лучевой терапии у детей» выступил В.Б. Ким, д.м.н., АО «КазНИИОиР».

На третий день в рамках съезда прошел форум молодых ученых для докторантов, магистрантов и резидентов «Молодой исследователь: вызовы и перспективы развития современной педиатрии и детской хирургии».

Программа съезда, по мнению многих участников, гостей и врачей практического здравоохранения, была очень насыщена, были затронуты все аспекты детской заболеваемости, заседания проходили одновременно в нескольких залах, и врачи могли выбрать интересующую тему и спикера.

Было организовано 10 секционных заседаний, затрагивающих все новые подходы в диагностике и лечении заболеваний детского возраста, проблемы неонатологии, инфекции, в частности COVID-19, и многие другие аспекты заболеваний детей, мастер-классы и научные секции.

На закрытии были подведены итоги работы, победители конкурсов получили награды за лучшую публикацию тезиса, лучший устный доклад и лучший постерный доклад среди молодых ученых. Была особо подчеркнута значимость проведения съезда для консолидации усилий педиатров всех стран, обмена опытом и знаниями, расширения научных контактов, поддержки молодых ученых. Делегатам были выданы именные сертификаты.

*Измайлова С.Х., к.м.н.,
корреспондент*



Outcome

During follow-up 0.2 – 34.3 (median 12.4) years

7/35 (20%) of patients died

2x following alloHSCT for BMF due to ongoing chronic GvHD
12 months (IFI), 13 months CMV pneumonia

1x MOF – severely affected by FA (infant)

4x malignancy (2x FANCD1)

Follow – up from FA diagnosis 0 – 23.3 (median 8.1) years



Петр Седлачек
PhD, профессор,
Университетская
клиника Мотол,
Прага, Чехия

Рациональная антибактериальная терапия в стационаре состояний, вызванных резистентными возбудителями

Э.В. Супрун – д.м.н., профессор

Кафедра общей фармации и безопасности лекарств Института повышения квалификации специалистов фармации, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Антибиотикорезистентность является одной из сложнейших актуальных проблем врачей всего мира. Глобальную ежегодную смертность от самых распространенных лекарственно-устойчивых штаммов инфекций оценивают минимум в 700 000 человек. И если ситуация не изменится по нерациональному применению АБ, то к 2030 году преждевременно погибнет 100 млн человек, а через 35 лет – 300 млн человек. Сложностям выбора рациональной антибиотикотерапии и путей повышения ее эффективности было посвящено выступление Бибижан Абдалиевны Ералиевой, кандидата медицинских наук, АО «КазМУНО», Алматы, Казахстан.

Докладчик отметила, что на долю антибиотиков (АБ) приходится 3-25% от общих назначений лекарственных средств, что составляет до 50% затрат бюджета лечебных учреждений. Непосредственное отношение к такому широкому применению АБ имеют самолечение пациентов, включая как использование оставшихся от прошлых курсов АБ, так и склонность передавать родственникам и знакомым неиспользованные лекарства. При этом самолечение АБ в большинстве случаев является характерным для состояний, не требующих их применения, таких как острые респираторные инфекции вирусной этиологии, кашель, боли в горле и другие.

Имеется несколько отличительных особенностей антибиотиков как лекарственных средств, а именно они действуют на микроорганизм, находящийся внутри макроорганизма, что осложняет выбор АБ. Характерным для АБ является избирательность действия в отношении определенных видов и родов микроорганизмов, которая определяется наличием мишени действия и ее доступности для АМП, и изменение их активности в зависимости от механизмов терапии.



Особенности дозирования АБ подразумевают несколько правил. Принцип «Быстро достигнуть цели и поддерживать ее» имеет отношение к АБ с времязависимым действием (β -лактамы, макролиды, линкозамиды, гликопептиды, оксазолидиноны), кратность введения которых в течение суток невозможно уменьшить из-за необходимости поддерживать концентрацию препарата выше минимально подавляющей концентрации в течение определенного времени от интервала дозирования. Принцип «Бить сильно, бить быстро» применим к АБ с концентрационнозависимым действием (аминогликозиды, фторхинолоны,

тетрациклины), когда однократное введение всей суточной дозы позволяет создать максимальную концентрацию препарата.

В современных условиях особое значение приобретает адекватная антибактериальная терапия (ААТ) как режим, обеспечивающий клиническое и бактериологическое выздоровление. Что для этого нужно? Прежде всего спектр действия используемого препарата, который соответствует вероятному возбудителю. Наличие бактериологического посева является гарантией удачного выбора, в случае его отсутствия надо полагаться на рекомендации по эмпирическому подбору АБ и на опыт врача.

Выбрав АБ, надо убедиться, что он преодолевает имеющиеся у микроорганизмов механизмы приобретенной резистентности, подобрать эффективный режим дозирования для обеспечения создания в очаге инфекции необходимой концентрации препарата для быстрого уничтожения патогенов и определить оптимальную продолжительность АМТ. При назначении АБ детям следует предупредить родителей о важности применения препаратов именно в течение всех дней оптимального курса лечения.

Принципы рационального применения АБ предполагают назначение их только при наличии обоснованных показаний, в адекватной дозе при планируемой адекватной длительности терапии. Следует избегать назначения АБ низкого качества и с недоказанной эффективностью и проводить оценку эффективности антимикробной терапии в интервале 48-72 часа после начала лечения.

Для эмпирической терапии следует выбирать АБ с высокой активностью в отношении наиболее вероятных возбудителей, способный преодолевать значимые механизмы резистентности и создавать адекватные концентрации в очаге инфекции, эффективность которого подтверждена в клинических исследованиях, с доказанной безопасностью и удобством применения.

Оценка эффективности АМТ проводится через 48-72 часа после начала лечения, однако в среднем обосновано ее применение в течение 5-7 суток. Для решения вопроса о прекращении антибактериальной терапии врачу необходимо учитывать такие критерии, как нормализация температуры (максимальная суточная менее 37,5°C), регресс основных клинических симптомов инфекции, положительную динамику основных лабораторных данных, эрадикацию возбудителя из крови и уменьшение количества бактерий в нестерильном локусе.

Докладчик особо остановилась на тех свойствах, которые не свойственны АБ: они не снижают температуру, не обладают анальге-

зирующим действием и противовирусным и противогрибковым эффектами, не заменяют санитарно-эпидемиологических мероприятий и адекватной хирургической обработки. И они не являются транквилизаторами для пациентов или их родственников.

Почему же АБ не работают? Причины могут быть следующие: инфекция не бактериальной природы или не санированный очаг инфекции, высокая резистентность флоры или нерациональная комбинация препаратов, персистенция проблемных возбудителей или нарушение режима дозирования и приема препарата, а также тяжесть пациента. Особым примером может быть ситуация с COVID-19, когда необоснованно и иногда без назначения врачей пациенты принимают АБ, и это неэффективно в плане лечения этого вирусного состояния.

Что является основой эмпирической антибактериальной терапии? Необходимость учитывать локализацию очага, иметь данные о наиболее вероятном возбудителе, что поможет выбрать АБ с доказанной эффективностью в доказательных исследованиях, с учетом данных о резистентности микроорганизмов и тяжести больного.

Основой адекватной антибактериальной терапии является использование АБ с широким спектром действия, дающих наибольшую вероятность охвата патогенов, в высоких и индивидуально подобранных дозах с учетом фармакодинамики. При этом следует учитывать принцип разумной достаточности – назначение в качестве эмпирической терапии препаратов с более узким спектром антимикробной активности. В последующем (от 48 до 72 часов) предполагается переход на терапию суженного спектра.

Важными характеристиками микроорганизмов являются патогенность, вирулентность, инвазивность и метаболическая активность. Последняя не всегда учитывается, хотя именно продуцирование бактериями активных веществ (эндотоксинов, ферментов

и т.д.) в ряде ситуаций определяет неэффективность АБТ, как, например, образование β -лактамаз.

Определяющими характеристиками АБ являются МПК (минимальная подавляющая концентрация – наименьшая концентрация АБ, способная подавить видимый рост микроорганизма *in vitro*), МПК₅₀ и МПК₉₀ (соответственно для 50 и МПК 90% исследованных штаммов, что является результатом углубленных исследований) и МБК (минимальная бактерицидная концентрация, которая при исследовании *in vitro* вызывает гибель 99,9% микроорганизмов от исходного уровня в течение определенного периода времени). Так, исследование концентрации антибиотика в плазме позволяет определить не только МПК и МБК, но и наличие постантибиотического эффекта.

Предиктор эффективности терапии – период времени, в течение которого концентрация АБ в плазме крови превышает МПК. Следует обратить внимание, что применение низких и субоптимальных доз АБ может быть одной из основных причин селекции мультирезистентных штаммов бактерий.

Антибиотикорезистентность (АР) – это феномен устойчивости штамма возбудителей инфекции к действию одного или нескольких антибактериальных препаратов, снижение чувствительности (устойчивость, невосприимчивость) культуры микроорганизмов к действию антибактериального вещества. АР – глобальная проблема, которую сопоставляют с приближающимися цунами.

Особенностью формирования АР является зависимость от избыточного потребления АМП в ОРИТ – в США указывают 0,8 доз на 1 человека в сутки, а в РФ 1,5-2,5 дозы. Также имеют значение назначение АБ без учета спектра природной активности, данных о приобретенной резистентности, использование недостаточных доз и недостаточной продолжительности курса (без данных о клиническом/бактериологическом выздоровлении).

Факторами риска наличия проблемных/резистентных возбудителей являются данные анамнеза: госпитализация в предшествующие 90 дней, перевод из другого стационара, АБТ в предшествующие 90 дней, релапаротомии и иммуносупрессия.

Механизм устойчивости бактерий к АБ много, основными из которых являются ферментативная инактивация антибиотика (β -лактамазы, аминогликозид-модифицирующие ферменты), модификация мишени действия (пенициллинсвязывающие белки), нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки и активное выведение антибиотика из микробной клетки (эффлюкс).

Эволюция резистентности наглядно продемонстрирована в отношении *S. aureus* – устойчивость к бета-лактамам с единичных случаев в 50-е годы стремительно выросла до 95% устойчивых штаммов к 2000 году. Она же ввела в нашу практику новый термин – БЛРС (бета-лактамазы расширенного спектра) и два важных правила относительно них:

1) при устойчивости энтеробактерий хотя бы к одному из цефалоспоринов III-IV поколения считать продукцию БЛРС вероятной и трактовать как устойчивость ко всем цефалоспорином;

2) наряду с нозокомиальными штаммами, вероятными продуцентами БЛРС считать *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *P. mirabilis*, другие энтеробактерии – *Enterobacter spp.*, *P. vulgaris*, *Serratia spp.*

Возможности лечения БЛРС учитывают следующие факторы:

- наиболее надежны карбапенемы (фармакодинамически обоснован режим дозирования 1,5 г/сутки – меропенем, дорипенем, имипенем, эртапенем);
- альтернативой являются ингибиторзащищенные β -лактамы (пиперациллин/тазобактам – цефоперазон/сульбактам – цефтазидим/

авибактам), у которых адекватный режим дозирования:

- пиперациллин/тазобактам 4,5 г/3-4 сут,
- цефоперазон/сульбактам 2 г/3 р/сут или 4 г/3 р/сут,
- цефтазидим/авибактам 2 г/0,5 г 3 р/сут;
- альтернатива: тигециклин.

Антимикробная активность цефалоспоринов позволяет выделить 5 поколений, из которых особое место занимает представитель последнего из них (с расширенной грам (+) активностью) – цефтаролин. Цефтаролин – антибиотик из класса цефалоспоринов с активностью в отношении грам-положительных и грам-отрицательных микроорганизмов, бактерицидное действие которого приводит к ингибированию биосинтеза клеточной стенки бактерий за счет связывания с пенициллинсвязывающими белками (ПСБ). Он показан для лечения инфекций у взрослых и детей в возрасте от 2 месяцев. Цефтаролин проявляет бактерицидную активность *Staphylococcus aureus* (включая MRSA) за счет высокой аффинности к ПСБ2а и в отношении *Streptococcus pneumoniae* (включая PNSP) из-за высокого родства к ПСБ2х.

Актуальной проблемой является формирование биопленок, в которых происходит не только быстрый, но и защищенный рост микроорганизмов. Биопленка повышает адгезию бактерий к эпителию и снижает эффективность антибактериальной терапии. Так, доказано, что резистентность микроорганизма в составе пленки может возрастать в 10-1000 раз.

Для предотвращения распространения АР необходимо не только знание механизмов формирования резистентности, но и разработка и реализация мероприятий по сдерживанию АБР.

Существует несколько способов преодоления резистентности бактерий, связанной с продукцией ими β -лактамаз, а именно:

- снижение антибиотиков новых химических структур, не подверженных действию

β -лактамаз (например, хинолоны), или химическая трансформация известных природных структур;

- поиск новых β -лактамных антибиотиков, устойчивых к гидролитическому действию β -лактамаз (новые цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы, тиенамицин);
- синтез ингибиторов β -лактамаз.

Пути борьбы с антибиотикорезистентностью включают организацию мониторинга распространенности резистентных штаммов, выявление возбудителей и определение их свойств, в том числе чувствительности или резистентности к АБ, которые необходимо проводить во всех случаях (особенно при внутрибольничной инфекции) и постоянно доводить до сведения лечащих врачей.

Итак, правила ограничения развития устойчивости микроорганизмов к АБП включают проведение рационально обоснованной АБТ (по требованиям, с целенаправленным выбором и учетом чувствительности и уровня резистентности, адекватной дозировкой и длительностью в соответствии с картиной заболевания), обоснованности проведения комбинированной терапии и введении ограничений на применение лекарственных средств. При этом активно применяют принципы «Барьерной политики» как соглашения между врачами, клиническими фармакологами и микробиологами о создании антибиотиков резерва.

Таким образом, развитие АР связано с широким применением препаратов и разнообразными механизмами приобретения микроорганизмами резистентности к АБ, что предполагает активный поиск более эффективных путей применения имеющихся препаратов с учетом минимизации развития резистентности и определения наиболее эффективных методов лечения инфекций, вызванных мультирезистентными микроорганизмами.

Детская форма гипофосфатазии в реальной клинической практике



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

А.В. Витебская¹, Е.В. Чернова²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

²ГБУЗ КО «Городская детская поликлиника № 6» Детского поликлинического отделения № 4; Россия, г. Калининград

Цель статьи: описание клинического случая гипофосфатазии (ГФФ), манифестировавшей в детском возрасте, и выявление клинических симптомов, наиболее типичных для детской формы ГФФ. **Основные положения.** ГФФ – врожденное рахитоподобное заболевание, обусловленное снижением активности тканеспецифической щелочной фосфатазы (ЩФ). В зависимости от времени манифестации заболевания выделяют перинатальную, инфантильную, детскую и взрослую формы ГФФ.

В статье приводится описание клинического случая детской формы ГФФ у мальчика 3,5 лет. Диагноз ГФФ установлен на основании низкого уровня ЩФ и характерных рентгенологических признаков, подтвержден при молекулярно-генетическом исследовании: обнаружена компунд-гетерозиготная мутация с.571 G> A/с.144_148dup в гене ALPL.

Заключение. Характерными проявлениями детской формы ГФФ являются задержка роста и мышечная гипотония, задержка моторного развития; нарушение походки, боли в мышцах, выраженная утомляемость, ограничивающие время ходьбы; рахитические деформации, раннее выпадение молочных зубов с неизменным корнем, дыхательные расстройства и частые бронхолегочные заболевания.

Ключевые слова: гипофосфатазия, дети, щелочная фосфатаза.

Вклад авторов: Витебская А.В. – сбор и анализ материалов, написание текста рукописи, утверждение рукописи для публикации; Чернова Е.В. – клиническое ведение пациента, сбор и анализ материалов.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Витебская А.В., Чернова Е.В. Детская форма гипофосфатазии в реальной клинической практике. Доктор.Ру. 2020; 19(10): 57–60. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-57-60

Paediatric Hypophosphatasia in Real-Life Clinical Practise

A.V. Vitebskaya¹, E.V. Chernova²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health

²Municipal Children's Outpatient Hospital No. 6 (Children's Outpatient Department No. 4);

Abstract. Objective of the Paper: to describe a clinical case of paediatric hypophosphatasia (HPP) and identify clinical signs, most characteristic of the paediatric HPP form.

Key Points. HPP is a congenital rickets-like disease caused by reduced activity of tissue-nonspecific alkaline phosphatase (ALP). According to the time of manifestation, there are perinatal, infant, paediatric, and adult HPPs.

The article describes a clinical case of paediatric HPP in a 3.5-year old boy. HPP was diagnosed due to reduced ALP and characteristic X-ray findings. The diagnosis was confirmed with DNA testing: compound heterozygous mutation in c.571 G>A/c.144_148dup of ALPL was found. **Conclusion.** Typical findings in paediatric HPP are growth retardation and muscular hypotonia, motor retardation; gait disturbances, myalgia, marked fatigue causing limited period of walking; rachitic deformations, premature loss of milk teeth with unchanged roots, respiratory disturbances, and frequent bronchopulmonary disorders.

Keywords: hypophosphatasia, children, alkaline phosphatase.

Contributions: Vitebskaya A.V. – collection and analysis of materials, manuscript preparation, approval of the manuscript for publication; Chernova E.V. – clinical management of the patient, collection and analysis of materials.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Vitebskaya A.V., Chernova E.V. Paediatric Hypophosphatasia in Real-Life Clinical Practise. Doctor.Ru. 2020; 19(10): 57–60. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-57-60

Введение

Гипофосфатазия (ГФФ) – редкое врожденное рахитоподобное заболевание, обусловленное снижением активности тканеспецифической щелочной фосфатазы (ЩФ). Для ГФФ характерны нарушение минерализации скелета, костные деформации, выпадение зубов в раннем детском возрасте, дыхательные расстройства и неврологические нарушения [1]. В зависимости от времени манифестации заболевания выделяют перинатальную (первые проявления во внутриутробном периоде или при рождении), инфантильную (манифестация до 6 мес), детскую (с 6 мес до 18 лет) и взрослую (18 лет и старше) формы ГФФ. Степень тяжести проявлений обычно обратно пропорциональна возрасту дебюта болезни [2].

Целью нашей работы стало описание клинического случая ГФФ, манифестировавшего в детском возрасте, и выявление клинических симптомов, наиболее типичных для детской формы ГФФ.

Клинический случай

Пациент – мальчик 2016 года рождения, от беременности, протекавшей на фоне хронической внутриутробной гипоксии. Появился на свет после срочных самостоятельных родов с нормальными массо-ростовыми показателями (3800 г, 52 см), оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. На грудном вскармливании до 3 месяцев. Профилактические прививки по национальному календарю, без реакций. Травм и операций не было. Аллергоанамнез не отягощен. Родители среднего роста (мать – 160 см, отец – 170 см). Эндокринные заболевания у ближайших родственников не выявлены.

Ребенок с рождения наблюдался ортопедом по поводу врожденной левосторонней косолапости, в связи с чем проводилось консервативное лечение с положительной динамикой. Кроме этого, пациент был неоднократно

осмотрен неврологом по поводу диффузной мышечной гипотонии, на фоне которой отмечалась задержка моторного развития. На первом году жизни также обращали на себя внимание частые респираторные инфекции и бронхиты, в 1 год 1 месяц ребенок перенес пневмонию.

На втором году жизни родители пациента стали отмечать снижение темпов роста, прогрессирующую деформацию нижних конечностей и грудной клетки. Самостоятельная ходьба – с возраста 1,5 года, однако в связи с выраженной утомляемостью и болевыми ощущениями мальчик проходил не более 10 метров.

В 1,5 года начали выпадать молочные зубы с неизменными корнями.

В 2 года на обзорной рентгенограмме грудной клетки впервые описаны изменения в виде выраженного утолщения грудинных концов всех ребер; метафизарные ростковые зоны плечевых костей с нечеткими «изъеденными» контурами.

В 2,5 года ребенка впервые проконсультировал детский эндокринолог в Детской городской поликлинике № 6 г. Калининграда, выявлено снижение уровня ЩФ, и по совокупности клинических, рентгенологических и лабораторных данных диагностирована ГФФ. В дальнейшем диагноз был подтвержден молекулярно-генетически: в гене ALPL найдена компаунд-гетерозиготная мутация с.571 G> A/c.144_148dup. Повторное обследование, проведенное в детском эндокринологическом отделении Университетской детской клинической больницы ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» в феврале–апреле 2020 г. в возрасте 3,5 года, подтвердило выраженную задержку роста – рост 87 см соответствует –2,55 стандартного отклонения (SD), масса тела соответствует верхней границе нормы – 14 кг (ИМТ – 18,5 кг/м² или +2,04 SD). При осмотре обращает на себя внимание отсутствие 7 зубов.

Большой родничок открыт 0,5×0,5 см, края не западают. Выявлены рахитические деформации скелета: в области лучезапястных суставов по типу «браслеток», деформация реберных дуг по типу «четок», вальгусная деформация нижних конечностей, вальгусная установка стоп. Мышечный тонус снижен, особенно в ногах, походка переваливающаяся, мальчик самостоятельно проходит до 10 метров. По остальным органам и системам без особенностей.

Обследование подтвердило снижение уровня ЩФ. В анализах, проведенных в различных лабораториях, значение колебалось от 48 до 109 Ед/л (норма для мальчиков от 1 года до 10 лет – 156–369 Ед/л [3]). В то же время другие показатели кальций-фосфорного обмена оставались в пределах референсных значений либо умеренно повышенными: содержание кальция ионизированного – 1,26–1,27 ммоль/л (норма: 1,15–1,35 ммоль/л), фосфора – 2,36–2,38 ммоль/л (норма: 0,81–2,26 ммоль/л); 25ОНD – 34 нг/мл на фоне приема витамина D в дозе 1000 МЕ/сут и 64 нг/мл после увеличения дозы до 3000 МЕ/сут; паратгормона – 1,3 пмоль/л (норма: 1,3–10 пмоль/л).

При исследовании гормональных показателей патология не выявлена: уровень ТТГ – 2,19–3,2 мЕд/л (норма: 0,5–3,5 мЕд/л), свободного Т4 – 17,5 пмоль/л (норма: 11–23 пмоль/л), инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) – 68–104,4 нг/мл (норма: 15–189 нг/мл).

Проведено инструментальное обследование. УЗИ почек не показало патологии. При рентгенографии кистей, коленей и голеностопных суставов обнаружены отставание костного возраста на 1,5 года, признаки регионарного остеопороза, краевой узурации дистальных метафизов костей предплечий и голени, вальгусная деформация коленей и голеностопных суставов (рис. 1, 2).



Рисунок 1. Рентгенограмма кистей пациента. Иллюстрация авторов



Рисунок 2. Рентгенограмма левого колена пациента. Иллюстрация авторов

Пациент осмотрен неврологом и ортопедом, которые подтвердили наличие диффузной мышечной гипотонии, нарушения походки по парапаретическому типу, вальгусной деформации нижних конечностей (больше справа), последствий лечения врожденной левосторонней косолапости.

С учетом тяжести состояния мальчику рекомендована заместительная терапия препаратом асфатазы альфа.

Обсуждение

В русскоязычной литературе мы нашли описание 17 клинических случаев ГФФ: 10 детей с перинатальной и инфантильной формами, 8 из которых получают заместительную терапию [4–10], а двое умерли до ее назначения [7, 11]; 5 пациентов с детской формой, получающие заместительную терапию (2 из них были описаны до лечения и на фоне заместительной терапии) [5, 6, 9, 10, 12, 13], и двое – со взрослой формой без лечения [14].

Так как у нашего больного диагностирована детская форма заболевания, мы попытались выявить клинические проявления и сроки их манифестации у описанных ранее пациентов. Согласно данным литературы, для детской формы ГФФ характерны деформации скелета, мышечная слабость, низкая минеральная плотность костной

ткани, низкорослость, рецидивирующие переломы, задержка моторного развития, преждевременная потеря зубов, рахитические деформации, снижение минерализации костной ткани, хроническая боль в мышцах и костях [2].

У нашего пациента диагноз был заподозрен на основании клинических проявлений и подтвержден молекулярно-генетически несколько раньше (окончательно установлен в 3 года), чем в опубликованных ранее наблюдениях пациентов с детской формой ГФФ (4, 6, 7, 8 и 17 лет) [5, 6, 9, 10, 12, 13]. Относительно ранняя постановка диагноза, вероятно, является отражением большей информированности врачей в последние годы о таком орфанном заболевании, как ГФФ.

При анализе опубликованных клинических случаев выяснилось, что наиболее ранним клиническим проявлением ГФФ на первом году жизни, как и у нашего пациента, была задержка роста, наблюдавшаяся с 6-месячного возраста, которая часто, но необязательно сочеталась с плохой прибавкой массы тела [5, 6, 9]. Кроме этого, могли обращать на себя внимание снижение мышечного тонуса, задержка моторного развития [5, 6, 9, 13] и дыхательные нарушения [12]. В первые годы жизни также были типичны частые респираторные

инфекции и бронхиты [5, 6, 9, 12], а один из пациентов неоднократно перенес двусторонний экссудативный средний отит [10].

Одной из основных жалоб в первые годы жизни могли быть боли в ногах и быстрая утомляемость [9, 10], а после начала самостоятельной ходьбы – неустойчивая походка и частые падения [10]. У одного из больных имели место эпизоды немотивированной рвоты [6].

Раннее выпадение молочных зубов с интактными корнями отмечалось у пациентов с 1–2 лет [5, 6, 9, 10].

На первом году жизни некоторые больные наблюдались по поводу дисплазии тазобедренных суставов [5, 6, 9, 10]. Начиная со второго года жизни выявлялись краниосиностоз, плоско-вальгусная деформация стоп, вальгусная деформация коленных суставов, сколиотическая деформация позвоночника, лордотическая деформация поясничного отдела позвоночника, килевидная деформация грудной клетки, кифоз поясничного отдела позвоночника [5, 9, 12, 13]. Интересно отметить, что ни в одном из описаний не упоминается косолапость, что не позволяет нам с уверенностью говорить о том, является ли это состояние проявлением ГФФ или сопутствующим заболеванием.

Однако основной жалобой, в связи с которой пациенты попадали к эндокринологу, чаще всего была задержка роста, которая на момент постановки диагноза соответствовала значениям от $-2,66$ до $-2,37$ SD у детей 4–8 лет [5, 6, 9, 10, 12] и $-3,24$ SD у пациента, диагноз которому был установлен в 17 лет [13]. При рентгенографии кистей определялись задержка костного возраста и остеопороз [9, 12].

Ни у кого из больных, кому проводилось гормональное обследование, не были снижены показатели ИФР-1 и пика секреции соматотропного гормона при проведении провокационных тестов [5, 9, 10, 13]. У одного ребенка выявлен первичный гипотиреоз с повышением уровня ТТГ до 12 Ед/л, в связи с чем назначена заместительная терапия левотироксином [9].

У всех пациентов наблюдался сниженный уровень ЩФ: у детей 4–8 лет он составлял 38–108 Ед/л [5, 6, 9, 12] при нижней границе нормы для возраста от 1 года до 10 лет 156 Ед/л [3], а у больного 17 лет – 18–20 Ед/л [13] при нижней границе нормы для мужчин 17–18 лет 59 Ед/л [3].

При проведении молекулярно-генетического исследования у всех описанных пациентов выявлены мутации в гене ALPL, причем наиболее часто встречалась с.571G>A p.E191K (замена глутаминовой кислоты на лизин в позиции 191)

[5, 6, 9, 12, 13], приводящая к снижению ферментативной активности ЩФ, которая была описана ранее у больных с различными формами ГФФ [15].

Для лечения пациентов с ГФФ с 2012 г. в мировой практике применяется патогенетическая фермент-заместительная терапия препаратом асфотазы альфа [16]. В нашей стране первые статьи, обобщающие опыт использования данного препарата, публикуются начиная с 2016 г. [6].

После назначения заместительной терапии у всех пациентов отмечался регресс клинических и рентгенологических симптомов заболевания, переставали беспокоить боли в мышцах, немотивированная рвота; улучшалась переносимость физических нагрузок, увеличивались длительность и расстояние пешей ходьбы [6, 9, 10, 13].

Заключение

Характерными проявлениями детской формы гипофосфатазии являются задержка роста и мышечная гипотония, которая может приводить к задержке моторного развития и нарушению походки; боли в мышцах и выраженная утомляемость, ограничивающие время ходьбы; рахитические деформации, в том числе вальгусные деформации нижних конечностей; раннее выпадение молочных зубов с неизменным корнем, ды-

хательные расстройства и частые бронхолегочные заболевания.

Диагноз может быть установлен на основании данных анамнеза, характерной клинической картины, результатов рентгенологического и лабораторного исследований (выраженное снижение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) и подтвержден данными молекулярно-генетического исследования).

Тяжесть состояния пациента в нашем наблюдении обусловлена снижением уровня ЩФ, олигодонтией (с момента манифестации заболевания выпали 7 молочных зубов), задержкой роста, выраженными рахитическими деформациями грудной клетки, которые повышают риск рецидивирующих респираторных заболеваний; деформацией нижних конечностей, мышечной гипотонией, ограничивающими возможность самостоятельного передвижения ребенка (нарушение походки по парапаретическому типу, самостоятельно проходит не более 10 метров), тяжелым нарушением минерализации костной ткани, согласно рентгенографии.

Опираясь на данные литературы, можно предположить, что назначение патогенетической фермент-заместительной терапии препаратом асфотазы альфа позволит улучшить качество жизни ребенка благодаря регрессу симптомов заболевания.

Список литературы:

1. Rockman-Greenberg C. Hypophosphatasia. *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2013; 10(suppl 2): S380–8.
2. Simmons J. Best practices. In: *Recognizing and diagnosing hypophosphatasia*. Clin. End. News. 2013; Supplement.
3. Ройтман А.П., Мамедов И.С., Сухоруков В.С. Клинические рекомендации. Референтные интервалы активности щелочной фосфатазы у детей в сыворотке крови. Лабораторная диагностика гипофосфатазии. Лабораторная служба. 2015; 4(1): 35–41. [Roitman A.P., Mamedov I.S., Sukhorukov V.S. Reference intervals for alkaline phosphatase activity in blood serum in children. Laboratory diagnosis of hypophosphatasia. Laboratory Service. 2015; 4(1): 35–41. (in Russian)]. DOI: 10.17116/labs20154135-41
4. Отрощенко Е.С., Вашурина Т.В., Цыгин А.Н. и др. Случай диагностики наследственной гипофосфатазии. *Педиатрическая фармакология*. 2009; 6(1): 88–9. [Ostroschenko E.S., Vashurina T.V., Tsygin A.N. et al. A case of inherited hypophosphatasia diagnosis. *Paediatric Pharmacology*. 2009; 6(1): 88–9. (in Russian)]
5. Куликова К.С., Калинин Н.Ю., Сибилева Е.Н. и др. Гипофосфатазия: клиническое описание трех случаев заболевания с молекулярно-генетической верификацией диагноза. *Проблемы эндокринологии*. 2015; 61(3): 37–42. [Kulikova K.S., Kalinchenko N.Yu., Sibileva E.N. et al. Hypophosphatasia: the clinical description of 3 cases of the disease with the molecular-genetic verification of the diagnosis. *Problems of Endocrinology*. 2015; 61(3): 37–42. (in Russian)]. DOI: 10.14341/probl201561337-42
6. Калинин Н.Ю., Тюльпаков А.Н., Киреева А.С. и др. Первый опыт фермент-заместительной терапии гипофосфатазии в России. *Рус. мед. журн.* 2016; 18: 1235–40. [Kalinchenko N.Yu., Tyulpakov A.N., Kireeva A.S. et al.

- The first experience of the enzyme replacement therapy for hypophosphatasia in Russia. *Rus. Med. Journal.* 2016; 18: 1235–40. (in Russian)]
7. Заболотских Т.В., Киреева А.С., Медведева С.В. и др. Опыт клинического ведения детей с инфантильной формой гипофосфатазии. *Доктор.Ру.* 2017; 4(133): 40–4. [Zabolotskikh T.V., Kireeva A.S., Medvedeva S.V. et al. Clinical experience with infantile hypophosphatasia. *Doctor.Ru.* 2017; 4(133): 40–4. (in Russian)]
 8. Габрусская Т.В., Панютина Я.В., Ревнова М.О. и др. Инфантильная форма гипофосфатазии: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии.* 2019; 18(6): 452–7. [Gabrusskaya T.V., Panutina Ya.V., Revnova M.O. et al. Infantile hypophosphatasia: clinical case. *Current Pediatrics.* 2019; 18(6): 452–7. (in Russian)]. DOI: 10.15690/vsp.v18i6.2065
 9. Бойков С.А., Черняк И.Ю., Шатохина Н.С. и др. Гипофосфатазия у детей. Три лица одной болезни. *Рус. мед. журн. Мать и дитя.* 2020; 3(2): 136–41. [Boykov S.A., Chernyak I.Yu., Shatokhina N.S. et al. Hypophosphatasia in children. Three faces of one disease. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2020; 3(2): 136–41. (in Russian)]. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-136-141
 10. Храмова Е.Б., Левитина Е.В., Романенко Е.С. и др. Гипофосфатазия: как заподозрить заболевание у ребенка? Клинические наблюдения. *Доктор.Ру.* 2020; 19(3): 35–9. [Khramova E.B., Levitina E.V., Romanenko E.S. et al. Hypophosphatasia: how to suspect the disease in paediatric patients? Clinical observation. *Doctor.Ru.* 2020; 19(3): 35–9. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-35-39
 11. Волков А.Е., Рымашевский А.Н., Волошин В.В. и др. Пренатальная диагностика редких и врожденных синдромов. XL. Гипофосфатазия. *Пренатальная диагностика.* 2009; 8(4): 331–5. [Volkov A.E., Rymashevskiy A.N., Valoshin V.V. et al. Prenatal screening of rare and congenital syndromes. XL. Hypophosphatasia. *Prenatal Screening.* 2009; 8(4): 331–5. (in Russian)]
 12. Соснина И.Б., Сукчев М.Б., Ивашикина Т.М. и др. Опыт ретроспективной диагностики гипофосфатазии у детей. *Рус. мед. журн. Медицинское обозрение.* 2016; 26: 1778–81. [Sosnina I.B., Sukcheev M.B., Ivashikina T.M. et al. Retrospective diagnostics of hypophosphatasia in children. *Rus. Med. Journal. Medical Review.* 2016; 26: 1778–81. (in Russian)]
 13. Калинченко Н.Ю., Голоунина О.О., Гребенникова Т.А. и др. Опыт клинического применения асфотазы альфа у молодого пациента с детской формой гипофосфатазии. Остеопороз и остеопатии. 2019; 22(1): 24–9. [Kalinchenko N.Yu., Golounina O.O., Grebennikova T.A. et al. Clinical application experience of asfotase alfa for a young patient with childhood hypophosphatasia. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2019; 22(1): 24–9. (in Russian)]. DOI: <https://doi.org/10.14341/osteo10136>
 14. Родионова С.С., Захарова Е.Ю., Буклемишев Ю.В. и др. Гипофосфатазия у взрослых: клинические случаи и обзор литературы. Остеопороз и остеопатии. 2015; 18(2): 25–8. [Rodionova S.S., Zakharova E.Yu., Buklemishev Yu.V. et al. Hypophosphatasia in adults: clinical cases and literature review. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2015; 18(2): 25–8. (in Russian)]. DOI: <https://doi.org/10.14341/osteo2015225-28>
 15. Fauvert D., Brun-Heath I., Lia-Baldini A.S. et al. Mild forms of hypophosphatasia mostly result from dominant negative effect of severe alleles or from compound heterozygosity for severe and moderate alleles. *BMC Med. Genet.* 2009; 10: 51. DOI: 10.1186/1471-2350-10-51
 16. Whyte M.P., Greenberg C.R., Salman N.J. et al. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366(10): 904–13. DOI: 10.1056/NEJMoa1106173.

Лактулоза (Дюфалак) в лечении запоров у детей



З.В. Супрун – д.м.н., профессор
Кафедра общей фармации и безопасности лекарств Института повышения квалификации специалистов фармации, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Нет ничего страшнее закрытой двери.

Альфред Хичкок

Проблема запора в педиатрической практике – одна из самых распространенных. Родителей часто беспокоят отсутствие стула у ребенка в течение нескольких дней, затруднения при акте дефекации и связанные с этим жалобы детей на боли, отказ детей от горшка. Запор является частой и в последнее время все более распространенной патологией в педиатрии и составляет 3% всех обращений к педиатрам и 25% – к детским гастроэнтерологам. Северо-Американское общество детских гастроэнтерологов и диетологов (1999) определило запор как «задержку стула и затруднение акта дефекации, которые присутствуют 2 и более недель и являются достаточными для возникновения у пациента значительного недомогания». У детей, в отличие от взрослых, увеличению интервалов между дефекациями придается большое значение. Во многих публикациях отмечено, что частота стула зависит от возраста ребенка, соответственно, от числа кормлений, и может быть переменной.

Отметим несколько эпидемиологических исследований по выявлению запоров у детей. V. Loening-Baucke и соавт. в течение 6 мес. наблюдали 482 ребенка в возрасте от 4 до 17 лет. В ходе исследования было выявлено, что 22,6% детей страдают запорами, у 4,4% детей отмечали каломазание. В 95% случаев каломазание было связано с запорами. В исследовании M. Saps и соавт. были опрошены дети в возрасте 9-11 лет с целью выявления частоты запоров. В опросниках необходимо было указать наличие и тяжесть таких симптомов, как боли в животе, запор, диарея, тошнота, рвота, боли в груди, головные боли и боли в конечностях. Частота запора составила 18% среди всех опрошенных.

В эпидемиологическом исследовании D. Yong и соавт. (Великобритания) было выявлено 34% детей в возрасте от 4 до 7 лет, страдающих запором. В Швеции J.F. Ludvigsson было проведено исследование по выявлению запо-

ров среди детей в возрасте 2,5 лет и связи заболевания с социально-экономическим статусом семьи. С помощью опросников было определено, что из 8000 детей 6,5% страдают запором.

В своем исследовании de Araujo Sant' Anna и соавт. определили, что 28% детей в Бразилии страдают запором. Был опрошен 391 ребенок в возрасте от 8 до 10 лет. Критерием диагностики запора послужило наличие у детей затруднения при дефекации (2 раза и чаще в нед), наличие каломазания и крови в стуле. Результаты недавнего исследования, проведенного в Шри-Ланке S. Rajindrajith и соавт., выявили 10,4% детей и подростков, страдающих запором.

Запор (constipatio, синоним: obstipacia, дословный перевод – скопление) – нарушение функции кишечника, выражающееся в увеличении интервалов между актами дефекации по сравнению с индивидуальной физиологической нор-

мой или в систематически недостаточном опорожнении кишечника.

К определению понятия «запор» в настоящее время существует два подхода. Первый опирается на временные параметры, т.е. частоту стула в течение определенного периода времени (часто, в течение суток или в течение недели). Вопрос о том, какие интервалы между актами дефекации следует считать нормальными, не решен однозначно. Особенно это относится к детям, поскольку у них имеются не только индивидуальные особенности выделительной функции толстой кишки, но и варианты нормы, связанные с каждым периодом детского возраста. Так, у детей первого года жизни, находящихся на естественном вскармливании, частота дефекаций может быть равна количеству кормлений; при введении прикорма в 4-6 мес. частота дефекаций должна быть не менее 2 раз/сут.; у детей, находящихся на искусственном вскармливании, частота стула

должна быть не менее 1 раза/сут.; у детей старше года – не менее 6 раз/нед. и 4-5 раз в неделю (1 раз в течение 36 ч) – для детей старше 4 лет. В понятие «запор» также попадает затруднение дефекации, чувство неполного опорожнения кишечника после дефекации и отхождение малого количества кала повышенной плотности.

Второй подход предполагает оценку *консистенции стула*. При этом твердый стул подразумевает запор, а разжиженный – диарею, независимо от частоты дефекаций в сутки. Следует отметить, что консистенция стула действительно связана со скоростью транзита каловых масс по толстой кишке, что устраняет первоначально кажущееся противоречие данного подхода с первым. С целью объективизации оценки консистенции каловых масс была введена и «прижилась» в мировой практике так называемая Бристольская шкала форм кала, согласно которой выделяют 7 типов форм кала – от твердых комочков до жидкой консистенции, соответственно отражающие скорость кишечного транзита от замедленного до ускоренного. К запору относятся 1 тип (отдельные твердые комки, как орехи) и 2 тип (в форме колбаски, но комковатый), а за норму принимаются 3-4 типы. Бристольская шкала форм кала приобрела значительное распространение в странах Западной Европы и Северной Америки и вошла как основополагающий критерий в последнюю редакцию Римского консенсуса по функциональным нарушениям органов пищеварения (Римские критерии III). Представленная шкала форм кала впервые была опубликована в 1986 г. в статье Luke J.D. O'Donnell, Jim Virjee и Kenneth W. Heaton, исследователей из Бристоля (Великобритания). В рамках проводимого исследования кишечного транзита авторы ввели 7 градаций форм кала от твердых комочков до жидкой консистенции и показали, что форма кала тесно связана со скоростью транзита по толстой кишке и в меньшей степени – с частотой дефекации.

Физиология дефекации. Основная функция толстой кишки – формирование каловых масс и их эвакуация из организма. Известно, что толстая кишка состоит из трех отделов:

- проксимальный отдел – это слепая, восходящая и проксимальная часть поперечно-ободочной кишки, где происходит всасывание воды и электролитов;
- дистальный отдел – это дистальная часть поперечно-ободочной кишки, нисходящая и сигмовидная кишка, которые выполняют функцию резервуара, в них происходит накопление, формирование и транспортировка кала;
- прямая кишка – это ректосигмоидный отдел и анальный канал, где происходит удержание и выброс кала.

Прямая кишка, соединяясь с анальным каналом, формирует угол в 90°. При этом тазовое дно формирует границу между прямой кишкой и анальным каналом. Тазовое дно – мышечно-связочная прослойка, состоящая преимущественно из поперечнополосатых волокон, известных как мышцы, поднимающие задний проход (леваторы). К этим мышцам относятся: лобково-копчиковая, подвздошно-копчиковая и седалищно-копчиковая мышцы. Лобково-прямокишечная, или пуборектальная, мышца с лобково-копчиковой мышцей формируют лобково-прямокишечный парус. Сокращаясь, лобково-прямокишечная мышца сохраняет аноректальный угол приблизительно в 90°. Этот угол имеет большое функциональное значение в поддержании сдержанности.

В нормальных условиях каловые массы, попадая в прямую кишку, стимулируют нервные рецепторы и инициируют акт дефекации. Растяжение прямой кишки регистрируется в коре головного мозга, и возникает рефлекторная релаксация внутреннего анального сфинктера (ректоанальный ингибиторный рефлекс). Вследствие

этого кишечное содержимое вступает в контакт с рецепторами верхней части анального канала, и происходит дифференциация свойств содержимого. Если наступило время для дефекации, возникает релаксация наружного анального сфинктера (НАС), мышц прямой кишки, тазового дна, лобково-прямокишечной мышцы, что облегчает очищение. Релаксация лобково-прямокишечной мышцы приводит к расширению аноректального угла (увеличивается до 140°) и создает свободный анальный ход, который облегчает дефекацию.

В толстой кишке осуществляются четыре типа сокращений:

- сегментирующие движения, возникающие в результате сокращения циркулярных мышц. Они приводят к изменению формы и положения гаустр. Благодаря этим движениям перемешивается содержимое кишки, однако они не способствуют его продвижению;
- перистальтические сокращения, способствующие транзиту содержимого по кишке;
- масс-сокращения, происходящие в результате тонического сокращения всего сегмента кишки с последующим его опорожнением. Они могут захватывать сразу несколько сегментов толстой кишки, возникают редко;
- антиперистальтические сокращения, отвечающие за перемещение содержимого в обратном направлении и способствующие его перемешиванию и сгущению

В проксимальных отделах преобладают сегментирующие и антиперистальтические сокращения; эвакуация содержимого этого отдела осуществляется с помощью масс-сокращений, в дистальном отделе доминируют перистальтические сокращения. Ослабление перистальтических и масс-сокращений, усиление сегментирующих и антиперистальтических движений вызывают затруднения опорожнения кишечника. При запоре часто уси-

лены непропульсивные сегментирующие движения толстой кишки, вследствие чего перемешивается ее содержимое и происходит формирование кала, однако эти движения не стимулируют, а скорее задерживают его продвижение.

Замедление транзита по толстой кишке может быть связано с недостаточным количеством клетчатки в рационе, что приводит к уплотнению каловых масс и уменьшению кишечного содержимого. Запоры возникают как следствие замедления транзита каловых масс по всей толстой кишке (кологенные запоры) или при затруднении опорожнения ректосигмоидного отдела толстой кишки (проктогенные запоры). К этому приводят нарушения моторики толстой кишки (ослабление пропульсивных перистальтических сокращений мышечного слоя толстой кишки) и расстройства координированной работы мышц тазового дна. У детей чаще наблюдаются комбинированные расстройства (кологенные и проктогенные).

Затруднение дефекации у новорожденных (дисхезия – G6) наблюдается у детей первых 2-3 мес. и проходит к 6 мес. Проявляется данное состояние криком и плачем ребенка в течение 20-30 мин. несколько раз в день, при этом наблюдается резкое покраснение лица ребенка (так называемый синдром пурпурного лица), что вызывает страх у родителей. Сразу после акта дефекации ребенок успокаивается, и стул при этом мягкий и без примесей. Задача врача – объяснить родителям, что ребенок просто не может скоординировать мышцы брюшного пресса и тазового дна.

Запор определяется как функциональный в случае отсутствия органической причины, что имеет место у большинства детей (до 95%). В 5% случаев, связанных с органической патологией, этиология заболевания варьирует от болезни Гиршпрунга, пороков развития прямой кишки, нервно-мышечных заболеваний до метаболических и эндокринных расстройств.

Патофизиологические механизмы *функциональных запоров* (ФЗ) у детей остаются неясными, однако известно, что они имеют мультифакториальную природу. Наиболее распространенный механизм развития ФЗ особенно у маленьких детей – осознанное удержание стула, часто начинающееся после болезненной дефекации, которая пугает ребенка. Кал остается в прямой кишке, слизистая оболочка реабсорбирует из него жидкость, из-за чего эвакуация каловых масс становится еще более затруднительной. Этот порочный круг может привести к сдавлению фекальных масс, иногда недержанию кала, потере ректальной чувствительности и в конечном итоге – утрате физиологического позыва к дефекации.

Задержка стула и запоров в результате расширения прямой и сигмовидной кишки приводит к изменению реактивности мышц и нервов стенки кишки. Эти изменения уменьшают эффективность эвакуационной функции кишечника и приводят к дальнейшему удержанию. Если стул остается в кишечнике, вода поглощается, что приводит к затвердеванию стула, что делает его прохождение более трудным и болезненным. Более мягкий, жидкий стул вытекает, обходя затвердевшую пробку стула в результате переполнения. Подтекание стула и неэффективный контроль функции кишечника приводят к недержанию стула.

В детском возрасте произвольная дефекация отмечается довольно часто (от 0,3 до 8%), которая до определенного возраста (до 3 лет) считается физиологической. Разными авторами состояние нарушений дефекации оценивается как *недержание кала* (НК), энкопрез, каломазание. Основными потенциальными факторами, вызывающими функциональное НК, являются стрессовые воздействия (испуг, неблагоприятная семейная атмосфера, насильственные обучения дефекации), систематическое подавление позывов на дефекацию, перенесенная кишечная

инфекция, запоры, болезненная дефекация, которые приводят к нарушению психоневрологического контроля над адаптационной способностью прямой кишки и условно рефлекторных связей акта дефекации, что способствует ослаблению герметизации запирающего аппарата прямой кишки. Большую роль в возникновении НК играют хронические заболевания желудка, двенадцатиперстной кишки и особенно толстой кишки, при которых появляется аритмичность в работе органов пищеварения, снижается чувствительность стенки прямой кишки, нарушается взаимосвязь сфинктеров всего желудочно-кишечного тракта.

Последствия запоров для детского организма также многообразны и могут представлять угрозу для здоровья ребенка, независимо от причины их возникновения. Когда сила давления каловых масс превышает удерживающую силу анального канала, развивается недержание каловых масс (энкопрез, или анальная инконтиненция). Усугубляют ситуацию возникновение вторичных нарушений микробиоценоза толстой кишки, травматизация слизистой оболочки прямой кишки при дефекации (трещины анального канала), развитие реактивного воспаления слизистой оболочки (проктит, проктосигмоидит), что приводит к болезненности дефекаций, провоцирующей дополнительную постоянную психогенную задержку стула. Постоянное затрудненное прохождение каловых масс по прямой кишке при проктогенных запорах может приводить к внедрению ее проксимального отдела в дистальный при дефекации (внутренняя инвагинация прямой кишки), что также препятствует адекватному калоизгнанию].

Кроме того, происходит изменение функции фиксирующего аппарата толстой кишки с развитием ее патологической подвижности, что в еще большей степени нарушает пассаж, усугубляя имеющиеся моторные и дисбиоти-

ческие нарушения. Формируются правосторонний колостаз, дилатация правых отделов толстой кишки, включая слепую кишку и червеобразный отросток (риск аппендицита), приводящая к относительной недостаточности баугиниевой заслонки. Это сопровождается толсто-тонкокишечным (цекоилеальным) рефлюксом с развитием синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. По сути, изначально функциональные запоры превращаются в органические, что способствует формированию порочного круга и усугубляет моторно-эвакуаторные нарушения.

Причины запоров весьма многообразны и их можно систематизировать в 4 основные группы. В первую группу входят так называемые «органические» запоры, обусловленные структурными нарушениями со стороны кишечника, аномалиями, полипами, опухолями, воспалительными и эрозивно-язвенными процессами. В эту группу относят также причины миогенного характера.

Во вторую группу, наиболее многочисленную в детском возрасте, входят запоры функциональные, связанные в первую очередь с нарушениями нервной регуляции моторной функции желудочно-кишечного тракта (нейрогенные и психогенные). Также к ним могут быть отнесены нарушения моторики, обусловленные особенностями питания и заболеваниями эндокринной системы (например, при гипо- или гиперфункции щитовидной железы).

Особую группу составляют нарушения моторики желудочно-кишечного тракта метаболического характера, например, при нарушениях водно-электролитного обмена и гипокалиемии. К последней группе относятся так называемые медикаментозные запоры, обусловленные приемом соответствующих лекарственных препаратов.

Нередко отдельно выделяют так называемые проктогенные запоры, представляющие собой достаточно

гетерогенную группу состояний с точки зрения этиологии и патогенеза. К ним относят дисфункции мышц тазового дна, повышение порога возбудимости рецепторов слизистой оболочки прямой кишки к наполнению, изменение резервуарной функции прямой кишки, спазм внутреннего сфинктера прямой кишки, утрату условного рефлекса на акт дефекации.

В настоящее время частой причиной запоров у детей первого года жизни является незрелость ребенка. Неблагоприятная беременность (токсикозы, стрессы, особенно в первом триместре), медикаментозное вмешательство во время родов, кесарево сечение – все это приводит к несвоевременному созреванию и неправильному развитию нервной системы детей.

Критерии диагностики. Функциональные кишечные расстройства в IV редакции Римских критериев рассматривают как спектр кишечных симптомов, который формирует пять категорий: синдром раздраженного кишечника (СРК), функциональный запор, функциональная диарея, функциональное вздутие/растяжение и неспецифическое функциональное кишечное расстройство.

На основании Римских критериев IV СРК следует рассматривать как функциональное расстройство кишечника, проявляющееся рецидивирующими болями в животе, которые возникают по меньшей мере 1 раз в неделю и характеризуются следующими признаками (двумя или более):

1. Связаны с дефекацией.
 2. Связаны с изменением частоты последней.
 3. Связаны с изменением формы (внешнего вида) стула.
- Эти признаки должны отмечаться у больного последние 3 месяца при общей продолжительности не менее 6 месяцев.

СРК характеризуется приступами абдоминального дискомфорта или болей в животе, которые проходят после дефекации и связаны

с изменением характера стула или его частоты, без признаков воспалительных, метаболических, анатомических или неопластических нарушений и процессов, которые могли бы объяснить данную симптоматику. Дополнительными симптомами могут быть затруднение акта дефекации или ощущение неполного опорожнения прямой кишки, обильное выделение слизи, урчание или вздутие живота.

Согласно Римским критериям, клиническими признаками, говорящими в пользу СРК, также являются изменчивость и многообразие жалоб, отсутствие прогрессирования, нормальный вес и общий вид ребенка, усиление жалоб при стрессе, отсутствие симптомов ночью, связь с другими функциональными расстройствами. Нередко боли возникают перед дефекацией и проходят после нее. В определенной степени спорным является указанное отсутствие прогрессирования, т.к. со временем на фоне СРК может формироваться хронический колит. Важным критерием является также то, что абдоминальные боли или ощущение дискомфорта наблюдаются по крайней мере в течение 3 дней каждого месяца за последние 3 мес.

Также определяет функциональный запор и недифференцированное функциональное кишечное расстройство (которое может сопровождаться запором). Принципиальным различием СРК с запором и функциональным запором является отсутствие боли в последнем случае.

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

- две или менее дефекаций в неделю;
- один или более эпизодов недержания в неделю;
- чрезмерная задержка стула в анамнезе;
- дефекации, сопровождающиеся болью и натуживанием в анамнезе;

- наличие большого количества каловых масс в прямой кишке;
- большой диаметр каловых масс в анамнезе.

Во всех рекомендациях обращено внимание на важность учета данных анамнеза и клинического обследования с целью своевременной диагностики врожденных, генетически детерминированных болезней, а также пороков развития, одним из проявлений которых могут быть запоры. Первичная оценка состояния больного с хроническим запором предусматривает сбор анамнеза, физикальное обследование, включая тщательный осмотр промежности и перианальной области. Рекомендуется как минимум однократное пальцевое ректальное обследование. При аноректальном обследовании оценивают перианальную чувствительность, тонус анального сфинктера, размеры прямой кишки, количество и консистенцию каловых масс, а также их локализацию в прямой кишке. В согласительных рекомендациях отмечена важность проведения пальцевого ректального обследования детям в возрасте младше 1 года с идиопатическим запором в случае отсутствия ответа на адекватную медикаментозную терапию в течение 4 нед с целью выявления возможных анатомических нарушений или болезни Гиршпрунга. Всем детям с запорами, равно как и детям с болями в животе, оставанием в развитии, интермиттирующей диареей, указаниями в семейном анамнезе на рак или полипы кишечника, рекомендован тест на скрытую кровь. Как правило, данные анамнеза и полноценного физикального обследования позволяют решить, нуждается ли ребенок в дальнейших диагностических мероприятиях или запор носит функциональный характер.

Лечение запоров является комплексным. Медикаментозная терапия должна быть вспомогательным, а не основным компонентом терапевтических мероприятий.

Первый этап в лечении запоров – нормализация режима дня и дефекации. Родителям объясняется, насколько их ребенку важно соблюдение здорового режима дня. Исключение «перекусов», еды во внеурочное время – все это включается в лечение запоров. Режим дефекации включает в себя высаживание ребенка на горшок строго в одно и то же время (даже если у него нет позыва на дефекацию). Наиболее физиологична дефекация в утренние часы после завтрака. Очень важно, чтобы этот процесс не вызывал у ребенка отрицательных эмоций – горшок должен быть удобным, теплым, ребенка нельзя подгонять и ругать во время дефекации.

Следующий этап в терапии – коррекция пищевого рациона. Питание должно быть дробное (5-6 раз в день). К продуктам, усиливающим моторную функцию толстой кишки и способствующим ее опорожнению, относятся черный хлеб, хлеб с отрубями; сырые овощи и фрукты, особенно дыни, морковь; овощи после кулинарной обработки (тыква, кабачки, свекла, морковь); сухофрукты, особенно чернослив, курага, инжир; овсяная крупа; мясо с большим количеством соединительной ткани (сухожилия, фасции); соленья, маринады, соки, газированные минеральные воды, квас, компоты; кисломолочные продукты; варенье, мед; растительное масло; холодная пища. Не рекомендуется включать в диету продукты, задерживающие опорожнение кишечника: бульоны, протертые супы, каши «размазни» (рисовые, манные), кисели, компоты из груш, айвы, черники, крепкий чай, кофе, вяжущие фрукты (груша, айва, гранат).

Коррекция питания в основе своей имеет обеспечение ребенка пребиотическими компонентами, обеспечивающими здоровье толстой кишки и ее адекватную моторику. *Пребиотики* – частично или полностью неперевариваемые компоненты пищи, которые избирательно стимулируют рост и/или метаболизм одной или нескольких

групп микроорганизмов, обитающих в толстой кишке, обеспечивая нормальный состав кишечного микробиоценоза. Действие пребиотиков сводится к следующему: они не перевариваются ферментами желудочно-кишечного тракта, избирательно утилизируются микрофлорой, стимулируя рост бифидобактерий и способствуя тем самым нормализации кишечного микробиоценоза; обеспечивают питание колоноцитов и нормализацию функции толстой кишки.

Пребиотики должны присутствовать на всем жизненном пути человека, начиная от периода новорожденности (они присутствуют в грудном молоке) до преклонного возраста. К пребиотикам относятся определенные олиго- и полисахариды (пищевые волокна), присутствующие в продуктах растительного происхождения. Соответственно, эти продукты должны быть включены в рацион ребенка.

Потребность в пищевых волокнах точно не установлена, однако предполагается, что взрослый человек должен за сутки съедать 20-35 г этих веществ, тогда как европеец в среднем потребляет около 13 г пищевых волокон в сутки.

Среди медикаментозных средств для лечения запоров особое значение имеют слабительные средства – это обширная группа лекарственных препаратов с многовековой историей. К ним, в частности, относятся:

- смягчающие средства (вазелиновое, оливковое, касторовое масло);
- стимулирующие (препараты антрогликозидов, фенолфталеин);
- контактные (бисакодил, гутталакс);
- наполнители (агиолак, нормомакол, морская капуста, льняное семя);
- осмотические (макроголь, соли магния);
- пребиотические (лактолоза).

Говоря о медикаментозной терапии запоров у детей, следует отметить, что не рекомендуется использование слабительных пре-

паратов, усиливающих моторику кишки и тормозящих абсорбцию воды и солей из кишечника (антрагликозиды: препараты алоэ, сенны, крушины, ревеня; производные фенолфталеина; бисакодил; касторовое масло; солевые слабительные), из-за большого количества побочных действий и осложнений. Длительное применение этих препаратов приводит к развитию привыкания, необходимости постоянного повышения дозы. Кроме того, у детей развиваются такие осложнения, как схваткообразные боли в нижней половине живота, нарушения водно-электролитного обмена, токсическое поражение печени и почек, эндокринные расстройства, дисбактериоз кишечника и др. Препараты, содержащие антрагликозиды, при длительном применении вызывают сначала повреждение слизистой оболочки, а затем и мышечного слоя толстой кишки с возможной его атрофией, что усугубляет течение запоров. Солевые и масляные слабительные при длительном применении снижают всасывание жирорастворимых витаминов А, D, К, Е.

При необходимости включения в комплекс терапии запоров слабительных препаратов лучше использовать слабительные, относящиеся по механизму действия к пребиотикам. Именно пребиотические средства нашли в последние годы широкое применение в педиатрической практике в силу своей эффективности и безопасности во всех возрастных группах. Так, лактулоза не всасывается в тонкой кишке, а в толстой – расщепляется под действием флоры кишечника на низкомолекулярные органические кислоты, приводя к понижению рН и повышению осмотического давления в просвете ободочной кишки. За счет притока жидкости увеличивается объем кала и изменяется его консистенция на более рыхлую.

Лактулоза была впервые описана в 1929 г. Хадсоном и Монтгомери под названием «лактокетоза». Получили ее при исследовании структуры дисахаридов путем тер-

мообработки лактозы щелочным раствором. В 1948 г. Петуэли Ф. и Кристан Ж. выделили из женского молока вещество, активизирующее рост бифидобактерий, и, не зная его строения, определили как «Бифидусфактор» (Der Bifidusfactor). Считается, что первые попытки использования лактулозы в медицинской практике относятся к 1951 г., когда бифидусфактор применили для лечения детей с энтеритами. В 1957 г., спустя почти 30 лет после открытия Хадсона и Монтгомери, Петуэли Ф. сделал сообщение об определении химического строения бифидус-фактора как углевода из группы дисахаридов и назвал его лактулозой. Петуэли Ф. установил корригирующее действие лактулозы на микробиоценоз кишечника новорожденных, находящихся на искусственном вскармливании, и показал, что при искусственном вскармливании детей молочной смесью, содержащей 1,2 г/100 ккал лактулозы при соотношении лактозы к белку 2,5:1, в кишечнике формируется практически чистая культура бифидобактерий, а рН кишечного содержимого снижается. У малышей удалось поднять популяционный уровень бифидобактерий от почти нулевого значения до 80-100 %. В 1959 г. F.Mayerhofer and F.Petuely назвали лактулозу «идеальным слабительным средством», особенно, для детей. Термин «Бифидусфактор» стал широко применяться для обозначения нутриентов, способствующих росту бифидобактерий и нормализации состава кишечной микрофлоры. Была отмечена низкая частота побочных эффектов при ее применении. Поэтому длительное применение препарата в рекомендованных дозах, необходимое, прежде всего, при хроническом запоре, не сопровождается такими нежелательными явлениями, как потеря электролитов или развитие толерантности, которые наблюдаются при применении других слабительных средств.

С 1960 г. голландская компания «Филлипс-Дюфар» начала производство препарата лактулозы в

виде сиропа. По имеющимся данным, мировое производство препаратов лактулозы достигает 20 тыс. т в год, для чего используется более 5 % вырабатываемого молочного сахара (лактозы). Ассортимент препаратов лактулозы насчитывает свыше 100 наименований и включает ряд продуктов детского, лечебно-диетического и гериатрического питания. На основании результатов обширных многолетних исследований в Японии в 1992 г. лактулоза получила официальный статус специальной пищевой добавки, способствующей сохранению здоровья, и была включена в «золотой список», состоящий из 12 ингредиентов пищевых продуктов, укрепляющих здоровье нации. В 1996 г. проходил международный симпозиум, посвященный 30-летию применения лактулозы для лечения терапевтических больных. Символично название симпозиума – «Лактулоза – 30 лет спустя: управление флорой толстой кишки как экосистемой и метаболическим органом: последствия для организма».

Лактулоза является типичным пребиотиком, не переваривается ферментами желудочно-кишечного тракта и ферментируется лакто- и бифидобактериями, способствуя нормализации состава микрофлоры, увеличению объема биомассы, что, собственно, и обуславливает слабительный эффект. Именно поэтому препараты лактулозы широко используются в педиатрической практике. В то же время пребиотические свойства лактулозы обеспечивают ее многогранное положительное влияние на состояние толстой кишки и метаболические процессы, в ней протекающие в качестве эффективных и безопасных слабительных средств. Одним из наиболее популярных препаратов является Дюфалак® (ABBOTT BIOLOGICALS, B.V., Нидерланды).

Лактулоза (Дюфалак®) – это синтетический дисахарид (синтезируется посредством химической изомеризации из лактозы), не

встречающийся в природе, в котором каждая молекула галактозы связана β -1,4-связью с молекулой фруктозы. Эта связь и является той причиной, по которой лактулоза не разрушается ферментами человека или животных. Лактулоза синтезирована из лактозы, которая и является источником углеводов, потребляемых нормальными кишечными бактериями (особенно различными видами *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*), благодаря чему эти бактерии значительно увеличивают свою массу. Дюфалак® не расщепляется ферментами тонкой кишки и поступает в неизменном виде в толстую кишку. Там он сначала гидролизуется до моносахаридов (фруктозы и галактозы), а затем – до низкомолекулярных органических кислот, известных как короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК) – молочная, уксусная, пропионовая, масляная. Бактериальная трансформация препарата «Дюфалак®» до КЖК вызывает целый ряд физиологических эффектов в толстой кишке: стимулируется рост кишечного эпителия, улучшается кровообращение и выработка слизи, предотвращается атрофия кишечных ворсин при неблагоприятных условиях, улучшается моторная функция кишечника. КЖК снижают значение pH в просвете толстой кишки, что также создает условия для роста нормальной микрофлоры.

Положительное действие лактулозы (Дюфалака) этим не ограничивается. Как уже было указано выше, карбоновые КЖК, обладая непосредственным положительным влиянием на эпителий толстой кишки и всасываясь в портальную систему, используются гепатоцитами в качестве питательных веществ, обладающих энергетическим действием.

Кроме того, Дюфалак® уменьшает образование аммиака бактериями, усиливает его поглощение из кишечной среды, создает неприемлемые условия в кишечнике для ряда патогенных микроорганизмов за счет:

- снижения его уровня в подвздошной кишке в результате связывания молекул аммиака лактулозой;
- подавления протеолитической флоры и образования аммиака в толстой кишке за счет подкисления содержимого;
- ингибирования разложения мочевины бактериями и уменьшения уровня аммиака как продукта разложения;
- его утилизации сахаролитическими бактериями и кишечной стенкой;
- стимуляции бактерий, связывающих аммиак в процессе белкового синтеза;
- его ускоренной элиминации из кишки с калом в толстом кишечнике.

Все это оказывает несомненное гепатопротекторное действие, предупреждая поражение печени (жировая дистрофия, реактивный гепатит при хроническом запоре в сочетании с дисбактериозом) или корригируя явления портосистемной энцефалопатии у больных с явлениями печеночно-клеточной недостаточности при циррозе печени. Известно, что нормализация функции печени и экскреции желчи приводит к стимуляции моторной активности кишечника и может оказывать корригирующее действие на явления хронического запора любой этиологии, т. к. нормализация желчеотделения и пищеварения в целом является самым эффективным естественным средством регуляции моторной активности кишки, средством профилактики запора.

Также препарат умеренно повышает осмотическое давление, оказывая слабительный эффект. Эти изменения в конечном итоге ответственны за *профилактический и терапевтический эффект* препарата «Дюфалак®» при запоре, печеночной энцефалопатии, а также, благодаря наличию воздействия на кишечную микрофлору, при большом количестве других заболеваний.

В одном из плацебоконтролируемых клинических исследований, в которое были включены дети с хроническим запором, сопровождающимся энкопрезом, было показано, что лактулоза статистически достоверно превосходит плацебо в отношении следующих параметров: задержка кала, запор, общее клиническое состояние, энкопрез и частота дефекаций. Доказана безопасность и эффективность лактулозы при лечении запора у детей, а также ее способность быстро воздействовать на частоту энкопреза.

В сравнительном перекрестном исследовании эффективности лактулозы и препарата сенны в лечении запоров у детей была выявлена более высокая эффективность лактулозы при ее значительно лучшей переносимости и меньшем числе побочных эффектов. Таким образом, было показано, что применение лактулозы при запорах обеспечивает лучшую приверженность к лечению, чем использование препаратов сенны.

В мультицентровом исследовании P. Connolly и соавт. изучалась сравнительная эффективность препарата лактулозы и раздражающих слабительных, содержащих сенну, дериваты антрахинонов или бисакодил. К 7-му дню лечения нормализация стула была отмечена у 58% пациентов, получавших лактулозу, и у 42% – слабительные препараты раздражающего действия. После завершения курса лечения у пациентов, получавших лактулозу, положительный эффект сохранялся в течение более продолжительного времени.

Другой точкой приложения лактулозы (Дюфалака®) является ее применение в качестве *пребиотика*. Несмотря на то, что «Дюфалак®» является синтетическим соединением, доказано, что он представляет собой высокофизиологическое вещество, которое можно рассматривать как аналог пищевой клетчатки. Только около 0,4-2,0% введенной дозы всасывается в неизменном виде в тонкой кишке, при этом небольшие абсорбированные количества пре-

парата выводятся в неизменном виде через почки. Вот почему препарат абсолютно не токсичен и при его применении отмечают очень низкую частоту побочных эффектов. Важно отметить, что привыкания к нему не наблюдается, и поэтому можно не ограничивать длительность приема.

Целью использования лактулозы (Дюфалак®) в качестве пребиотика является стабилизация или восстановление уровня нормальной кишечной микрофлоры и ее функций. Обладая пребиотическими свойствами, Дюфалак® способствует восстановлению баланса микрофлоры кишечника и играет важную роль в комплексном лечении заболеваний, сопровождающихся дисбиотическими нарушениями. Пребиотики уменьшают частоту простудных заболеваний и расстройств желудочно-кишечного тракта.

Kontula в своих контролируемых исследованиях (in vivo и in vitro) показала, что применение лактулозы способствует росту *Lactobacillus rhamnosus*. In vitro наблюдалось также уменьшение *Bacteroides*, аммиака, б-глюкуронидазы и снижение рН. В другом исследовании (Battle) было показано увеличение *Lactobacillus acidophilus* и уменьшение колибактерий (эшерихий) и бактероидов под воздействием лактулозы.

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании Bounnik и др. изучали влияние длительного приема низких доз препарата Дюфалак® на уровень бифидобактерий. В течение шести недель 16 добровольцев принимали лактулозу в дозе 5 г 2 раза в сутки. Прием препарата Дюфалак® приводил к значительному увеличению *Bifidobacterium* в кале, тогда как в группе, принимавшей плацебо, изменения не были статистически достоверны. Таким образом, автор заключил, что Дюфалак® удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к пребиотикам.

В рандомизированном исследовании F. Kokke и соавт. сравнивали эффективность лечения запоров у

детей с применением волокон и лактулозы в качестве компонента питания в составе молочного йогурта. Были продемонстрированы сопоставимые результаты по характеристике кратности стула, однако по эффективности размягчения стула лактулоза превосходила волокна (Бристольская шкала).

В отчетах клинических исследований, посвященных изучению препарата Дюфалак у детей, особо подчеркивается его хорошая *переносимость*. F. Mayerhofer и F. Petuely сделали вывод, что дети младшего возраста особенно хорошо переносят это лекарственное средство. Доза, рекомендуемая для детей, в 5 раз превышает дозу, переносимую взрослыми (1,5 против 0,3 г/кг массы тела). Поскольку нет жесткой зависимости дозы от возраста и массы тела, целесообразен индивидуальный подбор дозировки препарата. Это не противоречит данным, полученным F. Mayerhofer и F. Petuely, поскольку терапевтические дозы значительно ниже указанных пределов.

Дюфалак® выпускается в форме удобного для применения сиропа (100 мл сиропа содержат 67 г лактулозы), назначается однократно в первой половине дня. Доза дюфалака подбирается индивидуально и зависит, прежде всего, от возраста ребенка и характера сопутствующей патологии. Дети 7-14 лет: начальная доза 15 мл, поддерживающая – 10-15 мл. Дети 1-6 лет: начальная и поддерживающая доза 5-10 мл. Дети до 1 года: начальная и поддерживающая доза 5 мл. Кишечные бактерии метаболизируют Дюфалак® очень быстро, поэтому начало действия наблюдается уже через несколько минут после попадания активного вещества в толстую кишку. При приеме препарата на пустой желудок оно может наблюдаться уже через один-два часа. При снижении числа бифидо- и лактобактерий требуется время для их роста и образования достаточного количества метаболитов после введенной дозы. Таким образом, слабительное действие препарата проявляется через 2-10 часов.

Дозы препарата подбираются индивидуально, начиная с 5 мл 1 раз в день. При отсутствии эффекта дозу постепенно (на 5 мл каждые 3-4 дня) увеличивают до получения желаемого эффекта. Кратность приема может составлять 1-2 (реже – 3) раза в день. После определения эффективной дозы лактулоза (Дюфалак®) принимается в течение одного месяца. Его отмена осуществляется постепенно, уменьшая в начале объем разовой дозы, затем кратность приема. При ухудшении состояния (кал становится более плотным) дозу возвращают еще на 2-4 недели. В конце курса Дюфалак принимают по 5 мл 2-3 раза в неделю, длительность такого приема определяется индивидуально. Дюфалак можно назначать детям всех возрастов, в т.ч. новорожденным, включая недоношенных детей. Отменяют препарат постепенно под контролем частоты и консистенции стула.

Многочисленные исследования показывают, что при лечении функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта на фоне терапии препаратом Дюфалак® улучшается состав кишечной микрофлоры и спектр вырабатываемых ею короткоцепочечных жирных кислот, отмечается купирование клинических симптомов (нормализуется частота и консистенция стула, снижается интенсивность абдоминального болевого синдрома вплоть до его исчезновения). Причем эти эффекты длительно сохраняются и после прекращения терапии Дюфалаком®.

Пребиотический эффект лактулозы (Дюфалак®) имеет существенные метаболические последствия. Снижение рН в просвете толстой кишки повышает колонизационную резистентность всего микробного сообщества, а также способствует ионизации аммиака и его выведению в виде ионов аммония, снижая его токсические эффекты. Потенциально антиканцерогенные свойства лактулозы связаны также со снижением активности микробных ферментов азоредуктазы, бета-глюкуронидазы, 7-дегидрогеназы, нитроуре-

дуктазы и уреазы. В плацебо-контролируемом исследовании было показано достоверное снижение фекальных концентраций фенола, крезола, индола и скатола на фоне приема лактулозы.

Несомненным преимуществом Дюфалака® в пребиотической дозе является возможность сочетания с антибиотиками, пробиотиками, иммуномодуляторами и другими лекарствами. Пребиотическая доза Дюфалака® зависит от возраста больного и принимается в 1-2 приема. Доказано, что после месячного курса лечения препаратом в пребиотической дозе отмечается усиление роста бифидо- и лактобактерий, снижение – дрожжеподобных грибов, лактозонегативных энтеробактерий, энтерококков, усиление местного иммунитета и продукции защитного секреторного иммуноглобулина А, уменьшение проявлений аллергии.

Лечение Дюфалаком® экономично и удобно. Препарат имеет

приятный вкус, и дети охотно его принимают.

Таким образом, можно выделить несколько показаний к применению лактулозы (Дюфалак®):

- лечение запоров и стимуляция дефекации: являясь мягким регулятором функции кишечника и слабительным средством, препарат особенно показан для лечения запоров, устойчивых к лечению диетой с высоким содержанием пищевых волокон и др. лечебных мероприятий;
- коррекция состава микрофлоры кишечника: являясь пребиотиком, препарат поддерживает полезные для здоровья функции физиологической микрофлоры кишечника и имеет широкий спектр терапевтических возможностей;
- профилактика и лечение печеночной энцефалопатии: считается стандартным препаратом, предназначенным

для профилактики и лечения даже самых тяжелых форм печеночной энцефалопатии.

Таким образом, лечение запоров – сложная задача. Своевременное обследование детей позволяет выявлять пациентов с органическими и воспалительными болезнями кишечника и назначать адекватную терапию для предупреждения возможных осложнений. Среди слабительных средств препаратом выбора в педиатрической практике является лактулоза (Дюфалак®), обеспечивающая эффективное и безопасное действие у детей разных возрастных групп, включая недоношенных и доношенных новорожденных, детей раннего возраста, дошкольного и школьного возрастов, но и обладая при этом уникальным для слабительных средств пребиотическим эффектом.

Статья написана по инициативе издательства «Человек и Лекарство-Казakhstan»

Дюфалак®

для Мамы и Малыша
Ана мен Балаға

РЕШЕНИЕ ПРОТИВ ЗАПОРА

Легко,
когда
регулярно!



Краткая информация о препарате Дюфалак® для Мамы и Малыша

Регистрационное удостоверение МЗ Республики Казахстан: РК-ЛС-5№023580

от 27.03.2018, действительно до: 27.03.2023. Международное непатентованное название. Лактулоза.

Лекарственная форма. Сироп 667 г/л, 200 мл, 500 мл.

Состав. Активное вещество – лактулоза жидкая 667г/л – 99.9%. Вспомогательное вещество – сливовый ароматизатор.

Показания к применению. Запоры (регуляция физиологического ритма толстой кишки); состояния, требующие размягчения стула в медицинских целях (геморрой, состояние после операции на толстой кишке и перинальной области). **Противопоказания.** Гиперчувствительность к лактулозе или к любому из вспомогательных веществ. Галактоземия. Желудочно-кишечная обструкция, перфорация кишечника или риск возникновения перфорации кишечника (например, острое воспалительное заболевание кишечника), такое как язвенный колит, болезнь Крона). Наследственная непереносимость галактозы или фруктозы, дефицит фермента Ларр-лактазы, мальабсорбция глюкозы-галактозы.

Способ применения и дозы. Дюфалак® для Мамы и Малыша сироп для приема внутрь можно принимать разбавленным или неразбавленным.

Однократную дозу следует проглатывать сразу и не держать во рту продолжительное время. Если рекомендован однократный прием препарата, то суточную дозу надо принимать в одно и то же время, например, во время завтрака. В период приема слабительных рекомендуется принимать достаточное количество жидкости, до 1.5-2.0 л, или 6-8 стаканов воды в день. *Для лечения*

запоров и размягчения стула в медицинских целях. Суточную дозу Дюфалака для Мамы и Малыша можно принимать однократно или

разделить на два приема. Через несколько дней от начала лечения начальная доза может быть скорректирована до поддерживающей дозы в зависимости от терапевтического эффекта. Для развития лечебного эффекта может потребоваться 2-3 дня. Взрослые и подростки: начальная доза — 15-45 мл, поддерживающая доза — 15-30 мл. Дети 7-14 лет: начальная доза — 15 мл, поддерживающая доза — 10-15 мл. Дети 1-6 лет: начальная доза — 5-10 мл, поддерживающая доза — 5-10 мл. Младенцы младше 1 года: начальная доза — до 5 мл, поддерживающая доза — до 5 мл. **Нежелательные**

реакции. В первые дни лечения возможен метеоризм. Как правило, он проходит через несколько дней. При приеме более высоких доз, чем рекомендовано в инструкции, могут развиваться боль в животе и диарея. В таких случаях необходимо снижение дозы. Очень частые нежелательные реакции: диарея; частые нежелательные реакции: метеоризм, боли в животе, тошнота, рвота.

Специальные предупреждения. Консультация врача рекомендуется в следующих случаях: - болезненные симптомы в животе неясной причины до начала лечения - недостаточный терапевтический эффект после нескольких дней лечения. Доза, обычно используемая при запоре, не должна стать проблемой для больных сахарным диабетом. Длительный прием нескорректированной дозы и неправильное применение препарата может привести к диарее и нарушению электролитного баланса. Дюфалак® для Мамы и Малыша содержит лактозу, галактозу и небольшое количество фруктозы. Таким образом, пациенты, страдающие редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы или фруктозы, синдром дефицита лактазы или синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы, не должны принимать Дюфалак® для Мамы и Малыша. Пациентам с гастрокардиальным синдромом (синдром Ремхельда) следует принимать лактулозу только после консультации с врачом. Если у таких пациентов после приема лактулозы возникают такие симптомы как метеоризм или вздутие живота, следует снизить дозу или прекратить лечение. **Применение при беременности и в период лактации.**

Дюфалак® для Мамы и Малыша может использоваться во время беременности и у кормящих женщин. *Дети.* При лечении детей слабительные средства должны применяться в исключительных случаях и под наблюдением врача. Необходимо учитывать, что во время лечения могут возникнуть расстройства рефлекса опорожнения. **Взаимодействия с другими лекарственными препаратами.** Сообщите своему врачу или фармацевту если вы принимали или принимаете, или можете принимать другие препараты. Лактулоза может увеличивать потерю калия, вызванную другими препаратами (например, тиазидами, кортикостероидами и амфотерицином В). Одновременный прием с сердечными гликозидами может усилить действие гликозидов в связи с дефицитом калия. **Условия отпуска из аптек.** Без рецепта. Полная информация о препарате представлена в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Дюфалак® для Мамы и Малыша (листок вкладыш), утвержденную приказом Председателя РГУ «Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан» от 19 мая 2020 г. №N028999.

Перед применением ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению.

Самолечение может быть вредным для вашего здоровья.

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей:

ТОО «Абботт Казахстан» 050060 Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Ходжанова 92, офис 90,

тел.: +7 7272447544, +7 7272447644 e-mail: pv.kazakhstan@abbott.com

 **Abbott**

doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-41-49

Уход за кожей детей грудного возраста. Профилактика пеленочного дерматита



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

Л.С. Старостина,
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет)

С момента рождения вопросы ухода за кожей ребенка беспокоят как родителей, так и врачей. Чем обусловлен такой интерес к коже ребенка и уходу за ней? Необходимо учитывать анатомо-физиологические особенности строения кожи новорожденного, отличия от строения кожи взрослого человека. Ее вес составляет 10–13 % веса тела новорожденного по сравнению с 3 % у взрослого человека. Анатомическая зрелость лишь частично коррелирует с функциональной зрелостью, это расхождение касается как барьерной функции, так и терморегуляции. Эпидермис у новорожденных и детей первых лет жизни значительно тоньше, более рыхлый, слои развиты слабо. Эпидермальная базальная мембрана, соединяющая эпидермис с дермой, состоит из четырех слабо дифференцированных субслоев, клетки имеют небольшие размеры, число десмосом в местах соединения клеток также значительно меньше, что обуславливает непрочное соединение эпидермиса с дермой. Эти отличия объясняют разницу в уходе за кожей новорожденного, выборе средств по уходу, профилактике различных патологических состояний и даже в тонкостях лечения. Многообразие средств по уходу за кожей новорожденного, разница в составах и разные формы выпуска могут вызвать растерянность у молодых родителей, а неправильное их использование, а также различные повреждающие факторы могут привести к нарушению нормального состояния и функции кожи. Как следствие, развиваются различные патологические состояния, уже требующие активного и даже длительного лечения. В данной статье дается краткий обзор анатомо-функциональных особенностей строения кожи, возникающих изменений в постнатальном периоде, а также необходимость применения средств по уходу. Приводятся правила применения средств для кожи, соблюдение которых не приведет к противоположному эффекту.

Ключевые слова: кожа, особенности кожи новорожденного, новорожденный ребенок, уход за кожей, пеленочный дерматит, средства ухода за кожей.

Для цитирования: Старостина Л.С. Уход за кожей детей грудного возраста. Профилактика пеленочного дерматита.

Медицинский совет. 2020;(1):41-49. doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-41-49.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Infant skin care: prevention of diaper dermatitis

Lada S. Starostina, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Abstract. Skin care in children has been a problem exercising the minds of both parents and doctors from the moment of birth. Why are they so interested in knowing about the infant skin and care for it? Consideration must be given to the anatomical and physiological features of the newborn skin structure and differences from the adult skin structure. Its weight accounts for 10–13 % of the newborn body weight as compared to 3 % of the adult body weight. Anatomical maturity only partially correlates with functional maturity, these differences concern both barrier function and thermoregulation. The epidermis in newborns and infants is much thinner, looser, the layers are underdeveloped. The epidermal basement membrane connecting the epidermis and the dermis is made up of four poorly differentiated sublayers, the cells are of small size, the number of desmosomes at the cell-cell junctions is also much lower, which results in the unstable connection between the epidermis and the dermis. These distinctive features explain the difference in the newborn skin care, the choice of care products, the prevention of various pathological conditions, and even the subtleties of treatment. The variety of skin care products for newborns, the difference in composition and different dosage forms can cause confusion in young parents, and improper use of such products and various disturbing factors can lead to impairment of the normal state and function of the skin. And as a consequence of this, various

pathological conditions may develop that already require active and even long-term treatment. The purpose of this article is to give the reader a brief picture of the anatomical and functional features of the skin structure, any changes developing in the postnatal period, and the need for the use of skin care products. It provides the skincare rules, compliance with which will not lead to the opposite effect.

Keywords: *skin, newborn skin features, newborn, skin care, diaper dermatitis, skin care products.*

For citation: Starostina L.S. Infant skin care: prevention of diaper dermatitis. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2020;(1):41-49. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-41-49.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

Введение

К моменту рождения в дерме плода различают, хотя не очень отчетливо, два слоя: верхний – сосочковый и нижний – сетчатый. Граница эпидермиса и дермы сглажена [1]. После 40-й недели беременности кожа зрелого новорожденного практически полностью развита в анатомическом отношении. Ее вес составляет 10–13 % веса тела новорожденного по сравнению с 3 % у взрослого человека. Анатомическая зрелость лишь частично коррелирует с функциональной зрелостью, это расхождение касается как барьерной функции, так и терморегуляции. Кожа новорожденных и грудных детей очень нежная, ее часто сравнивают с персиком из-за ее бархатистости. Структура кожи в этом возрасте значительно отличается от структуры кожи взрослого целым рядом особенностей, так как внутриутробно кожа находилась во влажной среде, а в момент перехода при рождении кожа впервые встречается с сухой воздушной средой. При рождении кожа покрыта *vernix caseosa*, так называемой первородной (сыровидной) смазкой. Еще Марков Н.В. и Кисин С. в 1927 г. в журнале «Русская клиника» в статье «О сыровидной смазке («*vernix caseosa*») новорожденных» описали ее строение: она состоит на 80 % из воды, белка

и липидов, клеток эпителия кожи, глицеридов, холестерина, витамина А и протеинов [1, 2]. Липиды *vernix caseosa* образуются в эпидермисе и в сальных железах. В состав первородной смазки также входят антибактериальные пептиды, которые играют защитную роль как до рождения, так и в первые дни жизни [3, 4]. В течение первых недель жизни младенца происходит активное постнатальное созревание кожи, но при этом она сохраняет относительную несостоятельность – как структурную, так и функциональную, наиболее выраженную у недоношенных детей (рис. 1) [5–7].

Физиологическое строение и функционирование эпидермиса и дермы у новорожденных

Эпидермис у новорожденных и детей первых лет жизни значительно тоньше, более рыхлый, слои развиты слабо. Эпидермальная базальная мембрана, соединяющая эпидермис с дермой, состоит из четырех слабо дифференцированных у новорожденных и детей раннего возраста субслоев, клетки имеют небольшие размеры, число десмосом в местах соединения клеток также значительно меньше. Эта особенность обуславливает непрочное соединение эпидермиса с дермой

[8–10]. Шиповатый (остистый) слой имеет 2–5 рядов клеток (кожа взрослых – до 10 рядов). Зернистый слой развит слабо, состоит из 1–2 рядов клеток. Кератиноциты рогового слоя составляют всего несколько рядов непрочных связанных между собой клеток, которые легко отторгаются [9]. В отличие от кожи взрослых, у детей грудного возраста блестящий слой практически отсутствует даже на ладонях и подошвах. Связь между клетками рогового слоя слабая, роговые пластинки легко отторгаются (физиологический паракератоз) (рис. 2) [1, 2, 9].

Под эпидермисом находится дерма – основная анатомическая составляющая кожи, включает в себя два слоя: сосочковый, представленный рыхлой волокнистой соединительной тканью; и сетчатый, образованный плотной неоформленной соединительной тканью, которая обеспечивает прочность кожного покрова. У детей раннего возраста слои дермы развиты слабо, гидрофильны и имеют преимущественно клеточный состав [8, 11, 12]. В дерме расположены кровеносные, лимфатические сосуды, нервные окончания, волосные сосочки, сальные и потовые железы.

На протяжении первых 1,5 мес жизни ребенка структура его кожи изменяется: увеличиваются плот-

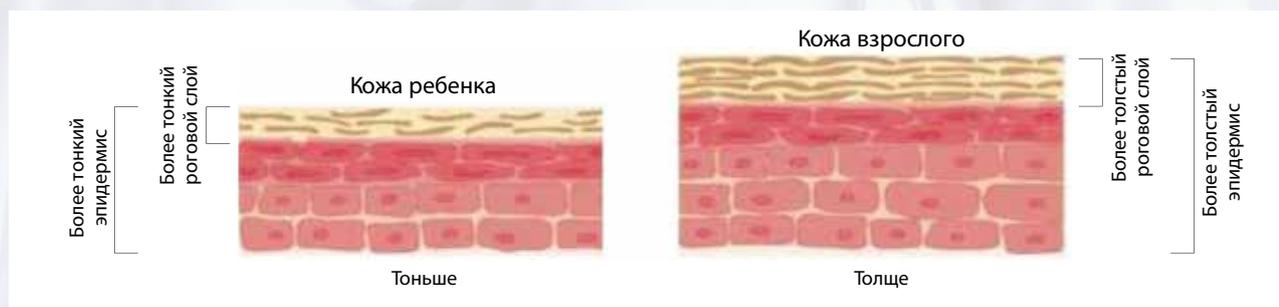


Рисунок 1. Сравнение кожи ребенка и взрослого*

*Дмитриев М.Л. Симптомы аллергии на солнце. Allergiki.info – Информация для аллергика. Режим доступа: <https://allergiki.info/allergy/prochie/simptomu-allergii-na-solntse/>

ность рогового слоя и общая толщина эпидермиса, коллаген III типа замещается более зрелым коллагеном I типа [5].

Несмотря на свою незрелость, кожа младенцев и детей первых лет жизни, как и кожа взрослого, выполняет свои многочисленные функции, так как является очень сложным органом. Эти функции следующие:

- барьерно-защитная;
- иммунная;
- рецепторная;
- терморегуляторная;
- секреторная;
- экскреторная;
- дыхательная;
- резорбционная;
- метаболическая;
- эндокринная.

Барьерно-защитная функция обеспечивается роговым слоем кожи, который препятствует проникновению во внутреннюю среду организма токсических и микробных агентов, предохраняет как от потери воды, так и излишней гидратации. Защита от механического воздействия на ткани организма осуществляется за счет упругих и эластических свойств дермы и гиподермы. Синтезированные в коже витамин D, меланин и антиоксидантные вещества, входящие в состав секрета сальных желез, защищают от неблагоприятных эффектов ультрафиолетового излучения [8, 11–13].

Иммунная функция кожи представлена клеточными и гуморальными факторами защиты. Иммуннокомпетентная система эпидермиса включает в себя клетки Лангерганса, Гринштейна и кератиноциты, синтезирующие факторы противовирусной защиты. Клетки Лангерганса, локализованные в базальном слое эпидермиса, участвуют в обеспечении иммунного ответа за счет фагоцитарной и антигенпрезентирующей активности, принимают участие в синтезе цитокинов и интерферонов. В дерме находятся гистиоциты, тканевые базофилы, Т-лимфоциты, которые обеспечивают фагоцитоз, участвуют в формировании гуморального иммунитета, воспалительных процессов, реакций гиперчувствительности немедленного и

Рисунок 2. Слои кожи

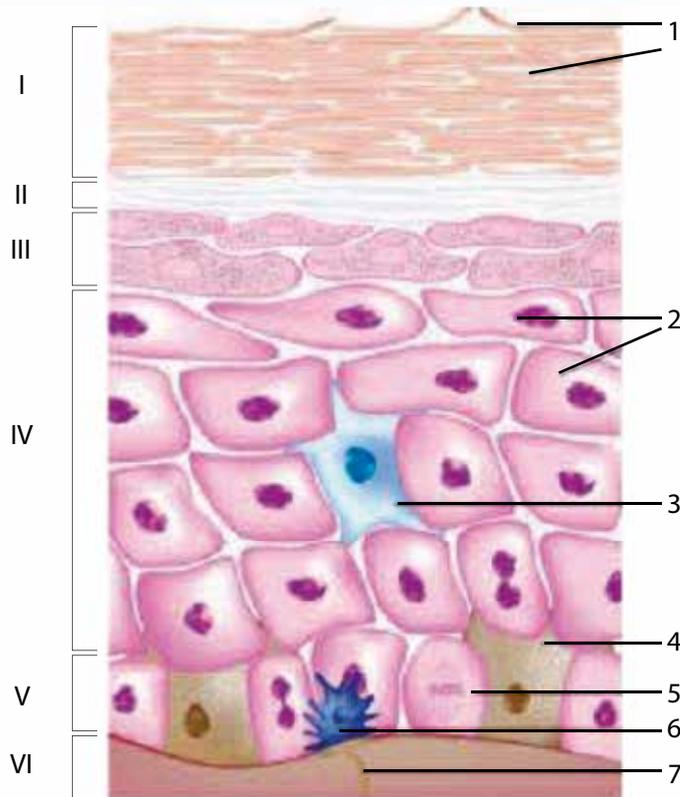
замедленного типа, а также могут без предварительной иммунизации лизировать клетки-мишени. Из капиллярного русла в кожу мигрируют нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, которые обеспечивают местную иммунную защиту. Известно, что бактерицидная активность нейтрофилов у детей раннего возраста развита недостаточно [8, 14, 15]. Незрелость клеточного и гуморального иммунитета способствует повышенной чувствительности кожи к разным инфекционным агентам.

Почти все рефлексы новорожденного вызываются прикосновением к его коже. Наиболее чувствительна к прикосновению кожа рук, подошв, лица. Это связано с тем, что кожа является сложным органом чувств. В ней заложены многочисленные и разнообразные рецепторы, воспринимающие раздражения, идущие извне, поэтому кожа играет исключительную роль в процессе

приспособления новорожденных к условиям внешней среды [8].

Кожа участвует в процессе терморегуляции совместно с сосудистой системой и потовыми железами. Механизмы терморегуляции начинают действовать только на 2–3 день жизни. Это связано с тем, что слабо развитая система терморегуляции и несформировавшиеся потовые железы при более высоком соотношении поверхности тела новорожденного к его массе не позволяют ему поддерживать постоянную температуру тела. Около 80 % всего количества вырабатываемого в организме тепла выделяется через кожу в ходе испарения, теплопроводения и теплоизлучения. Детская кожа чрезвычайно насыщена водой (в коже новорожденного содержится 80–90 % воды, в отличие от взрослых, у которых ее содержание составляет 65–67 %), и такое содержание влаги в коже должно поддерживаться постоянно.

Структура эпидермиса



I – дерма, II – базальный слой, III – шиповатый слой, IV – зернистый слой, V – блестящий слой, VI – роговой слой; 1 – чувствительное нервное окончание, 2 – тактильное тельце, 3 – стволовая клетка, 4 – меланоцит, 5 – дендритная клетка, 6 – клетки шиповатого слоя, 7 – роговые чешуйки

Но из-за тонкости кожи ребенка при повышении температуры окружающей среды влага легко теряется при испарении, перегревании, и кожа сохнет. Система терморегуляции у новорожденных детей имеет свои особенности: высокая теплоотдача по сравнению с теплопродукцией и ограниченная способность усиливать теплоотдачу при перегревании и увеличивать теплопродукцию при охлаждении. Повышенная теплоотдача у новорожденных обусловлена тем, что они имеют в 3 раза большую величину поверхности тела на 1 кг массы по сравнению со взрослыми, поэтому потери тепла у новорожденных в пересчете на 1 кг массы больше, чем у взрослых. Увеличение или уменьшение теплоотдачи при согревании или охлаждении у новорожденных происходит за счет изменения тонуса сосудов кожи и потоотделения. Эти возможности ограничены у детей первого месяца жизни [8, 9, 11].

Благодаря обильной сосудистой сети и наличию артериоловеноулярных анастомозов кожа обеспечивает четвертое по объему в организме депо крови.

Кожа – это орган дыхания. При этом интенсивность кожного дыхания у детей очень высока, выраженность ее в 8 раз больше, чем у взрослого, поэтому необходимо быть осторожным при использовании масляных средств по уходу за кожей детей, так как они блокируют кожное дыхание.

Резорбтивная функция кожи осуществляется за счет проникновения через нее некоторых жирорастворимых веществ и соединений с малой молекулярной массой. За счет тонкости рогового слоя, обилия кровеносных сосудов резорбтивная функция кожи у новорожденных и детей раннего возраста очень высокая, гораздо выше, чем кожа взрослого. Это обосновывает противопоказания к применению некоторых веществ, входящих в состав наносимых на кожу лекарственных и косметических средств.

Экскреторная функция реализуется за счет выведения из организма токсических веществ, метаболитов, избытка воды и солей в процессе

работы сальных, потовых желез эпидермиса. Кожа играет значимую роль в процессах водно-солевого, белкового и углеводного обмена, который осуществляется на уровне ее микроциркуляторного русла [8, 10, 11].

Подкожная жировая клетчатка новорожденных и детей грудного возраста также имеет ряд особенностей. При рождении масса подкожной жировой клетчатки в 4–5 раз больше, чем у взрослых. У новорожденных преобладает бурая жировая ткань, которая с возрастом заменяется белой. По своему химическому составу подкожная жировая клетчатка младенцев также отличается от клетчатки взрослых. В ней преобладают насыщенные жирные кислоты. Придатки кожи при рождении несовершенны. Эккринных потовых желез у новорожденных в 12 раз больше, чем у взрослых. Секреторный отдел их представлен 6–12 петлями эпителиальной трубочки, а выводной проток расположен в дерме и эпидермисе. С возрастом потовые железы становятся более оформленными, крупными, а интенсивность потоотделения через 2–3 мес после рождения нормализуется. Для новорожденных характерна гиперплазия сальных желез. Их количество на 1 см кожи лица у новорожденных в 4–8 раз больше, чем у взрослых [1, 2, 14]. Как уже упоминалось ранее, у новорожденного ребенка связь между эпидермисом и дермой слабая, при этом дермо-эпидермальное соединение играет важную роль в способности кожи выдерживать механическую нагрузку, поэтому в периоде новорожденности могут случаться травмы, связанные с отслойкой эпидермиса от дермы [1–4, 9].

Уход за кожей новорожденного

В последние десятилетия были пересмотрены некоторые практические подходы к уходу за новорожденными, в том числе в плане отказа от излишней «гигиенической активности» [5, 16]. В то же время основные составляющие ухода за здоровой и поврежденной кожей младенца остаются неизменными и основываются на понимании анато-

мо-физиологических особенностей кожи новорожденного как одной из важнейших функциональных систем постнатальной адаптации, осуществляющей барьерную, дыхательную, выделительную, эндокринную, иммунную, терморегуляторную и сенсорную функции. Немаловажное значение имеет способность кожи к трансэпидермальной резорбции различных агентов [17–19]. Формирование компонентов эпидермального барьера в постнатальном онтогенезе связано с процессами кератинизации, синтезом межклеточных липидов и естественных увлажняющих факторов [10]. Защитная функция кожи обеспечивается также постепенным формированием ее кислотной «мантии», полезной (сапрофитной) микрофлорой и синтезом антимикробных пептидов в кератоцитах [20, 21]. Адекватная оценка состояния кожи новорожденного обязательна при любом осмотре ребенка врачом или медсестрой; в настоящее время в зарубежных странах разработаны шкалы балльной оценки состояния кожи (шкалы NSCS с учетом критериев AWHONN (Ассоциации медицинских сестер)) – различных градаций сухости, изменений цвета, наличия повреждений [22]. Тщательная оценка минимальных изменений кожи младенца позволяет врачу рано дифференцировать транзиторные дерматозы (переходные состояния) от инфекционных и неинфекционных (генетически обусловленных) поражений кожи и своевременно заподозрить патологию различных органов и систем.

Что относится к физиологическим состояниям кожи, а что уже требует вмешательства врача и назначения терапии?

Физиологические и патологические состояния, присущие только коже новорожденных и грудных детей, объясняются ее структурными и функциональными свойствами. Особенности пролиферации и дифференцировки клеток эпидермиса и дермы, состава липидов и структуры соединительно-тканых волокон

обуславливают упругость и бархатистость кожи. Большое количество функционально лабильных лимфатических канальцев, образующих «лимфатические озера», формируют пастозность и легко возникающие отеки. Благодаря анатомо-физиологическим особенностям на коже в периоде новорожденности могут появляться различные проявления, среди которых могут быть как физиологические или пограничные состояния, не требующие активного вмешательства, так и тяжелые заболевания [1, 2, 23, 24].

К физиологическим состояниям относятся:

- физиологическое шелушение;
- эритема новорожденных;
- телеангиоэктазии;
- синие (монгольские или монголоидные) пятна;
- сальный ихтиоз (Ichthyosis sebacea);
- милиумы (milia).

Пограничными изменениями кожи новорожденных детей можно считать потницу, токсическую эритему, при которых, возможно, требуется медицинское вмешательство, если не исключить причину развития потницы.

Что делать и как ухаживать за кожей новорожденных, чтобы физиологические, транзиторные состояния не стали патологическими?

Физиологическое шелушение. Шелушение на коже (десквамация кожи новорожденных) наблюдается спустя 24–36 ч после рождения, чаще у переносивших детей, и существует до 3 недель. Если десквамация видна сразу после рождения, необходимо исключить врожденный ихтиоз. Для того чтобы процесс отшелушивания (десквамации) прошел без осложнений, нужно проводить ежедневные гигиенические процедуры.

Эритема новорожденных (физиологический катар кожи) характеризуется гиперемией кожного покрова вследствие расширения капилляров в ответ на воздействие более низкой, чем внутриутробная, температуры окружающей среды. Такая эритема обычно сохраняется в течение 2–3 дней, а затем уменьшается до исчезновения. На смену по-

краснению кожи приходит более или менее выраженное отрубевидное или пластинчатое шелушение. Телеангиоэктазии – густо расположенные расширенные капилляры кожи в виде пятен, располагающиеся чаще в зоне внутриутробного предлежания головки – в области затылка или на лбу, иногда в области бровей и век (невус Унны). Пятна исчезают при надавливании и усиливаются при крике ребенка. Полагают, что это не капиллярный невус, а преходящее расширение сосудов. По данным исследования, проведенного в США в Сан-Диего, частота встречаемости телеангиоэктазий (невус простой) наблюдается у 83 % новорожденных детей [18, 19]. Лечение не требуется, так как такие телеангиоэктазии могут исчезать самостоятельно через 1–1,5 года.

Синие, или монгольские, пятна встречаются чаще всего у представителей монголоидной расы и детей со смуглой кожей. Обычно на коже пояснично-крестцовой области, реже на других частях тела можно обнаружить пятно синевато-лилового цвета неправильной формы различных размеров. Обычно это одиночное образование, но бывают и множественные. При надавливании пятно не исчезает, кожа в очаге не изменена, не вызывает зуда или других неприятных ощущений. При гистологическом исследовании в дерме обнаруживают веретенообразные меланоциты (в норме их там не находят). Есть предположение, что появление таких пятен – это результат незавершенной миграции меланоцитов в эпидермис из нервного гребня. Монгольские пятна обычно исчезают самопроизвольно к 5–6 годам, реже в более старшем возрасте.

Сальный ихтиоз (Ichthyosis sebacea) возникает вследствие усиленного выделения сальными железами быстровсыхающего кожного сала. Кожа новорожденного ребенка становится сухой, даже грубой на ощупь, может приобретать буроватый оттенок. На поверхности сальной корки появляются поверхностные трещины. Спустя неделю процесс заканчивается обильным отрубевидным или пластинчатым

шелушением. Если у ребенка на коже сохранились эмбриональные волосы (lanugo), то при склеивании их сальным секретом образуется так называемая щетинка. После отторжения корки на 6–8-й день кожа приобретает нормальный вид. Состояние ребенка при сальном ихтиозе не нарушается, лечения не требуется. Уход за кожей осуществляется проведением теплых ванн с последующим смазыванием ее кремами. Дифференцируют сальный ихтиоз с врожденным.

Милиумы (Milia = просо) – мелкие эпидермальные кисты, которые развиваются из сальных желез vellusных (пушковых) волос. Встречаются более чем у 50 % зрелых новорожденных. Появляются милиумы с момента рождения, представляют собой папулы беловато-желтого цвета размером от 1,0 до 2,0–2,5 мм (размер просяного зерна, милиума). Обычно располагаются в области лба, на носу и щеках, а у недоношенных детей могут встречаться даже на туловище и конечностях. Эти элементы являются эпидермальными ретенционными кистами, содержащими, помимо густого сала, роговые чешуйки. В течение 3–4 недель милиумы исчезают. Лечение не требуют [9].

Пограничные состояния кожи новорожденного

Потница (Miliaria) – реакция детского организма на перегревание, связанная с закупоркой потовых желез вследствие их функциональной незрелости и особенностями строения: в отличие от взрослых, выводные протоки потовых желез в эпидермисе детей грудного возраста обычно прямые, а не штопорообразно извилистые. Результатом их незрелости является частая закупорка эккринных потовых желез кератиновыми пробками. Потница наблюдается примерно у 15 % новорожденных. Она вызвана временной закупоркой выводных протоков эккринных потовых желез. Появлению потницы способствует высокая температура окружающей среды или перегревание (перекутывание), повышенная влажность помещений, в которых находятся новорожденные.

Различают кристаллическую и красную потницу. При кристаллической милиарии закупорка протоков потовых желез происходит на уровне рогового слоя. На коже появляются мелкие пузырьки без воспалительного компонента, наполненные прозрачным содержимым. Размеры пузырьков до 1 мм. При красной потнице уровень закупорки протоков потовых желез более глубокий. Высыпания представлены мелкими эритематозными папулами и папуловезикулами. Локализация высыпаний любая, но чаще они появляются на закрытых одеждой участках кожи (туловище, подмышечные и паховые области). При выраженном гипергидрозе потница появляется на лице, шее и волосистой части головы. Несмотря на то, что по своей сути потница является физиологическим состоянием, нередко она осложняется присоединением вторичной бактериальной (пиококковой) инфекции, вследствие чего развивается уже воспаление в виде везикулопустулеза, в более тяжелых случаях даже развиваются абсцессы потовых желез. При лечении потницы обычно используют ванны с перманганатом калия, подсушивающие средства в виде присыпок. Профилактика заключается в обеспечении адекватного температурного режима, ежедневного купания, воздушных ванн и закаливания [1, 2, 9, 14, 23].

Угри новорожденных (Аспе неопатогум) возникают у новорожденных на 2–3-й неделе жизни, чаще встречаются у мальчиков, чем у девочек. Причина возникновения этого состояния окончательно не ясна, их появление обычно связывают с гормональной стимуляцией сальных желез материнскими андрогенами. Угри чаще появляются и дольше сохраняются у детей, находящихся на грудном вскармливании. Высыпания обычно располагаются на лице в области щек, на лбу и на носу в виде мелких папул и пустул, окруженных венчиком гиперемии. Реже подобные элементы появляются на груди и плечах. Процесс на коже напоминает таковой при подростковых вульгарных угрях и связан с послеродовой гормональной перестройкой в орга-

низме матери [14, 23–26]. При единичных пустулезных элементах лечение заключается в обработке кожи дезинфицирующими 30–40 %-ми спиртовыми растворами 1–2 %-й салициловой кислоты, присыпкой, содержащей неомидин и бацитрамин, салицилово-цинковой пастой. Возможно использование наружных антифунгальных средств. Может потребоваться коррекция диеты матери: назначается молочно-растительная диета и увеличение объема жидкости. При распространенной форме угрей с выраженной пустулизацией назначается системная антибактериальная терапия с учетом чувствительности патогенной флоры и специфические бактериофаги.

Токсическая эритема новорожденных наблюдается почти у половины новорожденных детей на 2–5-й день жизни. Современные исследования подтверждают гипотезу об избыточной реакции иммунной системы на первую колонизацию кожи непатогенными микроорганизмами [4, 9]. Кроме этого, установлено, что в формировании токсической эритемы может играть роль употребление кормящей грудью матерью в пищу в первое время после родов большого количества продуктов, являющихся облигатными аллергенами (шоколад, сгущенное молоко, рыба, цитрусовые и др.). Чаще всего это состояние рассматривается как первые проявления аллергии (как и сухость кожи, гиперемия щек и т.д.). В клинической картине заболевания различают ограниченную и генерализованную формы. При ограниченной токсической эритеме на коже разгибательных поверхностей конечностей, туловища, ягодиц появляются единичные мелкие (милиарные и лентиккулярные) пятнистые и уртикарные элементы ярко-розового цвета, в центре лишь некоторых можно увидеть везикулу. Состояние ребенка при этом не нарушается. При генерализованной форме высыпания обильные, полиморфные с преобладанием папуло-везикул, уртикарий и даже пустул, склонных к быстрому распространению и слиянию. Общее состояние ребенка, как правило, не нарушается.

К наиболее распространенным повреждениям кожи у детей первого года жизни относят пеленочный (контактный) дерматит, распространенность которого может составлять до 50 % [5]. Наиболее часто контактный дерматит развивается в тех местах, которые непосредственно контактируют с подгузником. В большей степени поражаются ягодицы и гениталии. Вначале возникают пятна с эритемой различной интенсивности, затем кожа в местах поражения становится отечной, иногда шелушится, в дальнейшем могут появляться папулезные высыпания. У детей, которые длительно находятся в подгузниках с плохой абсорбцией ночью, возможно появление на поверхности кожи эрозий, а иногда даже язв, может присоединиться вторичная инфекция. Пеленочный дерматит по типу простого контактного дерматита более характерен для детей первого месяца жизни, что объясняется анатомо-физиологическими особенностями кожи [1, 2, 24, 28].

Уход за кожей

Уход за кожей включает удаление продуктов жизнедеятельности (мочи и кала), очищение кожи щадящими моющими средствами, защиту кожи от действия раздражающих факторов. Несомненно важность правильного ухода за кожей младенца как основного элемента профилактики дерматита. Защита чувствительной кожи новорожденных, а также поддержка целостности и здорового состояния кожного барьера – важные задачи, которые стоят перед специалистами в неонатальный период: обеспечение ухода за кожей в этот период может оказать влияние на ее здоровье в дальнейшем. Понимание уникальных отличий кожи новорожденных детей необходимо для осуществления повседневного ухода, в том числе для купания, ухода за пуповинным остатком (пупочной ранкой) и нанесения смягчающих/увлажняющих средств на сухую кожу. В последние годы были пересмотрены некоторые практические подходы к уходу за новорожденными, в том числе в плане отказа от излишней «гигиенической активности».

При этом основные составляющие ухода за здоровой и поврежденной кожей младенца остаются неизменными и основываются на понимании анатомо-физиологических особенностей его кожи как одной из важнейших функциональных систем. Тактика ухода за кожей новорожденного должна быть направлена в первую очередь на предотвращение потенциально вредных воздействий факторов среды и требует смены действий: от изучения того, какой продукт или режим могут быть полезными, к тому, как возможное вмешательство может привести к непредвиденным негативным последствиям [1].

При повседневном гигиеническом уходе за кожей младенца используются различные детские кремы и масла, смягчающие и увлажняющие кожу (эмоленты), которые разработаны с учетом особенностей кожи (рН-сбалансированные, гипоаллергенные). Они делятся на очищающие (шампуни, пены для ванны, мыло, лосьоны), защищающие (масла, присыпки), питающие (кремы). В настоящее время существует большое разнообразие таких средств, поэтому необходимо понимание, в каких случаях какое средство использовать наиболее целесообразно, а в каких бесполезно или даже вредно.

Нежная и чувствительная кожа ребенка требует мягкого, но тщательного очищения. Для этого используются щадящие моющие средства и средства по уходу. Условно все средства для ухода за детьми можно разделить на четыре основные категории:

- лосьон детский;
- крем детский;
- масло детское;
- защитный (барьерный) крем.

Для утреннего очищения кожи (умывания) рекомендуется использовать лосьон детский, который не содержит в своем составе спирта. Его основное предназначение – очищение и увлажнение кожи, когда ее очистка от загрязнения при помощи воды и обычных моющих средств оказывается затруднена. Детский лосьон обычно используется утром – при проведении утреннего туалета

ребенка; он не оставляет жирной пленки на коже. У некоторых производителей детские лосьоны носят название «молочко». Существуют также специальные лосьоны для защиты детской кожи от солнца [24, 25, 28–32].

Крема и мази. В повседневном уходе за кожей новорожденного необходимо использовать различные средства для смягчения сухой кожи, уменьшения потерь воды через кожу (например, при фототерапии), для профилактики или заживления уже поврежденной кожи, для предупреждения пеленочного дерматита. С этой целью рекомендуется использовать средства по уходу, содержащие пантотеновую кислоту или ее производное – декспантенол, который в настоящее время входит в состав большинства средств по уходу за кожей новорожденных, детей первых лет жизни и старше. Необходимо использовать проверенные на предмет эффективности и безопасности средства, например, на основе декспантенола, который переходит в организме в пантотеновую кислоту, которая является составной частью кофермента А и участвует в процессах ацетилирования, углеводном и жировом обмене. Благодаря этим свойствам декспантенол стимулирует регенерацию кожи, слизистых оболочек, нормализует клеточный метаболизм, ускоряет митоз и увеличивает прочность коллагеновых волокон, за счет этого оказывая регенерирующее – улучшающее эпителизацию кожи, метаболическое и слабое противовоспалительное действие [9, 33].

После умывания и других гигиенических процедур, которые в течение дня должны проводиться неоднократно, необходимо защитить кожу ребенка от смывания собственного защитного слоя. Для ухода при физиологическом шелушении можно использовать средства, которые будут увлажнять и питать сухую кожу, улучшать регенерацию клеток и предотвращать развитие уже патологических состояний. К таким средствам относятся детский крем, который является основным средством ухода за кожей ребенка. В состав

крема могут входить производное пантотеновой кислоты (декспантенол); жир норки; глицерин (пищевой или растительный); масла кокоса, какао, ши, абрикосовых косточек, ростков пшеницы, оливковое; экстракты череды, фенхеля, календулы, ромашки; оксид цинка; витамины группы А, В, С, Е; природный консервант сорбат калия (в зависимости от производителя). Детский крем обладает увлажняющим и противовоспалительным действием, поэтому предусмотрено его неоднократное применение в течение дня (от двух до пяти раз) с нанесением практически на всю поверхность кожного покрова. Для ухода за нежной детской кожей применяют различные варианты средств – кремы и мази с одинаковыми активными действующими веществами.

В чем различие между кремом и мазью? При рекомендации родителям средств ухода за кожей необходимо помнить, что разные формы одного и того же средства обладают разным механизмом действия. Крем имеет более легкую текстуру, в отличие от мази, поэтому его рекомендуют применять для профилактики и лечения легких опрелостей. Крем желательно наносить после купания и при каждой смене подгузника. Необходимо наносить средства на кожу тонким слоем, очень бережно, мягко, не растирать [2, 25, 29, 30–32, 33, 35]. Мази обычно, благодаря содержанию ланолина и пчелиного воска, создают дополнительный защитный слой в виде пленки на коже, способствуя удержанию влаги и препятствуя повреждению кожи (более длительное действие по сравнению с быстро впитывающимся кремом), в то время как крем, проникая во все слои кожи, способствует восстановлению целостности кожных покровов [9, 12, 29, 33]. Мазь рекомендуют наносить на лицо ребенка в условиях повышенной сухости и солнечной активности, а также в холодное время года.

Масло детское образует тонкую пленку, защищающую кожу от влаги, смягчает сухость и позволяет устранить раздражение небольшой выраженности. Детское масло спо-

способствует улучшению эластичности кожи ребенка. Помимо смягчающего действия, масло оказывает на кожу согревающий и успокаивающий эффект. Стоит помнить: для того чтобы кожа дышала, нельзя без особых показаний наносить масло на всю поверхность кожи ребенка, как это делают некоторые родители.

Детское масло также может использоваться при проведении массажа детям грудного и раннего возраста [12, 27, 28].

При наличии себорейных корочек на волосистой части головы можно размягчить их, смазав детским маслом за несколько часов до купания, что позволит во время мытья головы или после быстро удалять размягченные корочки, вычесывая их мягкими щетками [11, 13, 14, 28].

При применении перечисленных средств для ухода родители допускают частую ошибку, которая может приводить к нарушению функции кожи, – это нанесение косметического средства на кожу ребенка непосредственно из тюбика или флакона. Косметическое средство (масло, лосьон, молочко, крем, присыпка) сначала нужно наносить на чистые руки родителей и только потом тонким слоем смазывать кожу ребенка.

Обязательно потом нужно удалить с кожи излишки средства [28, 31].

Помимо перечисленных выше лосьонов, кремов и масла, следует упомянуть также барьерный крем и детскую присыпку, также оберегающие нежную кожу ребенка от возникновения пеленочного дерматита.

Заключение

Учитывая все особенности кожи ребенка, можно понять причину частоты возникновения пеленочного дерматита. В последние годы благодаря широкому использованию промышленных подгузников, обладающих хорошими гигроскопическими свойствами, количество пеленочных дерматитов уменьшилось. Однако по-прежнему пеленочный дерматит является частым полиэтиологическим патологическим состоянием кожи младенца, провоцируется сочетанием ряда неблагоприятных факторов: физических, химических, биологических и социальных. Поверхность кожи, контактирующая с мочой и калом внутри подгузника, избыточно увлажняется, роговой слой разрыхляется, вследствие этого снижаются барьерные функции эпидермиса, и кожа становится более чувствительной и ранимой. Необ-

ходимо напоминать родителям, что не следует применять очищающие средства в большом количестве. Так, например, мыло может раздражать кожу из-за щелочных компонентов, а синтетические моющие средства (пены для ванны, шампуни) – вследствие производимого ими обезжиривающего эффекта. Раздражение кожи может быть вызвано не только составом моющего средства и его высокой концентрацией, но и продолжительностью и частотой купания, а также температурой воды, типом используемых полотенец и губок. Учитывая тонкий слой кожи, легкость травматизации после гигиенических процедур, кожу ребенка нужно не вытирать, а промакивать мягкими хлопчатобумажными салфетками, пеленками. Иногда дети плохо переносят втирание в кожу смягчающих средств (крема, масла), поскольку это может вызывать задержку потоотделения и мацерацию. Избыточное применение масел затрудняет дыхательную функцию кожи. Косметические средства ухода за кожей надо подбирать индивидуально для каждого ребенка. Главным критерием выбора является их хорошая переносимость [12, 26–28].

Список литературы:

1. Горланов И.А., Леина Л.М., Милявская И.Р. Кожа новорожденных: дифференциальная диагностика патологических состояний, особенности ухода. Медицинский совет. 2013;(2–3):41–49. doi: 10.21518/2079-701X-2013-2-3-41-49.
2. Рюмина И.И., Зубков В.В. Уход за кожей новорожденного. Медицинский совет. 2017;(9):32–37. doi: 10.21518/2079-701X-2017-9-32-37.
3. Marchini G., Lindow S., Brismar H., Stabi B., Berggren V., Ulfgren A.K. et al. The newborn infant is protected by an innate antimicrobial barrier: peptide antibiotics are present in the skin and vernix caseosa. *Br J Dermatol.* 2002;147(6):1127–1134. doi:10.1046/j.1365-2133.2002.05014.x.
4. Иванова Н.А., Костракина Л.Н. Опыт применения бепантена и бепантена плюс в лечении атопического дерматита у детей. *Consilium medicum. Педиатрия*, 2005;(1):39–41. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/pediatrics/pediatrics-01-2005/opyt_primeneniya_bepantena_i_bepantena_plus_v_lechenii_atopicheskogo_dermatita_u_detey/
5. Беляева И.А. Современные рекомендации по уходу за кожей новорожденного: традиции и инновации (обзор литературы). *РМЖ.* 2018;(2):125–128. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatrics/Sovremennye_rekomendacii_pouhodu_zakoghey_novoroghdennogo_tradicii_innovacii_obzor_literatury/#ixzz5z8yxxjBZ.
6. Fluhr J.W., Darlenski R., Lachmann N., Baudouin C., Msika P., De Belilovsky C., Hachem J.-P. Infant epidermal skin physiology: adaptation after birth. *Br J Dermatol.* 2012;166(3):483–490. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10659.x.
7. Fluhr J.W., Darlenski R., Taieb A. et al. Functional skin adaptation in infancy – almost complete but not fully competent. *Experimental Dermatology.* 2010;19(6):483–492. doi: 10.1111/j.1600-0625.2009.01023.x.
8. Захарова И.Н., Пшеничникова И.И., Мачнева Е.Б. Правильный уход за кожей новорожденных и детей раннего возраста: что нужно знать педиатру. *Consilium Medicum. Педиатрия.* 2016;(1):24–30. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/pediatrics/pediatrics-01-2016/pravilnyy_ukhod_za_kozhey_novorozhdennykh_i_detey_rannego_vozrasta_chno_nuzhno_znat_pediatru/
9. Яцык Г.В., Акоев Ю.С. Клиническая эффективность различных средств по уходу за кожей новорожденных на основе D-пантенола. *Consilium Medicum. Педиатрия.* 2004;6(2):41–43. Режим доступа: http://old.consilium-medicum.com/media/pediatr/04_02/22.shtml.
10. Hachem J.P., Crumrine D., Fluhr J., Brown B.E., Feingold K.R., Elias P.M. pH directly regulates epidermal permeability barrier homeostasis, and stratum corneum integrity/cohesion. *J Invest Dermatol.* 2003;121(2):345–353. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12365.x.

11. Гончарова О.В. Основные правила ухода за кожей ребенка первых месяцев жизни. *Consilium Medicum. Педиатрия*. 2013;(3):5–9. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/pediatry/pediatry-03-2013/osnovnye_pravila_ukhoda_za_kozhey_rebenka_pervykh_mesyatsev_zhizni/
12. Рыбкина Н.Л. Современные подходы к уходу за кожей новорожденного: тактика педиатра. *Вестник современной клинической медицины*. 2014;7(6):84–89. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/v/sovremennye-podhody-k-uhodu-za-kozhey-novorozhdennogo-taktika-pediatra>.
13. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Барьерные свойства кожи и базовый уход: инновации в теории и практике. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2010;(6):135–139. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15590178>.
14. Зверькова Ф.А. *Болезни кожи детей раннего возраста*. СПб.: Сотис; 1994.
15. Геппе Н.А., Белоусова Н.А., Пахомова О.А., Им В.В. Профилактика пеленочного дерматита. *Consilium Medicum. Педиатрия*. 2002;5(10):33–35. Режим доступа: http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/02_10c/34.shtml.
16. Atherton D., Mills K. What can be done to keep babies' skin healthy? *RCM Midwives*. 2004;7(7):288–290. Available at: https://www.researchgate.net/publication/8396378_What_Can_Be_Done_to_Keep_Babies'_Skin_Healthy.
17. Blume-Peytavi U., Hauser M., Stamatas G.N., Pathirana D. Skin care practices for newborns and infants: review of the clinical evidence for best practices. *Pediatr Dermatol*. 2012;29(1):1–14. doi: 10.1111/j.1525-1470.2011.01594.x.
18. Blume-Peytavi U., Lavender T., Jenerowicz, Ryumina I., Stalder J.-F., Torrelo A., Cork M.J. Recommendations from a European Roundtable Meeting on Best Practice Healthy Infant Skin Care. *Pediatric Dermatol*. 2016;33(3):311–321. doi: 10.1111/pde.12819.
19. Hoeger P., Enzmann C. Skin physiology of the neonate and young infant: a prospective study of functional skin parameters during early infancy. *Pediatr Dermatol*. 2002;19(3):256–262. doi: 10.1046/j.1525-1470.2002.00082.x.
20. Fluhr J.W., Elias P.M. Stratum corneum pH: Formation and function of the "acid mantle". *Exogenous Dermatol*. 2002;1(4):163–175. doi: 10.1159/000066140.
21. Gregory K. Microbiome aspects of perinatal and neonatal health. *The Journal of Perinatal & Neonatal Nursing*. 2011;25(2):158–162. doi: 10.1097/JPN.0b013e3182169346.
22. Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses (AWHONN). New Neonatal Skin Care Evidence-Based Practice Guideline. *Nursing for Women's Health*. 2013;17(6):545–546 2013. doi: 10.1111/1751-486X.12085.
23. Schmid-Wendtner M.H., Korting H.C. The pH of the skin surface and its impact on the barrier function. *Skin Pharmacol. Physiol*. 2006;19(6):296–302. doi: 10.1159/000094670.
24. Darmstadt G.L., Dinlos J.G. Neonatal Skin Care. *Pediatric Clinics of North America*. 2000;47(4):757–782. doi: 10.1016/S0031-3955(05)70239-X.
25. Дел Россо Д. Розацеа кожи: патогенез, клинические проявления, современные рекомендации по тактике ведения пациентов. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2016;(2):21–31. doi: 10.25208/0042-4609-2016-0-2-21-31.
26. Kanada R.N., Merin M.R., Munden A., Friedlander S.F. A prospective study of cutaneous findings in newborns in the United States: correlation with race, ethnicity, and gestational status using updated classification and nomenclature. *The J of Pediatr*. 2012;161(2):240–245. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.02.052.
27. Студеникин В.М., Студеникина Н.И. Уход за кожей детей первых лет жизни: нейрорпедиатрические аспекты. *Лечащий врач*. 2008;(3):66–70. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2008/03/4910422/>
28. Белоусова Н.А., Белоусова Е.Г. Уход за ребенком раннего возраста. *Лечащий врач*. 2007;(1):14–17. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2007/01/4534603/>
29. Odio M., Friedlander S.F. Diaper dermatitis and advances in diaper technology. *Curr Opin Pediatr*. 2000;12(4):342–346. Available at: https://journals.lww.com/co-pediatrics/Fulltext/2000/08000/Diaper_dermatitis_and_advances_in_diaper.11.aspx.
30. Madison K.C. Barrier function of the skin: 'la raison d'être' of the epidermis. *J Invest Dermatol*. 2003;121(2):231–241. doi:10.1046/j.1523-1747.2003.12359.x.
31. Кешишян Е.С., Сахарова Е.С. Уход за кожей детей первых лет жизни. *Лечащий врач*. 2004;(10). Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2004/10/4531888/>
32. Little K., Cutcliffe S. The safe use of children's toys within the healthcare setting. *Nurs Times*. 2006;102(38):34–37. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17017580>.
33. Котлуков В.К., Кузьменко Л.Г., Антипова Н.В. Применение наружных дерматологических средств серии Бепантен у детей первых лет жизни. *Consilium Medicum. Педиатрия*. 2010;(2):64–67. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/pediatry/pediatry-022010/primenenie_naruzhnykh_dermatologicheskikh_sredstv_serii_bepanten_u_detey_pervykh лет_zhizni/
34. Lavender T., Bedwell C., Roberts S.A., Hart A., Turner M.A., Carter L.-A., Cork M.J. Randomized, controlled trial evaluating a baby wash product on skin barrier function in healthy, term neonates. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2013;42:203–214. doi: 10.1111/1552-6909.12015.
35. Ramos-e-Silva M., Boza J.C., Cestari T.F. Effects of age (neonates and elderly) on skin barrier function. *Clinics in Dermatology*. 2012;30(3):274–276. doi: 10.1016/j.clindermatol.2011.08.024.

Информация об авторе:

Старостина Лада Сергеевна, к.м.н., педиатр, пульмонолог, неонатолог Университетской детской клинической больницы, доцент кафедры детских болезней Клинического института здоровья детей им. Н.Ф. Филатова, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Москва, 119991, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19, стр. 1; e-mail: Starostina-ls@yandex.ru

Information about the author:

Lada S. Starostina, Cand. Of Sci. (Med.), Pediatrician, Pulmonologist, Neonatologist, Children's Clinical University Hospital, Associate Professor of Chair for Children Diseases, N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 19, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991; e-mail: Starostina-ls@yandex.ru

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», 2020;(1):41–49

Современные подходы к лечению мукополисахаридоза II типа

21–23 апреля 2021 года в Алматы состоялся IX съезд детских врачей Казахстана «Достижения и перспективы развития педиатрии и детской хирургии».

Организаторами мероприятия выступили АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», ОО «Союз педиатров Казахстана» и ОО «Медицинское объединение профессионального роста» при поддержке Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

В первый день съезда на сессии, посвященной проблеме редких заболеваний и поиску путей ее решения, с докладом выступила спикер из Украины Самоненко Наталья Вячеславовна, заведующая консультативным отделом Центра орфанных заболеваний Национальной детской специализированной больницы «ОХМАТДЕТ» Министерства здравоохранения Украины.

В своем докладе спикер осветила современные подходы к лечению мукополисахаридоза II типа в Украине.

Мукополисахаридоз (МПС) II типа или синдром Хантера – тяжелое, прогрессирующее наследственное заболевание, которое обусловлено нарушением обмена мукополисахаридов (гликозаминогликанов, ГАГ). Патология впервые была описана канадским врачом Чарльзом Хантером в 1917 году. Заболевание входит в группу лизосомных болезней накопления. Вследствие определенного генетического дефекта в лизосомах пациентов с МПС II недостаточно активен либо отсутствует один из ферментов – идуронат-2-сульфатаза. Его дефицит приводит к нарушению катаболизма гликозаминогликанов и они накапливаются в лизосомах, разрушая их. Это ведет к дегенерации самих клеток и, соответственно, к прогрессирующему поражению органов и тканей.

Синдром Хантера – крайне редкое заболевание, его частота в различных странах варьирует (что, вероятно, связано с особенностями диагностики) и, в среднем, составляет 1:100 000 – 1:170 000 новорожденных мальчиков. Поскольку тип наследования – X-сцепленный рецессивный, мукополисахаридозом II типа болеют, как правило,

лица мужского пола. Однако, докладчик отметила, из этого правила возможны исключения, когда в результате так называемого эффекта *лайонизации* у девочек инaktivизируется полученная от матери X-хромосома, несущая нормальный ген идуронатсульфатазы (IDS) и проявляется мутация дефектного гена, полученного с X-хромосомой страдающего синдромом Хантера отца. Так, например, в Украине МПС II типа был диагностирован у двух девочек. И хотя такое случается чрезвычайно редко, о подобной возможности врачам следует помнить.

Дети с МПС II типа рождаются здоровыми. Первые симптомы могут появиться как на первом году жизни, так и в более старшем возрасте, когда произойдет накопление гликозаминогликанов в организме. В Украине докладчик наблюдала пациента с относительно мягким течением заболевания, у которого МПС II был впервые диагностирован в возрасте 30 лет. Об этом также важно помнить, чтобы взрослые формы не оставались недиагностированными.

Мукополисахаридоз II типа является мультисимптомным заболеванием. Так как недостаточная активность идуронатсульфатазы приводит к аккумуляции ГАГ практически во всех типах клеток

различных тканей и органов, фенотипические проявления патологии крайне разнообразны. У детей с данным заболеванием специфическая внешность – большая голова с выступающим лбом, короткая шея, широкий нос с плоской переносицей. Болезнь может поражать дыхательную, сердечно-сосудистую и нервную системы, приводить к гепатоспленомегалии, выраженным деформациям костей, проявлениям со стороны кожи, задержке интеллектуального развития и др.

Спикер подчеркнула, что мультисимптомность заболевания диктует необходимость мультидисциплинарного подхода к обследованию и лечению пациентов с данной патологией. Терапия МПС II должна быть комплексной – в первую очередь, патогенетической, но нельзя недооценивать и роль симптоматического лечения. Оно призвано смягчать основные клинические проявления заболевания, способствовать поддержанию качества и продолжительности жизни. Такие пациенты должны регулярно наблюдаться у врачей различных специальностей – педиатров, генетиков, отоларингологов, кардиологов, ортопедов и др., и своевременно получать необходимую симптоматическую терапию – санацию хронических очагов инфекции, физиотерапевтическую и

ортопедическую помощь, медикаментозное и хирургическое лечение в зависимости от проявлений болезни.

В настоящее время ведутся исследования в области генной терапии МПС II, однако на данном этапе единственным доступным и признанным во всем мире методом патогенетического лечения синдрома Хантера является **ферментозаместительная терапия**.

Спикер поделилась несколькими интересными фактами из истории ее создания.

Впервые концепцию ферментозаместительной терапии высказал знаменитый физиолог и биохимик Кристиан де Дюв, лауреат Нобелевской премии, открывший лизосомы. Он предположил, что если в лизосомах существуют ферменты, способные расщеплять макромолекулы, то должна существовать и возможность заместительной терапии для пациентов, у которых есть проблемы с этими ферментами. Первый фермент (кислую мальтазу), дефицит которого приводил к болезням накопления, в частности, к болезни Помпе, выявили Hers и коллеги. А уже в 1968 г. Фратантони, проводя исследования на культуре фибробластов кожи, обнаружил, что фермент из клеток с высокой активностью лизосомальных ферментов способен проникать в клетки с дефицитом этих ферментов и успешно расщеплять накопленный внутриклеточный субстрат. Открытие явления, названного перекрестной коррекцией, дало старт исследованиям в области ферментозаместительной терапии. В 1974 году американский врач и биохимик Роско Бреди применил для лечения болезни Гоше экстракт плацентарной р-D-глюкозидазы. Однако потребовалось еще семнадцать лет для того, чтобы в 1991 году была зарегистрирована аглуцераза, первый препарат для ферментозаместительной терапии этого заболевания. Исследования в области лечения болезней накопления продолжались и в 2006 г. завер-

шились регистрацией идурсульфазы, средства для заместительной терапии мукополисахаридоза II типа.

Идурсульфаз – это очищенная форма лизосомального фермента идуронат-2-сульфатазы, полученная на линии клеток человека. При внутривенном введении препарат обеспечивает поступление экзогенного фермента в клеточные лизосомы. Маннозо-6-фосфатные остатки (М6Ф) на олигосахаридных цепях позволяют ферменту специфически связываться с М6Ф-рецепторами на клеточной поверхности, что приводит к интернализации, т.е. внедрению в клетку фермента, нацеленного на внутриклеточные лизосомы, где он и проявляет свое действие – расщепляет накопленные гликозаминогликаны.

Итак, в настоящее время пациенты с лизосомными болезнями накопления имеют возможность получать качественное патогенетическое лечение – ферментозаместительную терапию (ФЗТ), т.е. длительную (пожизненную) терапию по замещению энзима, недостаточность которого подтверждена соответствующими исследованиями.

ФЗТ при МПС II имеет доказанную эффективность. Докладчик продемонстрировала 3-летние данные исследования Hunter Outcome Survey с участием 1096 пациентов из 124 медицинских центров 29 стран. Среднее время использования идурсульфазы составило 56,3 мес.

При этом у пациентов отмечалось снижение концентрации ГАГ в моче, уменьшение размеров печени и селезенки, увеличение дистанции, пройденной за 6 мин (при 6-минутном тесте ходьбы), улучшение функции легких, а также снижение индекса массы левого желудочка, т.е. уменьшение гипертрофической кардиомиопатии, которая часто развивается при данном заболевании.

Однако, как отметила выступающая, ФЗТ не является панацеей, способной сделать пациента полностью здоровым. Ее цель – *уменьшение либо предупреждение*

прогрессирования заболевания и улучшение качества жизни пациента.

Далее спикер ознакомила аудиторию с опытом проведения ФЗТ в Украине. Она рассказала о принципах, которых придерживаются украинские специалисты при назначении и прекращении ФЗТ, о необходимых условиях для ее проведения, а также о порядке осуществления самой ФЗТ и предоставляющей ей премедикации.

ФЗТ следует назначать:

- на как можно более раннем этапе заболевания, поскольку необратимые изменения в организме снижают эффективность терапии;
- после осведомленности пациента и подписания согласия на лечение;
- непрерывно и пожизненно, каждую неделю, избегая перерывов в лечении.

Решение о назначении либо прекращении терапии должно приниматься комиссионно.

ФЗТ прекращают:

- при неэффективности терапии;
- при индивидуальной непереносимости лечения (неоднократные выраженные аллергические реакции, связанные с непереносимостью лекарственного средства);
- при отказе родителей от лечения;
- при целенаправленном нарушении пациентом (его родителями) схемы проведения ФЗТ.

Перед началом терапии осуществляется информационная подготовка.

- С родителями (и с ребенком, если позволяет его возраст) проводят беседу о заболевании, его симптомах и методах лечения.
- Родителей предупреждают, что любое изменение симптомов, появление новых симптомов или развитие осложнений является поводом

для дополнительной консультации.

- Родителям предоставляется полная информация о назначенном лечении, способах приема терапии и возможных осложнениях.
- Обследования и любые изменения в проведении ФЗТ планируются заранее.
- Родителям разъясняют важность своевременных консультаций генетика и других специалистов (отоларинголога, кардиолога, ортопеда и др.).
- Родителей информируют о необходимости обследований в случае следующей беременности.

Проведение ФЗТ требует определенных условий.

Терапия, как правило, проводится в специализированных центрах либо отделениях под контролем врача или другого медицинского работника, имеющего опыт работы с больными мукополисахаридозом II типа или другими наследственными нарушениями метаболизма.

У пациентов с хорошей переносимостью, получавших лечение в клинике в течение нескольких месяцев, допускается проведение ФЗТ на дому под контролем опытного медработника.

Медицинский работник должен быть надлежащим образом подготовлен, чтобы в случае необходимости оказать пациенту неотложную помощь.

Инфузия проводится длительно, как правило, в течение 4-х часов, с определенной скоростью, которую необходимо постоянно мониторить, поэтому манипуляцию следует проводить с помощью инфузомата.

Спикер отметила, что в целом терапия идурсульфазой переносится хорошо, нежелательные реакции встречаются редко, од-

нако полностью исключить возможность их развития нельзя, поэтому перед введением идурсульфазы осуществляется **премедикация**.

- Премедикация может быть необходима в течение первых 4-16 недель терапии.
- Премедикацию проводят за 30-60 минут до начала инфузии.
- Выбор средств осуществляется индивидуально, в зависимости от реакции пациента на предыдущие введения. Как правило, для премедикации используют:
 - антигистаминные препараты в/в;
 - кортикостероиды (преднизолон 2 мг/кг веса в/в), к которым при необходимости добавляют:
 - ранитидин в/в, если ранее отмечалась тошнота;
 - парацетамол в/в, если предыдущие введения сопровождались гипертермией.
- Если у пациента уже случалась реакция на инфузию, премедикацию проводят в течение следующих 16 недель.
- Возможно применение местных обезболивающих средств.

Для удобства пациента и снижения психологической травматизации, связанной с еженедельной постановкой катетера, пациенту может быть установлена порт-система для инфузий. Однако эта процедура не является обязательной и осуществляется по желанию родителей пациента.

Говоря о реакциях на инфузии идурсульфазы, спикер еще раз подчеркнула, что они встречаются редко. Докладчик представила результаты международного исследования Hunter Outcome Survey, согласно которым у пациентов, получавших ФЗТ, в качестве реакций

на инфузию чаще всего наблюдались:

- уртикария (18, 5%);
- гипертермия (15,4%);
- высыпания (9,2%);
- гиперчувствительность (4,6%);
- озноб (4,6%).

По словам спикера, если инфузионные реакции возникают, то это обычно происходит в первые 3 месяца терапии, гораздо реже – через 6 месяцев после начала лечения и очень редко – через год.

При возникновении реакций на введение препарата украинские врачи следуют определенному алгоритму, однако спикер отметила, что делать это приходится крайне редко. Так, среди 26 пациентов, начавших ФЗТ в Украине, инфузионные реакции отмечались у 7 человек. Поскольку они были успешно купированы и больше не наблюдались, ни одному из пациентов не пришлось прекращать ферментозаместительную терапию.

В заключение докладчик подчеркнула, что ФЗТ идурсульфазой дает возможность скорректировать метаболические процессы в лизосомах многих органов и тканей и за счет частичного восстановления работы поврежденного фермента улучшить клиническую симптоматику заболевания. У пациентов, находящихся на ФЗТ, отмечается уменьшение висцеромегалии, увеличение жизненного объема легких, улучшение слуха, подвижности суставов, показателей 6-минутного теста, снижается частота возникновения отитов, случаев диареи, дети лучше растут и набирают вес. Таким образом, патогенетическая ферментозаместительная терапия идурсульфазой улучшает качество жизни и прогноз пациентов с синдромом Хантера.

*Мойсенко Л.В.,
корреспондент*

doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-24-29

К вопросу поддержки грудного вскармливания: от теории к практике



Е.И. Каширская, О.П. Каменева, Н.И. Черемина, Э.З. Полянина,
Астраханский государственный медицинский университет

Поддержка грудного вскармливания является важной задачей педиатрической службы. Высокая осведомленность женского населения о значимости грудного вскармливания в будущем способствует формированию у женщин доминанты лактации. Изучен уровень информированности в вопросах поддержки и восстановления грудного вскармливания (релактации) в мотивированной женской аудитории. Проанализирована готовность женщин к применению дополнительной системы кормления, имитирующей грудное вскармливание, с целью увеличения лактации и релактации. Исследование проведено по итогам анкетирования 100 девушек – студенток медицинского университета, 56 врачей-педиатров курса повышения квалификации, а также 56 родильниц на 2–5-е сутки после родов. Предварительно студенты на высоком научно-практическом уровне были информированы о недостатках искусственного питания и преимуществах грудного вскармливания, в том числе с позиций современных научных исследований компонентов грудного молока как живой ткани. Анкетированию врачей предшествовало практическое занятие и прослушивание лекции по вопросам поддержки грудного вскармливания и возможных способах релактации. Участие всех респондентов в исследовании было исключительно добровольным. В студенческой и врачебной медицинской среде выявлено превалирование факта информированности в формировании высокой приверженности грудному вскармливанию. В отличие от этого в группе родильниц с высоким уровнем доминанты лактации однократное информирование о релактации и применении дополнительной системы кормления Medela SNS не позволяло достичь желаемых показателей мотивации сохранения кормления грудью.

Ключевые слова: грудное вскармливание, релактация, доминанта лактации, дополнительная система кормления.

Для цитирования: Каширская Е.И., Каменева О.П., Черемина Н.И., Полянина Э.З. К вопросу поддержки грудного вскармливания: от теории к практике. Медицинский совет. 2020;(1):24-29. doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-24-29.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

To the issue of breastfeeding support: from theory to practice

Elena I. Kashirskaya, Olga R. Kameneva, Nataliya I. Cheremina, Ella Z. Polyana, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia

Abstract. Breastfeeding support is an important task of paediatric care. The high awareness of the female population about the importance of breastfeeding contributes to the formation of lactation dominant among women in the future. The level of information in support and recovery of breastfeeding (relaktation) in a motivated female audience has been studied. The readiness of women to use the additional feeding system, which simulates breastfeeding, to increase lactation and relation has been analysed. The study was conducted on the basis of the questionnaire results of 100 female students of the medical university, 56 paediatricians of the advanced training course, as well as 56 maternity women on 2–5 days after childbirth. Previously, students at a high scientific and practical level were informed about the disadvantages of artificial nutrition and the benefits of breastfeeding, including from the perspective of modern scientific research into the components of breast milk as living tissue. The doctors' questionnaire was preceded by a practical lesson and a lecture on breastfeeding support and possible ways of relation. The participation of all the respondents in the study was exclusively voluntary. In the student and medical environment, the prevalence of awareness in the formation of a high commitment to breastfeeding has been revealed. In contrast, in a group of maternity women with a high level of lactation dominant, a single notification of replacement and the application of an additional Medela SNS feeding system did not achieve the desired indicators of motivation for breast feeding.

Keywords: breastfeeding, relaxation, lactation dominant, additional feeding system.

For citation: Kashirskaya E.I., Kameneva O.P., Cheremina N.I., Polyana E.Z. To the issue of breastfeeding support: from theory to practice. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2020;(1):24-29. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-24-29.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Введение

С древних времен на всех континентах и во всех этносах отдавалось предпочтение длительному грудному вскармливанию младенцев. Природно-климатические условия, политический и социальный строй, религиозные убеждения, культурные и бытовые особенности нации – все отражалось на традициях грудного вскармливания [1, 2]. Старейшая медицинская рукопись Папирус Эберса (ок. 1550 г. до н.э.) содержит рекомендации по грудному вскармливанию. Для увеличения лактации в древнем манускрипте рекомендован к приему состав из костей меч-рыбы и масла, а также рецепт с применением хлеба и мака. Недостаточная лактация была частой проблемой в Древнем Египте, которая решалась путем привлечения кормилиц до 6 месяцев жизни младенца, далее использовалось коровье молоко. В Древнем Израиле дети считались благословением, грудное вскармливание воспринималось в качестве религиозного долга каждой женщины, а в Талмуде предписывалось кормить грудью детей до трех лет. Рекомендации по грудному вскармливанию можно встретить в дошедшем до нас законе вавилонского царя Хаммурапи 1728–1686 гг. до н.э., трудах Гиппократов, датированных 460–370 гг. до н.э., Авиценны (ок. 980–1037 гг.). В Священном Коране (2, 14 и 46 Суры) упоминается о важности грудного вскармливания и предписывается кормить своего ребенка грудью не менее двух лет [1].

Россия также испокон веков была страной с устойчивыми традициями грудного вскармливания. Исторически лучшим продуктом питания ребенка считалось женское молоко. Часто кормление ребенка грудью не ограничивалось первым годом жизни. В самые трудные, голодные времена грудное молоко зачастую становилось единственной пищей для ребенка, позволявшей ему выжить. Вместе с тем женская

наблюдательность отмечала, что кормление препятствует новому зачатию, и данный факт быстро был взят на вооружение женщинами [2, 3].

В XVIII–XIX вв. в высших кругах общества как в Европе, так и в России хорошим тоном считалось наличие у ребенка кормилицы. В случае отсутствия грудного молока у матери наличие кормилицы было обязательным. С развитием медицины, появлением трудов по акушерству, повивальному делу и первых работ по педиатрической практике возник большой научный интерес к грудному вскармливанию, а мода брать кормилиц подверглась большому неприятию во врачебной среде. Так, в 1888 г. Н.Ф. Миллер в своем труде «Женское молоко и выбор кормилиц», наравне с описанием анатомии, физиологии молочной железы, состава грудного молока, уделял внимание «кормиличному промыслу и практическим способам исследования молока при выборе кормилиц». При этом автор отмечал, что «...всякая мать обязана кормить сама, она должна помнить, что ее молоко не заменит никакая кормилица...». Многие отечественные педиатры, придерживаясь мнения, что истинной агалактии не существует, утверждали, что терпением и настойчивостью можно добиться увеличения секреции молока и вскармливать ребенка грудью достаточно долго [4]. Традиционно данные призывы находили отклик в материнских и общественных кругах нашей страны. В послереволюционной России, по данным Г.Н. Сперанского, 98,1 % младенцев находились на грудном вскармливании и только 1,9 % детей первого года жизни были искусственниками. Со временем ситуация начала меняться не в лучшую сторону. В предвоенные годы и годы Великой Отечественной войны произошло снижение показателей грудного вскармливания: только 85–90 % детей первого года жизни вскармливались грудью матери. Выдающийся советский медик, главный

педиатр блокадного Ленинграда А.Ф. Тур в 1973 г. в статье «О некоторых вопросах в питании здоровых детей первого года жизни» с сожалением писал о сокращении сроков лактации и распространности грудного вскармливания. При этом одной из главных причин этого явления Александр Федорович называл недостаточную борьбу врачей за длительное вскармливание [5, 6].

Развитие индустрии искусственного питания и соответствующие установки социума, наперекор настроям медицинского сообщества, внесли свою отрицательную лепту в систему поддержки грудного вскармливания и оказали значительное влияние на взгляды матерей. Объемы выпускаемых продуктов детского питания увеличились в разы и в денежном эквиваленте достигли миллиардных цифр. При этом Россия заняла 4-е место в мире по реализации искусственных смесей [6]. Результатом этих процессов стало снижение к 1995 г. числа детей, находившихся на грудном вскармливании. По данным Федеральной службы государственной статистики, в возрасте от 3 до 6 месяцев этот показатель снизился до 45,1 %, а в возрасте от 6 месяцев до года – до 32,5 % от числа детей, достигших в отчетном году возраста одного года¹. Средняя продолжительность грудного вскармливания в крупных городах России к началу XXI в. составила только 3,4–4,2 месяца [6, 7]. В подобных обстоятельствах понадобились новые весомые доводы в пользу грудного вскармливания. Российские педиатры – профессор И.М. Воронцов и профессор Е.М. Фатеева в конце 90-х гг. высказали следующее мнение: «В наши дни искусственное вскармливание уже не представляется обязательной и неизбежной жизненной драмой, и реальным ухудшением качества жизни, но вскармливание грудью дает каждому человеку ряд весомых, новых или дополнительных возможностей на достижение талан-

та и обретение счастья. Поэтому поддержка грудного вскармливания – важнейшая часть и мировоззрения, и практики каждого врача» [8].

С тех пор по настоящее время, несмотря на действующую национальную программу оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации, показатели грудного вскармливания детей первого года жизни изменились незначительно. В 2017 г. они составили 43,2 % детей в возрасте от 3 до 6 месяцев и 40,4 % детей в возрасте от 6 месяцев до года от числа детей, достигших в отчетном году возраста 1 года². Вместе с тем по результатам исследований в Республике Татарстан изначально, с рождения, 95 % детей находятся на грудном вскармливании, однако с возрастом происходит постепенный переход на искусственное кормление, и в итоге к достижению возраста 1 года 75 % детей переводятся на искусственное вскармливание [6]. По данным пресс-центра Министерства здравоохранения Астраханской области, в 2018 г. 89,66 % детей первого года получали грудное молоко, из них 26,03 % – это дети 3–6 месяцев жизни и 63,63 % – малыши до года³.

Сегодня разработки в области поддержки грудного вскармливания динамично развиваются. В данной сфере проводятся масштабные научные исследования, рассматриваются новые возможные варианты поддержки естественного вскармливания. Примерами инновационного решения проблемы поддержки лактации являются разработанные с учетом последних научных исследований такие приспособления, как смартсоска Calma, мягкая ложечка SoftCup, поильник, дополнительная система кормления Medela SNS.

Однако масштабная пропаганда грудного вскармливания и получение многими акушерскими стационарами титула «Больница, доброжелательная к ребенку» не привели к ожидаемому эффекту увеличения продолжительности

лактации. Многие ученые связывают данный факт с недостаточным уровнем информированности и отсутствием психологического настроя (доминанты лактации) у матерей [10]. Врачебная практика, в том числе личный опыт работы авторов статьи, указывает на бытующие в среде кормящих женщин доводы в пользу искусственного вскармливания. При появлении первых незначительных проблем женщины быстро приходят к мнению, что вскармливание ребенка искусственной смесью – это удобная, нетрудозатратная процедура. Смесью не нужно варить, достаточно развести водой, имеются еще более удобные в применении готовые жидкие стерильные смеси. Единственным недостатком искусственного вскармливания, по мнению многих матерей, является относительно высокая стоимость смеси.

Действительно, использование искусственной смеси значительно облегчает быт женщины и делает ее жизнь более разнообразной, она получает возможность работать, проводить больше времени вне дома и без ребенка. Другими словами, искусственное вскармливание предоставляет женщине долгожданную личную свободу. Что же врачи-акушеры и педиатры могут противопоставить столь значимому доводу? Ответ очевиден: необходима грамотная пропаганда преимуществ грудного вскармливания для матери и ее ребенка с целью формирования устойчивой доминанты лактации.

В деле сохранения грудного кормления, кроме желания женщины, нужны необыкновенное терпение и настойчивость, поддержка семьи. Борьба за лактацию требует моральных и физических затрат. Даже при использовании современных способов и инновационных моделей молокоотсосов для поддержки и восстановления грудного вскармливания – это большой труд. Эксперты ВОЗ и ЮНИСЕФ в рекомендациях по грудному вскармливанию предупреждают, что

данный метод релактации вполне осуществим и реален, но потребует большого желания и усилий со стороны матери и близких [7, 10, 11]. Для возобновления лактации необходима стимуляция молочной железы сосанием ребенка, на фоне чего происходит выработка пролактина, гиперплазия железистой ткани молочной железы, что увеличивает синтез и секрецию материнского молока. Кроме того, успех данной методики будет зависеть от своевременного контроля ситуации педиатром и обеспечения должного ухода за ребенком со стороны матери.

Таким образом, большое желание матери кормить своего ребенка грудным молоком, подкрепленное достаточным уровнем информированности для выработки доминанты лактации, позволяет достичь высокой приверженности в вопросах кормления грудью. Было бы логично предположить, что высокая приверженность должна наблюдаться у женщин в медицинской врачебной среде (в связи с достаточной информированностью) и у родильниц (в связи с высоким уровнем послеродовой мотивации).

Цель исследования

Целью нашего исследования явилось изучение уровня осведомленности в вопросах поддержки и восстановления грудного вскармливания (релактации), а также готовность к использованию в этих целях дополнительной системы кормления в женской студенческой среде, среди родильниц и врачей-педиатров курса повышения квалификации.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 100 девушек-студенток 4-го курса ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет», обучавшихся по специальности «Лечебное дело», 56 родильниц, находившихся под наблюдением в ГБУЗ АО «Клинический родильный дом» г. Астрахани и 56 участковых врачей-педи-

атров, обучавшихся на факультете последипломного образования. Анкетирование студенток по вопросам релактации проводилось через 2 месяца после практических занятий и прослушанной лекции, посвященных особенностям и методам поддержки грудного вскармливания. Наравне с другими методами поддержки и восстановления лактации студентки были проинформированы о строении и возможностях применения дополнительной системы кормления (SNS). Дополнительная система кормления (SNS) состоит из емкости для искусственной смеси и двух мягких проводников, один из которых подводится к соску матери и дается ребенку во время кормления грудью. Система используется как при недостаточной лактации, так и для релактации, при этом активная стимуляция груди матери в процессе сосания приводит к увеличению выработки молока. Таким образом, был исключен факт неосведомленности о методах восстановления и увеличения лактации, в том числе о возможностях дополнительной системы кормления.

Анкетирование рожениц проводилось на 2–5-е сутки после родов. Во внимание принимались такие показатели, как возраст женщины, семейное положение, материальный достаток, паритет беременности и родов. Женщины располагали базовыми знаниями по вопросам грудного вскармливания, полученными на занятиях в женских консультациях, родильном доме, а также на дополнительных платных курсах. Следует отметить, что после предварительного анкетирования с женщинами в родильном доме проводилась информационная работа в отношении дополнительной системы кормления (SNS). В предварительном анкетировании приняли участие 33 роженицы, в последующем опросе, непосредственно направленном на выяснение приверженности использования SNS, еще 23 пациентки послеродового отделения.

Анкетирование врачей-педиатров было проведено перед началом цикла повышения квалификации и в последний день занятий. Лекция по грудному вскармливанию и различным способам релактации была прочитана в середине цикла.

В работе использовался метод анкетирования, участие всех респондентов было исключительно добровольным, полученные данные были обработаны с помощью программы StatSoft STATISTICA.

Результаты исследования и их обсуждение

Несмотря на достаточно полное информирование по вопросам грудного вскармливания и релактации, наличие неоконченного высшего медицинского образования, 13 % студенток на вопрос «Известны ли вам способы поддержки и возвращения грудного вскармливания?» ответили отрицательно. Соответственно, 87 % (87 девушек) пояснили, что знакомы со способом восстановления и увеличения лактации, в том числе при помощи дополнительной системы кормления. Как может показаться на первый взгляд, данный уровень информированности является достаточно высоким. Однако следует отметить, что данные преподносились подготовленной аудитории, владеющей базовыми биологическими и медицинскими знаниями. Предварительно на высоком научно-практическом уровне студентки были информированы о недостатках искусственного питания и преимуществах грудного вскармливания, в том числе с позиций современных научных исследований компонентов грудного молока как живой ткани [1, 12]. Дополнительно было сообщено о возможностях и методике применения системы кормления SNS. Исходя из вышеизложенного, авторы рассчитывали на более высокий уровень информированности. По-видимому, в ходе обучения определенное значение имеет «выживаемость знаний», которая у студенток составляет примерно

от 30 % и менее до 48,7 % [13]. Таким образом, полученные данные можно трактовать как достаточно хороший уровень усвоения материала обучающимися.

Интересен тот факт, что большинство опрошенных студенток (83 %) готовы использовать и активно пропагандировать данные методы в своей будущей врачебной практике. Применить методику релактации для решения возможных личных лактационных проблем были согласны 73 % опрошенных. Отрицали возможности релактации 17 % студенток, в том числе 13 % неосведомленных о данных методах и 4 % из числа информированных. На вопрос «Готовы ли вы при необходимости использовать методы увеличения и восстановления лактации (в том числе SNS) при решении возможных личных проблем?» более четверти опрошенных девушек (27 %) ответили отказом и продемонстрировали отсутствие желания, терпения и настойчивости в отношении грудного вскармливания. К сожалению, 13 % опрошенных считают, что можно использовать адаптированную молочную смесь и не затруднять себя. Двое респондентов пояснили, что не верят в действенность способа релактации путем использования дополнительной системы кормления, считая способ слишком сложным и длительным. Вместе с тем высокий показатель готовности (73 %) к использованию дополнительной системы кормления (SNS) в случае личных лактационных проблем является отличной иллюстрацией синергии высокого уровня образования и информированности женщин.

Следует принять во внимание, что студентки находились вне периода лактации. Вполне вероятно, что в определенной жизненной ситуации мнение респондентов может измениться как в сторону упорной борьбы за грудное вскармливание и его возобновление, так и в сторону кормления ребенка искусственной смесью. В связи с этим следующим

этапом исследования было изучение мнения женщин в первые дни после родов, так как предполагалось, что подобная аудитория будет иметь максимальный уровень доминанты лактации.

В результате анкетирования родильниц выяснилось, что более половины опрошенных (17 женщин – 51,5 %) знакомы со способами поддержки и усиления лактации. Кроме того, 11 из 17 женщин (33,3 %) указали, что получили информацию и положительные рекомендации данных методов от врачей акушеров-гинекологов, неонатологов и консультантов по грудному вскармливанию. Изучая возможности применения методов поддержки грудного вскармливания на практике, выяснилось, что 8 женщин (24,2 %) ранее имели опыт использования различных способов и методик при вскармливании старших детей. При этом большинство из них (7 человек) следовало рекомендациям специалистов, и только 1 женщина самостоятельно применяла различные методики увеличения лактации.

Результаты опроса женщин, направленного на выяснение приверженности использованию дополнительной системы кормления (SNS), показали, что из 23 опрошенных женщин 21 (91,3 %) не использовала и ранее не была знакома с данным методом. Только две женщины (7,7 %) из 23 родильниц имели опыт применения подобной методики восстановления и усиления лактации при вскармливании ранее рожденных детей. После проведения с каждой родильницей индивидуальной разъяснительной беседы о возможностях дополнительной системы кормления (SNS) 6 женщин (28,6 %) из 21 заявили о готовности воспользоваться данной системой при необходимости. Две женщины (9,5 %) были категорически не готовы к применению данной методики, и 13 родильниц (61,9 %) сомневались в целесообразности использования дополнительной системы кормления (SNS) в случае недостаточной лактации или агалак-

тии. Таким образом, большинство женщин (61,9 %) в момент проведения исследования не смогли принять окончательное решение в пользу применения SNS.

Необходимо отметить близкое процентное соотношение женщин в исследуемых группах (15 и 9,5 %), отвергающих возможности методов релактации и усиления лактации, в частности дополнительной системы кормления (SNS). Вероятнее всего, определенный процент любой женской аудитории не пожелает прилагать усилия по поддержке и возобновлению лактации при имеющихся возможностях современной индустрии искусственного питания.

Анкетирование 56 врачей-педиатров в рамках цикла повышения квалификации осуществлялось до проведения соответствующих занятий и лекций и выявило низкий уровень знаний по релактации с применением современных технических средств. Так, 10 из 56 человек (17,8 %) только слышали о них, но не рекомендовали на практике. В ответах чаще упоминались лактогонные чаи, апилак, гомеопатические средства, частое прикладывание к груди. Однако врачи со стажем практической работы 5–10 лет имели более высокий уровень информированности по вопросам поддержки грудного вскармливания с применением инновационных технических средств еще до лекции, посвященной использованию смартсоски Calma, мягкой ложечки SoftCup, поильника, дополнительной системы кормления Medela SNS. После окончания цикла повышения квалификации все педиатры положительно ответили на вопросы анкеты по практическому применению методов увеличения и восстановления лактации, в том числе с помощью системы SNS.

Заключение

Анализ данных анкетирования по вопросам поддержки и восстановления грудного вскармливания, а также доминанты лактации

в мотивированной женской аудитории и среди педиатров первичного звена здравоохранения выявил превалирование факта информированности в формировании высокой приверженности грудному вскармливанию в студенческой и врачебной среде.

В группе родильниц в условиях высокого уровня доминанты лактации однократное информирование, в том числе по вопросу пользования дополнительной системой кормления, не позволяло достичь желаемых показателей поддержки и сохранения кормления грудью. Дальнейшего изучения заслуживает тот факт, что знания студенток медицинского вуза, врачей-педиатров и родильниц, готовых к применению дополнительной системы кормления (SNS), резко диссонируют между собой и составляют 73,0, 100 и 28,6 % соответственно. Разрыв показателей в исследуемых группах обусловлен большим числом сомневающихся из числа родильниц (61,9 %) и открывает новые возможности по пропаганде и продвижению методов поддержки грудного вскармливания и информированию женщин в вопросах естественного вскармливания детей.

Таким образом, проведенное исследование позволит неонатологам и педиатрам расширить пропаганду грудного вскармливания, дополнив ее рекомендациями по поддержке лактации и релактации, в том числе с помощью инновационных разработок. Результаты проведенного исследования ставят задачи повышения информированности о возможностях и назначениях того или иного технического средства поддержки грудного вскармливания.

Дополнительная разъяснительная работа об использовании системы кормления SNS, имитирующей грудное вскармливание, позволит снизить процент родильниц, сомневающихся в возможности сохранения лактации и релактации, и увеличить приверженность грудному вскармливанию в женской среде.

Список литературы:

1. Захарова И.Н., Мачнева Е.Б. История грудного вскармливания народов мира. Медицинский Совет. 2016;(16):14–21. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1502/1459>.
2. Захарова И.Н., Намазова-Баранова Л.С. (ред.). Грудное вскармливание детей: культурно-историческое наследие. М.: ПедиатрЪ; 2017: 133–140. Режим доступа: <http://www.spr-journal.ru/sc5/shop/grudnoe-vskarmlivanie-detey-kulturno-istoricheskoe-nasledie>.
3. Захарова И.Н., Намазова-Баранова Л.С. (ред.). Грудное вскармливание детей: культурно-историческое наследие. М.: ПедиатрЪ; 2017: 159–177. Режим доступа: <http://www.spr-journal.ru/sc5/shop/grudnoe-vskarmlivanie-detey-kulturno-istoricheskoe-nasledie>.
4. Микиртичан Г.Л. К 100-летию созыва первого Всероссийского съезда детских врачей. Вопросы современной педиатрии. 2012;(2):198–202. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/k-100-letiyu-sozyva-pervogo-vserossiyskogo-sezda-pediatrov>.
5. Фурцев В.И., Галактионова М.Ю. Российская школа по поддержке грудного вскармливания: реализация парадигмы на практике. Вопросы современной педиатрии. 2014;5(13):91–94. doi: 10.15690/vsp.v13i5.1156.
6. Корнилова Г.М., Заболотная Л.Н., Сафина Л.З. Роль медицинских учреждений в поддержке грудного вскармливания. Практическая медицина. 2010;6(45):118–120. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-meditsinskih-uchrezhdeniy-v-podderzhke-grudnogo-vskarmlivaniya>.
7. Нетребенко О.К. Современные проблемы вскармливания детей грудного и раннего возраста. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2002;81(1):63–64. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9233432>.
8. Абольян Л.В. 25 лет инициативе ВОЗ/ЮНИСЕФ «Больница, доброжелательная к ребенку». Основные итоги, извлеченные уроки и перспективы развития в России. В: Грудное вскармливание в современном мире: материалы II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Москва, 12–14 октября 2018 г. М.: Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). М.; 2016. С. 7–11. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32346033>.
9. Воронцов И.М., Фатеева Е.М. Естественное вскармливание детей, его значение и поддержка. СПб.: Фолиант; 1998. 272 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01000588691>.
10. Шеенко И.А., Кощеева Н.А., Королева И.П. Доминанта лактации у современных женщин. Медицинская сестра. 2010;(8):14–16. Режим доступа: <http://gyn.rusvrach.ru/archive/medsestra-2010-08-04>.
11. Зелинская Д.И., Ладодо К.С., Конь И.Я. Организация питания детей в Российской Федерации: проблемы и пути решения. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1998;43(6):6–9. Режим доступа: <https://elibrary.ru/contents.asp?id=34042347>.
12. Захарова И.Н., Мачнева Е.Б., Облогина И.С. Грудное молоко – живая ткань! Как сохранить грудное вскармливание? Медицинский совет. 2017;(19):24–29. doi: 10.21518/2079-701X-2017-19-24-29.
13. Умбеталина Н.С., Тургунова Л.Г., Баешева Т.А., Тургунов Е.М. Методологические аспекты оценки выживаемости знаний у студентов медицинского вуза. Международный журнал экспериментального образования. 2016;(4–3): 416–419. Режим доступа: <https://expeducation.ru/ru/article/view?id=9813>.

Информация об авторах:

Каширская Елена Игоревна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; e-mail: kmn2001@mail.ru

Каменева Ольга Павловна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; e-mail: kamenevaop@mail.ru

Черемина Наталья Ивановна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии и неонатологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; e-mail: 5506316@rambler.ru

Полянина Элла Заурбековна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии и неонатологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; e-mail: polyanina.ez@mail.ru

Information about the authors:

Elena I. Kashirskaya, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Chair for Paediatrics and Neonatology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Astrakhan State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; e-mail: kmn2001@mail.ru

Olga P. Kameneva, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Hospital Paediatrics with Postgraduate Education Course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Astrakhan State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; e-mail: kamenevaop@mail.ru

Nataliya I. Cheremina, Cand. Of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Paediatrics and Neonatology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Astrakhan State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; e-mail: 5506316@rambler.ru

Ella Z. Polyaniina, Cand. Of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Paediatrics and Neonatology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Astrakhan State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; e-mail: polyanina.ez@mail.ru

¹ Грудное вскармливание детей первого года жизни. Здравоохранение в России 2007 г. Федеральная служба государственной статистики. Режим доступа: https://www.gks.ru/bgd/regl/B07_34/IssWWW.exe/Stg/d01/02-52.htm.

² Грудное вскармливание детей первого года жизни. Здравоохранение в России 2007 г. Федеральная служба государственной статистики. Режим доступа: https://www.gks.ru/bgd/regl/B07_34/IssWWW.exe/Stg/d01/02-52.htm.

³ Материалы официального сайта Министерства здравоохранения Астраханской области. Режим доступа: <https://minzdravao.ru/site-page/kollegii>.

УДК 615.234

Тиотропия бромид: дополнительные возможности для лечения бронхиальной астмы



ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ
ФМБА РОССИИ
ОСНОВАН В 1983 ГОДУ

Курбачёва О.М., Дынева М.Е.
ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; Россия

Бронхиальная астма (БА) – это одно из наиболее распространенных хронических заболеваний, характеризующееся воспалением дыхательных путей (ДП) и бронхоспазмом. Симптомами БА являются хрипы, одышка, ощущение сдавливания в грудной клетке и кашель, частота и степень тяжести которых сильно варьируют с течением времени. На сегодняшний день изучение фенотипов БА позволяет подбирать лечение в зависимости от особенностей патогенеза каждого фенотипа в отдельности, тем самым помогая достичь контроля, что является основной целью терапии БА. Однако необходимо учитывать особенности иннервации ДП, так как повышенный парасимпатический (холинергический) тонус характерен для всех фенотипов БА и играет важную роль в развитии бронхоконстрикции и воспаления. Поэтому тиотропия бромид, являющийся блокатором мускариновых холинорецепторов длительного действия, – один из основных бронхолитических препаратов в лечении БА. Он блокирует развитие бронхоконстрикции, гиперсекреции и отека слизистой оболочки ДП, что в свою очередь предотвращает прогрессирование воспаления, а продолжительное действие тиотропия бромида, позволяющее применять его один раз в сутки, помогает обеспечивать контроль БА на фоне базисной ингаляционной терапии – ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС)/ β_2 -агонисты длительного действия (ДДБА). Согласно GINA (Global Initiative for Asthma – Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы), тиотропия бромид рекомендован в качестве дополнительного лечения, начиная с 4-й степени, а в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по бронхиальной астме (2018) – с 3-й степени. В настоящее время благодаря проведенным клиническим исследованиям многое известно о механизмах действия и биологических свойствах тиотропия бромида, что позволило обосновать необходимость его назначения пациентам с БА независимо от ее фенотипа. Эта стратегия будет способствовать более успешному контролю БА с учетом факторов риска и сопутствующей патологии, тем самым снижая необходимость в увеличении дозы ИГКС.

Ключевые слова: бронхиальная астма, мускариновые холинорецепторы, антихолинергические препараты, тиотропия бромид.

Tiotropium bromide: additional options for the treatment of bronchial asthma

Kurbacheva O.M., Dyneva M.E.
NRC Institute of Immunology FMBA of Russia

Bronchial asthma (BA) is one of the most common chronic diseases, characterized by airway inflammation and bronchospasm. Symptoms of BA are wheezing, shortness of breath, a feeling of constriction in the chest and cough, the frequency and severity of which vary greatly over time. Today studies of BA phenotypes allow selecting treatment depending on the particular pathogenesis of each phenotype individually, thereby helping to achieve control, which is the main goal of BA therapy. However, it is necessary to take into account the peculiarities of airway innervation, since an increased parasympathetic tone is characteristics of all BA phenotypes and plays an important role in the development of bronchoconstriction and inflammation. Therefore, tiotropium bromide, which is a long-acting blocker of muscarinic cholinergic receptors, is one of the main bronchodilators in the treatment of BA. It blocks bronchoconstriction, hypersecretion and swelling of the mucous membrane of the airway, which in turn prevents the progression of inflammation, and the prolonged action of tiotropium bromide, which allows it to be used once a

Статья опубликована при поддержке Филиала Компании «Берингер Ингельхайм Фарма Геселлшафт м.б.Х.» в Республике Казахстан.

day helps to achieve control of asthma in addition to basic inhalation therapy – inhaled corticosteroids (ICS) long-acting β_2 -agonists (LABA). According to GINA (Global Initiative for Asthma), tiotropium bromide is recommended as an additional treatment, starting from step 4, and in accordance with the Russian Federal Clinical Guidelines for Bronchial Asthma – from step 3. Currently, according to clinical studies, much is known about the mechanisms of action and biological properties of tiotropium bromide, which made it possible to substantiate the needs for its administration to patients with BA regardless of its phenotype. This strategy will contribute to a more successful control of BA considering risk factors and comorbidity, thereby reducing needs of increasing ICS dose.

Key words: *bronchial asthma, muscarinic receptor, anticholinergic agent, tiotropium bromide.*

Введение

Начиная с XX века в научном мире большое внимание уделяется изучению механизмов патогенеза бронхиальной астмы (БА), так как лечение данного заболевания основывается в первую очередь на понимании причин развития воспалительного процесса. Бронхиальная астма – это гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей (ДП) с проявлением респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией ДП. БА – прогрессирующее заболевание и может иметь различную степень тяжести, поэтому ее контроль – основная цель терапии, которая достигается путем уменьшения или устранения симптомов заболевания, нормализации сна и жизнедеятельности, а также улучшения легочной функции [–3]. В основе структурных изменений (ремоделирование дыхательных путей), которые являются следствием хронического воспаления, лежит повреждение эпителия, гиперплазия бокаловидных клеток с гиперсекрецией слизи, усиление васкуляризации, утолщение базальной мембраны из-за субэпителиального фиброза и увеличение массы гладкой мускулатуры бронхов [1, 4]. В настоящее время известны различные фенотипы БА (аллергическая, неаллергическая, аспириновая, БА курильщиков, БА у больных с ожирением, БА с фиксированной обструкцией, астма физического усилия, вирус-индуцированная астма и др.), их определение отражает все принципы персонализированной медицины, при этом учитываются не только клинические, лабораторные и патоморфологические особен-

ности, но и основные сигнальные пути патогенеза БА. В дальнейшем это позволяет проводить соответствующую диагностику и лечение. Следует также отметить, что одному больному могут быть присущи черты двух и более фенотипов БА, кроме того, эта характеристика не является постоянной, и один фенотип может со временем приобретать черты другого фенотипа или полностью трансформироваться в иной фенотип [5].

На сегодняшний день лечение БА направлено на уменьшение бронхоспазма и воспаления в ДП, что способствует сохранению контроля и включает в себя две составляющие: ежедневный контроль [отсутствие дневных и ночных симптомов и ограничения активности за последние 4 нед, минимальное использование быстродействующих бронхолитиков (табл. 1)] [6] и профилактика будущих обострений (отсутствие тенденции к утяжелению, предотвращение развития фиксированной обструкции, минимизация нежелательных явлений от проводимого лечения). При этом функция легких не учитывается при оценке контроля симптомов, но снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) учитывается как фактор риска обострений (табл. 2). Согласно проспективному исследованию по оценке рисков БА, риск обострений выше в 2,5 раза при значении $ОФВ_1$ 60–80 % от должного и в 4 раза при значении $ОФВ_1$ менее 60 % от должного [5].

Однако, несмотря на большое количество противоастматических препаратов, многие пациенты отмечают недостаточный контроль БА. Так, например, Partridge и соавт. в 2006 г. провели исследование [7], где пациенты с БА получали ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) или ИГКС в сочетании с β_2 -

агонистами длительного действия (ДДБА). Было установлено, что 74 % пациентов во время исследования использовали КДБА, а у 51 % течение БА было классифицировано как неконтролируемое, согласно опроснику ACQ (Asthma Control Questionnaire).

Полученные данные указывают, что необходимы дополнительные методы лечения.

При БА, независимо от ее фенотипа, холинергическая иннервация играет доминантную роль при бронхоконстрикции. В связи с этим блокада мускариновых (М) холинорецепторов будет этому препятствовать. Одним из представителей длительно действующих блокаторов М-холинорецепторов является тиотропия бромид, который в ДП конкурентно и обратимо связывается с М3-холинорецепторами гладкомышечных клеток бронхов, что приводит к блокаде холинергических (бронхоконстрикторных) эффектов ацетилхолина (АХ) и расслаблению гладкой мускулатуры бронхов.

В 2002 г. тиотропия бромид впервые вышел на фармацевтический рынок для лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). В сентябре 2014 г. тиотропия бромид в терапевтической дозе 5 мкг 1 раз в сутки, который применяется с помощью ингалятора Респимат® (Спирива® Респимат®), был разрешен при БА у взрослых. В том же 2014 г. тиотропия бромид в дозе 5 мкг 1 раз в сутки (Спирива® Респимат®) получил разрешение для использования в качестве дополнительной терапии БА у пациентов в возрасте от 6 лет и старше в США и Европе. В 2017 г. данный препарат был зарегистрирован в Российской Федерации для терапии БА у детей и подростков с 6 лет, что свидетельствует об эффективности и высокой безопасности тиотропия бромида.

Таблица 1. Оценка контроля БА согласно GINA (2019)

Симптомы БА у пациента за последние 4 нед	Уровни контроля БА		
	контролируемая	частично контролируемая	неконтролируемая
Дневные симптомы чаще 2 раз в неделю			
Любые ночные пробуждения из-за БА	Нет	1–2 симптома	3–4 симптома
Потребность в препаратах скорой помощи (ДДБА) чаще 2 раз в неделю			
Любые ограничения активности			

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по бронхиальной астме (2018), тиотропия бромид рекомендован в качестве дополнительного лечения к любым дозам ИГКС (см. рисунок) [6, 8, 9].

В практике врача встречаются пациенты с различными фенотипами БА. Уникальность тиотропия бромида заключается в его эффективности при любых фенотипах БА. Блокируя М-холинорецепторы, он приводит к уменьшению парасимпатического тонуса и снижению бронхоконстрикции. Важно также учитывать, что примерно у 25 % пациентов увеличение дозы ИГКС не приводит к улучшению контроля БА

(у курильщиков, при сочетании БА с ХОБЛ, у пациентов с ожирением и др.) [10]. Например, при курении под воздействием свободных радикалов активность гистондеацетилазы заметно уменьшается, поэтому воспаление становится устойчивым к действию глюкокортикостероидов. При БА у больных с ожирением наблюдается снижение активности митогенактивируемой протеинкиназы, что также обуславливает слабый ответ на ИГКС [11]. Важно отметить, что повышение дозы ИГКС увеличивает выраженность их системных нежелательных явлений (НЯ), тогда как при использовании в низких и средних дозах эти препараты редко

вызывают клинически значимые НЯ и характеризуются хорошим соотношением риск-польза. С учетом возможного развития НЯ (нарушения ритма сердца, тремор скелетных мышц, гипокалиемия) применение ДДБА в качестве монотерапии может быть ограничено, поэтому, как правило, они применяются в комбинации с адекватными дозами ИГКС [12, 13]. Многочисленные исследования с учетом фенотипов БА открывают возможности применения биологической моноклональной терапии (омализумаб, меполизумаб, реслизумаб), но она имеет особые показания (аллергическая БА, определенный уровень IgE, наличие эо-

Таблица 2. Факторы риска БА



зинофилии периферической крови и др.) и определенные неудобства, связанные с инъекционным введением препаратов, а также имеющимися рисками развития серьезных НЯ. Также подобная терапия характеризуется высокой стоимостью, поэтому доступна малому числу пациентов.

Таким образом, блокаторы М-холинорецепторов длительного действия являются важной составляющей успешного контроля БА, имеют подтвержденный профиль безопасности и могут применяться у пациентов с БА, вне зависимости от

фенотипа. Безусловно, чтобы разобратся в вопросах назначения титропия бромида пациентам с БА, необходимо прежде всего понять особенности иннервации ДП и работу М-холинорецепторов, а также их взаимодействие с антагонистами.

Парасимпатическая иннервация дыхательных путей

Иннервация дыхательных путей сложна, и в регуляции их деятельности принимают участие симпатический (адренергический), парасимпатический (холинергиче-

ский), неадренергический, нехолинергический и пептидергический отделы вегетативной нервной системы. Передача нервных импульсов гладкомышечным клеткам ДП осуществляется по холинергическим волокнам блуждающего нерва, распространяющимся от трахеи до бронхиол, являясь доминирующими бронхоконстрикторными путями [14]. Нейротрансмиттером парасимпатической нервной системы является ацетилхолин (АХ), высвобождаемый из постганглионарных нервных окончаний ДП, что приводит к активации



Примечание. * Фиксированная комбинация будесонид-формотерол Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза зарегистрирована в РФ в режиме «по потребности» для купирования приступов и симптомов у взрослых и подростков от 12 лет и старше; фиксированная комбинация салбутамола и беклометазона зарегистрирована в РФ для купирования симптомов и поддерживающей терапии БА у пациентов с 18-летнего возраста.

**Тиотропий в ингаляторе, содержащем раствор, зарегистрирован в РФ для лечения пациентов с 6 лет с сохраняющимися симптомами на фоне приема ИГКС или ИГКС/ДДБА.

‡Если пациент получает терапию фиксированными комбинациями будесонид-формотерол или беклометазон-формотерол в низких дозах, возможно применение тех же препаратов для купирования симптомов, то есть в режиме единого ингалятора, для пациентов с 18-летнего возраста (для препарата будесонид/формотерол в ингаляторе Турбухалер® – с 12 лет).

***Для детей 6–11 лет теофиллин не рекомендован. Предпочтительная терапия на ступени 3 – средние дозы ИГКС.

#*Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП).

Рисунок. Ступенчатая схема терапии БА

М-холинорецепторов на клетках-мишенях (гладкомышечные клетки и железы подслизистой оболочки). Как известно, при аллергической БА повышен холинергический тонус, при этом имеются доказательства того, что персистирующее действие аллергена увеличивает холинергическую передачу нервного импульса. Воспаление, вызванное повреждением эпителия ДП, и секреция провоспалительных цитокинов приводит к высвобождению АХ из ганглионарных и постганглионарных нервных окончаний, что в свою очередь способствует гиперреактивности ДП и бронхоконстрикции, параллельно происходит подавление функции М2-холинорецепторов за счет воспаления [15, 16]. Ваготомия или блокада блуждающего нерва предотвращает развитие гиперреактивности бронхов, подтверждая посредническую роль парасимпатической нервной системы [12, 17]. Однако существуют доказательства того, что в ДП продукция АХ зависит не только от парасимпатической нервной системы, но и от других клеток, не относящихся к нервной системе, где АХ играет роль медиатора. Он может продуцироваться эпителиальными, гладкомышечными клетками, фибробластами и тучными клетками, а также макрофагами, лимфоцитами и гранулоцитами. Все это говорит нам о том, что при БА секреция АХ может быть увеличена [15].

Безусловно, за последние 30 лет мы многое узнали не только о парасимпатической иннервации ДП, локализации М-холинорецепторов, но и о механизмах их возбуждения при взаимодействии с различными веществами. Исследования, проводимые в данной области, доказали, что увеличение парасимпатического тонуса также играет одну из ведущих ролей в развитии заболевания, как и воздействие других факторов (аллергенов, вирусов и т.д.), при этом блокада передачи импульса через М-холинорецепторы на клетки-мишени препятствует развитию бронхоконстрикции и гиперсекреции слизи. Поэтому изучение препаратов, обладающих антихоли-

нергическим эффектом, открыло целый ряд возможностей в терапии БА, сделав их одними из главных составляющих базисной ингаляционной терапии в достижении контроля БА. В 1993 году Disse и соавт. [18] впервые описали биологические свойства тиотропия бромида (Ba 679 BR, Boehringer Ingelheim), который по своей природе является длительно действующим антагонистом М-холинорецепторов. Его молекула представляет собой четвертичную структуру аммония, в основе которой лежит молекула ипратропия бромида. Фармакологические исследования показали, что тиотропия бромид является сильным антагонистом М-холинорецепторов [8]. При дальнейшем изучении было установлено, что тиотропия бромид обладает уникальной кинетической селективностью в отношении М1- и М3-холинорецепторов по сравнению с М2-холинорецепторами [13]. Медленная диссоциация тиотропия бромида от М3-холинорецепторов гладкомышечных, бокаловидных клеток и желез ДП объясняет значительную продолжительность действия препарата, позволяющую применять его 1 раз в сутки. Также было установлено, что его холиноблокирующее действие примерно в 10 раз превосходит действие ипратропия бромида [19].

Таким образом, тиотропия бромид обладает высокой селективностью в отношении М-холинорецепторов, тем самым предотвращая развитие бронхоконстрикции без увеличения нейронального высвобождения ацетилхолина.

Научное обоснование применения тиотропия бромида при БА

Первые сведения о биологических эффектах тиотропия бромида были опубликованы O'Connor и соавт., которые описали продолжительный защитный эффект тиотропия бромида в отношении метахолин-индуцированной бронхоконстрикции у пациентов с аллергической БА. Был отмечен дозозависимый защитный эффект

относительно метахолина через 2 ч после ингаляции тиотропия бромида в дозе 10; 40 и 80 мкг соответственно, который сохранялся в течение 48 ч и развивался быстро [20]. В дальнейшем Iwamoto и соавт. показали, что у 17 пациентов с тяжелой персистирующей БА, которые помимо ИГКС/ДДБА или ИГКС получали тиотропия бромид, в мокроте значительно уменьшилось количество эозинофилов [21], а Fardon и соавт. в 2007 г. в течение 4 нед наблюдали за пациентами, которые получали тиотропия бромид в качестве дополнительного лечения к ИГКС/ДДБА, но при этом доза ИГКС была снижена в два раза. В результате было отмечено значительное улучшение показателей функции внешнего дыхания и снижение NO (оксид азота) в выдыхаемом воздухе [22].

Существует категория пациентов, которые характеризуются слабым ответом на КДБА, в связи с этим был проведен ряд исследований, где была установлена решающая роль наследственных факторов, определяющих фармакотерапевтический ответ на бронходилататоры. Был исследован однонуклеотидный полиморфизм в 46-м положении кодирующей части гена β 2-адренорецепторов (ADRB2), который кодирует изменения аминокислот Gly (глицин) и Arg (аргинин) в положении 16. По результатам исследования был описан полиморфизм Arg16/Arg16 у 20 % афроамериканцев и 15 % кавказоидов [23]. С тех пор стало общеизвестным, что эти пациенты гомозиготны по полиморфизму Arg16, что говорит о слабом клиническом ответе на КДБА, а также на ДДБА, поэтому блокаторы М-холинорецепторов были предложены как альтернатива для данных пациентов, у которых контроль БА недостаточен на терапии ИГКС или ИГКС/ДДБА. Park и соавт. провели исследование с участием 138 пациентов со среднетяжелой БА, у которых наблюдалось снижение функции легких [24]. В лечение был добавлен тиотропия бромид в дозе 18 мкг (с помощью ингалятора ХандиХалер®), в дальнейшем через каждые 4 нед оценивались объемные и скорост-

ные показатели функции внешнего дыхания и было установлено улучшение показателя $ОФВ_1 \geq 15\%$ (или 200 мл), которое сохранялось на протяжении 8 нед. В более углубленном исследовании Bateman и соавт. зарегистрировали, что тиотропия бромид по сравнению с плацебо и КДБА более эффективно увеличивал показатели функции внешнего дыхания у пациентов с полиморфизмом Arg16 и улучшал контроль БА.

Peters и соавт. провели свое независимое исследование, где рассмотрели тиотропия бромид как альтернативу увеличению ИГКС у пациентов с недостаточно контролируемой БА на низких дозах ИГКС (TALC) [25]. В исследование были включены 210 пациентов, у которых течение БА недостаточно контролировалось на ИГКС (беклометазон 160 мкг 2 раза в день), к данной терапии был добавлен тиотропия бромид в дозе 18 мкг ежедневно через ингалятор ХандиХалер®. Также имелась параллельная группа пациентов, получавших сальметерол, но без добавления тиотропия бромида. Через 14 нед наблюдалось улучшение функции внешнего дыхания, при этом $ОФВ_1$ был намного выше именно у пациентов, получавших тиотропия бромид.

В последующем возник вопрос, касающийся эффективности различных доз тиотропия бромида. Kerstjens и соавт. выполнили рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, где решили сравнить эффективность и безопасность двух терапевтических доз тиотропия бромида (5 и 10 мкг ежедневно через ингалятор Респимат®) в качестве дополнительного лечения у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА. В результате тиотропия бромид, независимо от дозы, приводил к бронходилатационному эффекту: $ОФВ_1$ был значительно выше по сравнению с плацебо (5 мкг – 139 мл и 10 мкг – 170 мл; $p < 0,0001$) [26].

В двух более поздних исследованиях (PrimoTinA-asthma® 1 и PrimoTinA-asthma® 2), в которые были включены 912 пациентов с БА, которые применяли в качестве

базисной ингаляционной терапии ИГКС/ДДБА, имели в анамнезе по крайней мере одно серьезное обострение, требующее госпитализации. После ингаляции бронходилататора у данных пациентов $ОФВ_1$ был 80 % от должного или меньше. Kerstjens и соавт. заметили, что добавление тиотропия бромида в дозе 5 мкг ежедневно с помощью ингалятора Респимат® в течение 48 нед приводило к сокращению частоты обострений БА [27]. В двух других исследованиях (MezzoTinA-asthma® 1 и MezzoTinA-asthma® 2) оценивались безопасность и эффективность тиотропия бромида у пациентов со среднетяжелой БА, получавших ИГКС, но при этом симптомы заболевания у них сохранялись. В 24-недельное исследование включили 2103 пациента, которые были разделены на группы в зависимости от назначенного лечения: тиотропия бромид 5 мкг, тиотропия бромид 2,5 мкг, сальметерол и плацебо. Добавление тиотропия бромида уменьшало бронхиальную обструкцию и способствовало контролю БА по сравнению с больными других групп, которые получали плацебо или сальметерол, что также привело к сокращению количества обострений БА [28].

Paggiaro и соавт. в 2016 г. у 464 пациентов с легкой и средней тяжестью БА оценили эффективность и безопасность ежедневного приема тиотропия бромида (Респимат®) в дозе 5 и 2,5 мкг по сравнению с плацебо (Респимат®) в качестве дополнительного лечения к имеющейся базисной ингаляционной терапии – низкие и средние дозы ИГКС, но контроль БА при этом оставался частичным [29]. В результате было отмечено улучшение показателя $ОФВ_1$, а также пиковой скорости выдоха в утреннее и вечернее время после 12 нед лечения. Параллельно Beeh и соавт. представили данные двойного слепого рандомизированного клинического исследования, где также сравнивалась эффективность тиотропия бромида в двух дозировках (5 мкг и 2,5 мкг) в качестве дополнительного лечения к имеющейся поддерживающей терапии ИГКС

у пациентов с БА [30]. Тиотропия бромид был более эффективным по сравнению с плацебо в обеих дозировках, что подтверждалось увеличением $ОФВ_1$ с сохранением на должном уровне в течение 24 ч: на дозе 5 мкг – 158 ± 24 мл, 2,5 мкг – 149 ± 24 мл; $p < 0,01$. Таким образом, множественные исследования показали эффективность и безопасность тиотропия бромида.

Клиническое наблюдение

Пациентка В., 38 лет, обратилась с жалобами на одышку при физической нагрузке, периодические приступы затрудненного дыхания, кашель с мокротой светло-желтого цвета, ощущение заложенности в груди, ночные пробуждения из-за ощущения нехватки воздуха.

Анамнез заболевания. Страдает БА с детского возраста, обострения возникают преимущественно в сезон цветения деревьев и злаковых трав, не курит. В качестве базисной ингаляционной терапии получает будесонид/формотерол (160/4,5 мкг, порошок ингалятор Турбухалер по 2 дозы 2 раза в день), при этом сохраняются вышеперечисленные жалобы. Показатель при оценке контроля БА по ACQ (Asthma Control Questionnaire – опросник по контролю БА) – 3,9 балла.

Данные объективного осмотра. На момент осмотра состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски и влажности, высыпаний нет. При аускультации дыхание жесткое, выслушиваются сухие разнотональные хрипы в средних и нижних отделах легких с обеих сторон. Частота дыхания (ЧД) 20 в 1 мин. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) 65 в 1 мин. Артериальное давление (АД) 130/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации.

Лабораторно-инструментальные данные. Показатели спирометрии: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – 1,83 (57,9 % от должной), $ОФВ_1$ – 1,14 (41,7 % от должного), индекс Тиффно – 62,4 %. Прирост $ОФВ_1$ после ингаляции 400 мкг салбутамола составил бо-

Таблица 3. Показатели спирометрии

Показатели	До лечения	После ингаляции сальбутамолом в дозе 400 мкг	Через 3 нед от начала лечения
ФЖЕЛ	1,83 л (57,9 %)	2,90 л (91,7 %)	3,08 л (97,5 %)
ОФВ ₁	1,14 л (41,7 %)	1,98 л (72,2 %)	2,25 л (82,3 %)
Индекс Тиффно (ОФВ ₁ /ФЖЕЛ)	62,40 %	68,09 %	73,03 %
ПОС	36,9 %	73,1 %	80,8 %

лее 200 мл (12 %): ОФВ₁ 1,98 (72,2 % от должного), индекс Тиффно – 68,09 %.

Пиковая скорость выдоха (ПСВ) 480 л/мин (табл. 3). При обследовании в анализе крови клинически значимых изменений не выявлено. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки: легочный рисунок усилен в прикорневых зонах. Корни тяжисты, больше с правой стороны. Диафрагма и синусы дифференцируются. Аорта и сердце – без особенностей.

Отсутствие полного контроля над симптомами БА на фоне приема высоких доз ИГКС/ДДБА послужило основанием для добавления к текущей терапии тиотропия бромида – Спирива® Респимат® (2 дозы по 2,5 мкг 1 раз в сутки). Через 3 нед лечения пациентка отметила значительное улучшение самочувствия, кашель уменьшился, средние показатели ПСВ достигли 610 л/мин. Показатель по АСQ – 2 балла (клинически значимая разница – 0,5 балла).

Показатели спирометрии: ФЖЕЛ – 3,08 (97,5 % от должного), ОФВ₁ – 2,25 (82,3 % от должного), индекс Тиффно – 73,03 %.

Пациентке была продолжена терапия будесонидом/формотеролом в прежней дозе и тиотропия бромидом – Спирива® Респимат® 5 мкг/сут. При мониторинговании состояния пациентки через 1; 3; 6 и 12 мес от начала терапии отмечалось дальнейшее улучшение контроля симптомов БА, увеличение толерантности к физической нагрузке. За 12 мес наблюдения применения тиотропия бромида обострений БА не было. Таким образом, добавление тиотропия бромида к базисной терапии ИГКС/ДДБА позволило достичь контроля БА без увеличения дозы ИГКС.

Заключение

Благодаря сегодняшним знаниям о фенотипах БА появилась возможность подбирать и комбинировать противоастматическую терапию, основываясь на особенностях пато-

генеза. При этом тиотропия бромид эффективен независимо от фенотипа БА, в том числе у пациентов с генетическим полиморфизмом Arg16 и плохим ответом на высокие дозы ИГКС. Тиотропия бромид улучшает функцию легких у пациентов с неконтролируемой среднетяжелой и тяжелой БА в качестве добавления как минимум к базисной терапии ИГКС, а также способствует подавлению процессов воспаления и ремоделирования ДП, что позволяет избежать чрезмерной эскалации фармакотерапии БА, минимизировать риск нежелательных эффектов и достичь лучшего контроля заболевания.

Информация об источниках финансирования

Финансовой поддержки в настоящей статье не было.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Boulet LP, Boulay MÈ. Asthma-related comorbidities. *Expert Rev Respir Med.* 2011;5:377-393. DOI: 10.1586/ers.11.34.
2. Курбачёва ОМ, Швеца СМ. Бронхиальная астма: как правильно начать лечение больного. *Астма и аллергия.* 2015;(2):12-18 [Kurbacheva OM, Shvec SM. Bronchial asthma: how to start treatment of a patient. *Asthma and allergy.* 2015;(2):12-18 (In Russ.)].
3. Курбачёва ОМ, Павлова КС. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии. *Российский Аллергологический Журнал.* 2003;(1):15-24 [Kurbacheva OM, Pavlova KS. Phenotypes and endotypes of bronchial asthma: from pathogenesis and clinical features to therapy. *Russian Journal of Allergy.* 2003;(1):15-24 (In Russ.)].
4. Wijnant SRA, Lahousse L, Buyzere ML, Brusselle GG, Rietzschel ER. Prevalence of Asthma and COPD and Blood Eosinophil Count in a Middle-Aged Belgian Population. *Journal of Clinical Medicine.* 2019;8:1-12. DOI: 10.3390/jcm8081122.
5. Osborne ML, Pedula KL, O'Hollaren M, Ettinger KM, Stibolt T, Buist AS. Assessing Future Need for Acute Care in Adult Asthmatics. The Profile of Asthma Risk Study: A Prospective Health Maintenance Organization-Based Study. *Chest.* 2007;132:1151-1161. DOI: 10.1378/chest.05-3084.
6. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Update 2017. <http://www.ginasthma.org> Accessed August, 22, 2019.
7. Partridge MR, Molen T Van Der, Myrseth S, Busse WW. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulmonary Medicine.* 2006;6:1-9. DOI: 10.1186/1471-2466-6-13.
8. Liccardi G, Salzillo A, Calzetta L, Ora J, Cazzola M, Matera MG, Rogliani P. Can an increased cholinergic tone constitute a predictor of positive response to tiotropium in patients with moderate asthma? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4:791-793. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.03.025.

9. Курбачева ОМ, Павлова КС. Возможно ли улучшение контроля бронхиальной астмы без увеличения доз глюкокортикостероидов? Практическая пульмонология. 2017;(2):14-21 [Kurbacheva OM, Pavlova KS. Improving Asthma Control without Increased Dose of Corticosteroid. Practical pulmonology. 2017;(2):14-21 (In Russ.)].
10. Yoshida M, Kaneko Y, Ishimatsu A, Komori M, Iwanaga T, Inoue H. Effects of tiotropium on lung function in current smokers and never smokers with bronchial asthma. *Pulm Pharmacol Ther.* 2016;42:7-12. DOI: 10.1016/j.pupt.2016.11.004.
11. Malmstrom K, Rodriguez-Gomez G, Guerra J, Villaran C, Pinheiro A, Wei LX et al. Oral montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma. A randomized, controlled trial. *Montelukast/Beclomethasone Study Group Ann Intern Med.* 1999;130:487-495. DOI: 10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00005.
12. Barnes PJ, Belvisi MG, Mak JCW, Haddad E, Connor BO. Tiotropium bromide (Ba 679 BR), a novel long-acting muscarinic antagonist for the treatment of obstructive airways disease. *Life Sciences.* 1995;56:853-859. DOI: 10.1016/0024-3205(95)00020-7.
13. Barnes PJ. Muscarinic receptor subtypes in airways. *Life Sciences.* 1993;6:521-527. DOI: 10.1016/0024-3205(93)90310-y.
14. Bonini M, Scichilone N. Tiotropium in asthma: back to the future of anticholinergic treatment. *Clin. Mol. Allergy.* 2017;15(20):1-11. DOI: 10.1186/s12948-017-0076-1.
15. Verboout NG, Jacoby DB, Gleich GJ, Fryer AD. Atropine-enhanced, antigen challenge-induced airway hyperreactivity in guinea pigs is mediated by eosinophils and nerve growth factor. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2009;297:228-237. DOI: 10.1152/ajplung.90540.2008.
16. Meurs H, Oenema TA, Kistemaker LEM, Gosens R. A new perspective on muscarinic receptor antagonism in obstructive airways diseases. *Curr Opin Pharmacol.* 2013;13:316-323. DOI: 10.1016/j.coph.2013.04.004.
17. Coulson FR, Fryer AD. Muscarinic acetylcholine receptors and airway diseases. *Pharmacol Ther.* 2003;98:59-69. DOI: 10.1016/S0163-7258(03)00004-4.
18. Chari MV, McIvor RA. Tiotropium for the Treatment of Asthma: Patient Selection and Perspectives. *Canadian Respiratory Journal.* 2018;2018:1-10. DOI: 10.1155/2018/3464960.
19. Barnes PJ. The pharmacological properties of tiotropium. *Chest.* 2000;117:635-665. DOI: 10.1378/chest.117.2_suppl.63s.
20. O'Connor BJ, Lesley JT, Peter JB. Prolonged effect of tiotropium bromide on methacholine-induced bronchoconstriction in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:876-880.
21. Iwamoto H, Yokoyama A, Shiota N, Shoda H, Haruta Y, Hattori N, Kohno N. Tiotropium bromide is effective for severe asthma with noneosinophilic phenotype. *Eur Respir J.* 2008;31:1379-1380. DOI: 10.1183/09031936.00014108.
22. Fardon T, Haggart K, Lee DKC, Lipworth BJ. A proof of concept study to evaluate stepping down the dose of fluticasone in combination with salmeterol and tiotropium in severe persistent asthma. *Respir Med.* 2007;101:1218-1228. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.11.001.
23. Shedd GC, Blenis RC. Tiotropium for asthma: A summary of current guidelines and a case study. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners.* 2018;30:460-463. DOI: 10.1097/JXX.0000000000000053.
24. Park HW, Yang MS, Park CS, Kim TB, Moon HB, Min KU et al. Additive role of tiotropium in severe asthmatics and Arg16Gly in ADRB2 as a potential marker to predict response. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2009;64:778-783. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01876.x.
25. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, Moore WC, Pascual R, Ameredes BT et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *Engl J Med.* 2010;363:1715-1726. DOI: 10.1056/NEJMoa1008770.
26. Kerstjens HAM, Moroni-Zentgraf P, Tashkin DP, Dahl R, Paggiaro P, Vandewalker M et al. Tiotropium improves lung function, exacerbation rate, and asthma control, independent of baseline characteristics including age, degree of airway obstruction, and allergic status. *Respir Med.* 2016;117:198-206. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.06.013.
27. Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, Sigmund R, Math D, Seibold W et al. Tiotropium in Asthma Poorly Controlled with Standard Combination Therapy. *N Engl J Med.* 2012;367:1198-1207. DOI: 10.1056/NEJMoa120860.
28. Kerstjens HAM, Casale TB, Bleeker ER, Meltzer EO, Pizzichini E, Schmidt O et al. Tiotropium or salmeterol as add-on therapy to inhaled corticosteroids for patients with moderate symptomatic asthma: two replicate, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, active-comparator, randomised trials. *Lancet Respir Med.* 2015;3:367-376. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00031-4.
29. Paggiaro P, Halpin DMG, Buhl R, Engel M, Zubek VB, Blahova ZJ. et al. The Effect of Tiotropium in Symptomatic Asthma Despite Low-to Medium-Dose Inhaled Corticosteroids: A Randomized Controlled Trial. *Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2016;4:104-113. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.08.017.
30. Beeh KM, Kirsten AM, Dusser D, Sharma A, Cornelissen P, Sigmund R et al. Pharmacodynamics and Pharmacokinetics Following Once-Daily and Twice-Daily Dosing of Tiotropium Respimat® in Asthma Using Standardized Sample-Contamination. *Avoidance J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2016;29:406-415. DOI: 10.1089/jamp.2015.1260.

Курбачёва Оксана Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, зав. отделением бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России ORCID.

Дынева Мирангуль Есенгельдыевна, аспирант 3-го года, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Дополнительные утверждения

Авторы согласны на публикацию представленной работы.

Динамика лабораторных показателей у детей с легкой персистирующей бронхиальной астмой



И.А. Фёдоров, О.Г. Рыбакова
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Челябинск

Цель исследования: проследить динамику лабораторных показателей у детей с легкой персистирующей бронхиальной астмой (БА) в разные периоды заболевания на фоне базисной терапии и без нее.

Дизайн: проспективное когортное исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 42 пациента с легкой персистирующей БА в возрасте от 5 до 16 лет. Каждый ребенок наблюдался в течение 3 лет. В начале исследования и при каждом обращении у всех больных определяли уровни эозинофилов общего анализа крови (ОАК), назального секрета (НС) и индуцированной мокроты (ИМ), а также эозинофильного катионного протеина (ЭКП) в сыворотке крови, исследовали функцию внешнего дыхания. Все дети периодически получали базисную терапию низкими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС), 18 детей дополнительно получали аллерген-специфическую иммунотерапию (АСИТ).

Результаты. Лечение ингаляционными ГКС при обострении БА способствовало нормализации содержания эозинофилов мокроты, НС и ОАК. В период ремиссии БА отмечалось повышение уровней эозинофилов НС и ИМ, хотя симптомы ринита и БА пациентов не беспокоили. Уровень эозинофилов ИМ при этом был выше, чем в период контроля БА ($p = 0,05$), и ниже, чем во время обострения ($p < 0,05$). В нашем исследовании не выявлены отличия в лабораторных показателях у детей, получавших и не получавших АСИТ, на фоне терапии низкими дозами ингаляционных и назальных ГКС.

Заключение. Эозинофильный воспалительный фенотип у пациентов не менялся в зависимости от стажа заболевания и курсов контролирующей терапии. Количество эозинофилов ИМ, на фоне которого происходило обострение БА, по данным исследования, составило 8,0 % [3,0–16,0 %]. Этот показатель можно использовать как дополнительный предиктор необходимости увеличения объема терапии (переход на ступень вверх). Вне зависимости от периода заболевания и получаемой терапии наблюдались корреляции между уровнями эозинофилов крови и ИМ и между концентрациями эозинофилов ИМ и ЭКП в крови.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, эозинофилы, индуцированная мокрота, воспалительный фенотип.

Вклад авторов: Фёдоров И.А. – планирование, разработка дизайна исследования, утверждение рукописи для публикации; Рыбакова О.Г. – обследование пациентов, сбор первичного материала для рукописи, анализ полученной информации, статистическая обработка данных, написание текста рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Фёдоров И.А., Рыбакова О.Г. Динамика лабораторных показателей у детей с легкой персистирующей бронхиальной астмой. Доктор.Ру. 2020; 19(10): 48–51. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-48-51

Laboratory Dynamics in Children with Mild Persistent Bronchial Asthma

I.A. Fedorov, O.G. Rybakova, South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Abstract. Study Objective: to track the laboratory dynamics in children with mild persistent bronchial asthma (BA) at various stages of disease with or without baseline therapy.

Study Design: prospective cohort study.

Materials and Methods. The study included 42 patients with mild persistent BA aged 5 to 16 years. Each child was followed up for 3 years. At initiation of the study and during each visit, all patients had their blood eosinophils, nasal discharge (ND) and induced sputum (IS), as well as serum eosinophil cation protein (ECP) tested; and their respiratory function was assessed.

All children were prescribed baseline therapy with low doses of inhalative glucocorticosteroids (GCS); 18 children also received allergen-specific immunotherapy (ASIT).

Study Results. Inhalative GCS for BA exacerbations facilitated normalisation of sputum, ND and blood eosinophils. During periods of BA remission, ND and IS eosinophil levels increased, but patients did not have rhinitis and BA symptoms. Eosinophil levels in IS were higher vs. BA control ($p = 0.05$) and lower vs. disease exacerbations ($p < 0.05$). We did not find any differences in laboratory results in children with or without ASIT who were treated with low doses of inhalative and nasal GCS.

Conclusion. Eosinophile inflammatory phenotype in patients did not change depending on disease duration and control therapies. According to the study data, eosinophile levels in IS, when BA exacerbation was recorded, were 8.0 % [3.0–16.0 %]. This value can be used as an additional predictor for the need in increased therapy (a step forward). Irrespective of the disease stage and therapy, there was correlation between blood eosinophile level and IS eosinophile level and between IS eosinophile level and blood ECP concentration.

Keywords: *bronchial asthma, children, eosinophiles, induced sputum, inflammatory phenotype.*

Введение

Прошло больше 20 лет с того времени, как в России был внедрен метод индуцированной мокроты (ИМ) для оценки интенсивности воспаления дыхательных путей у взрослых пациентов, и более 10 лет с тех пор, как в практику врачей-аллергологов г. Челябинска внедрился метод ИМ и анализа цитологии ИМ для диагностики и мониторинга бронхиальной астмы (БА) у детей [1–3].

Ценность данной методики заключается в том, что она позволяет более достоверно и неинвазивно провести раннюю диагностику БА у детей раннего возраста, а также оценить эффективность проводимой базисной терапии [1]. Благодаря анализу цитологии ИМ стало возможным определить воспалительный фенотип на уровне слизистой оболочки бронхов [3–6].

У врачей появилась возможность получать цитологическую картину воспалительных изменений на уровне слизистой оболочки бронхов и наблюдать, как она меняется в разные периоды течения БА на фоне базисной терапии и без нее [4, 7].

Цель исследования: проследить динамику лабораторных показателей у детей с легкой персистирующей БА в разные периоды заболевания на фоне базисной терапии и без нее.

Материалы и методы

В проспективном когортном исследовании приняли участие 42 пациента с легкой персистирующей БА в возрасте от 5 до 16 лет: 28 мальчиков, 14 девочек. Ис-

следование проводилось на базе детского аллергологического отделения МАУЗ ОТКЗ «Городская клиническая больница № 1» (г. Челябинск) с 2014 по 2019 г. Набор детей и последующее наблюдение осуществлялись в течение 5 лет, каждый ребенок наблюдался в течение 3 лет. Все дети состояли на диспансерном учете у врача-аллерголога в поликлинике, приходили на контрольные осмотры в декретированные сроки и при обострении.

В начале исследования и при каждом обращении у всех участников определяли содержание эозинофилов общего анализа крови (ОАК), назального секрета (НС) и ИМ, эозинофильного катионного протеина сыворотки крови (ЭКП), референсные значения которого в 0–12 лет – 0–10 нг/мл, более 12 лет – 0–24 нг/мл; исследовали ФВД и показатель ОФВ₁.

Диагностически значимым считалось количество эозинофилов в НС $\geq 5\%$, в ИМ $\geq 2,5\%$ [3].

В начале исследования также измеряли концентрации общего IgE (референсные значения с 1 года до 6 лет – 0–60 МЕ/мл, с 6 до 10 лет – 0–90 МЕ/мл, с 10 до 16 лет – 0–200 МЕ/мл) и специфических IgE. При постановке диагноза детям назначалась базисная терапия низкими дозами ингаляционных и назальных ГКС. На 1-м году наблюдения 18 детям, помимо базисной терапии, была назначена аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) причинно-значимым аллергеном.

Период исследования разделен нами на нижеследующие этапы, которые подверглись анализу.

Этап I (начало исследования) – у детей впервые выставлен диагноз БА легкого персистирующего течения: на момент обследования есть симптомы БА (обострение), базисную терапию они не получают.

Этап II (1-й год наблюдения) – на момент осмотра базисную терапию дети получают, симптомов БА нет (БА контролируемая).

Этап III (2-й год наблюдения) – на момент осмотра базисную терапию не получают, симптомов БА нет (период ремиссии БА).

Этап IV (3-й год наблюдения) – на момент осмотра зафиксировано обострение БА, базисную терапию дети не получают. Этап V (3-й год наблюдения) – на момент осмотра симптомов БА нет, базисную терапию получают (БА контролируемая). Статистический анализ полученных результатов проводился при помощи пакетов статистических программ Statistica 6.0. Для описания количественных признаков в выборке рассчитывались медиана и интерквартильный размах (Ме; 25–75 %).

Для сравнительного анализа данных при отличном от нормального распределения количественных признаков использовался непараметрический тест с критерием Вилкоксона. Оценку различий между группами по качественным признакам проводили с применением критерия χ^2 и точного критерия Фишера.

Связь признаков исследовали с помощью вычисления коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Наследственность по аллергическим заболеваниям была отягощена у 31 (73,8 %) ребенка. Атопический дерматит диагностирован у 24 (57,1 %) детей, сопутствующий аллергический ринит – у 100 % пациентов. Растительная сенсибилизация была выявлена у 34 (80,9 %), бытовая – у 31 (73,8 %), эпидермальная – у 29 (69,0 %), пищевая – у 27 (64,3 %), грибковая – у 15 (35,7 %), поливалентная – у 30 (71,4 %) детей. У всех обследованных детей определялся эозинофильный воспалительный фенотип. Динамика полученных лабораторных показателей представлена в таблице.

Этап I (начало исследования). Как видно из таблицы, количество эозинофилов НС и ИМ у детей было выше референсных значений [3], причем повышенный уровень эозинофилов НС имели 35 (83,3 %), а эозинофилов ИМ – 36 (85,7 %) человек. У 20 (47,6 %) пациентов было увеличено содержание эозинофилов в ОАК.

Выявленные изменения вполне закономерны, так как у пациентов с БА преобладает эозинофильный фенотип [8–10]. При анализе иммунологических показателей обнаружено, что уровень ЭКП повышен у 38 (90,5 %), уровень общего IgE – у 33 (78,6 %) больных.

При исследовании ФВД ОФВ1 был снижен только у 6 (14,3 %) пациентов. По данным других ис-

следователей, показатели ФВД у детей с БА часто бывают в пределах возрастной нормы, особенно при легком или контролируемом течении [11, 12].

Этап II (БА контролируемая). Как видно из таблицы, уровни эозинофилов ИМ, НС и ОАК статистически значимо снизились по сравнению с таковыми на этапе I и достигли референсных значений.

Уменьшение ОФВ1 наблюдалось у 1 (2,4 %) ребенка. Положительная динамика показателей может быть объяснена действием препаратов базисной терапии – ингаляционных ГКС.

Этап III (период ремиссии БА). У детей в период ремиссии БА показатели эозинофилов ИМ и НС превышали норму, количество эозинофилов ИМ стало выше, чем на фоне базисной терапии (этап II) ($p = 0,05$) (см. табл.). У 3 (7,1 %) детей отмечалось снижение ОФВ1. Концентрация ЭКП была увеличена у 14 (33,3 %) детей ($pI-III < 0,05$).

Этап IV (3-й год наблюдения, обострение БА). Уровни эозинофилов ИМ, НС, ОАК существенно повысились по сравнению с таковыми на фоне контролируемого течения БА (этап II) и ремиссии БА (этап III), они стали сопоставимыми со значениями этапа I. У 22 (52,4 %) детей зафиксирован рост концентрации ЭКП ($pIII-IV < 0,05$), у 6 (14,3 %) – уменьшение ОФВ1.

Этап V (3-й год наблюдения, контролируемая БА). Уровни эозинофилов ИМ, НС и ОАК находились в пределах референсных значений. Повышение содержания ЭКП отмечено у 14 (33,3 %) пациентов, снижение ОФВ1 – у 4 (9,5 %).

На 1-м году наблюдения 18 детям была назначена АСИТ причинно-значимым аллергеном, соответственно, 24 ребенка АСИТ не получали. У нас появилась возможность определить, влияет ли сопутствующая АСИТ на лабораторные показатели пациентов.

Среди получавших базисную терапию и терапию АСИТ на фоне контролируемого течения БА детей с повышенным уровнем эозинофилов ИМ было 7 (38,9 %), НС – 6 (33,3 %), ОАК – 3 (16,7 %), среди детей без АСИТ – 10 (41,7 %), 13 (54,2 %) и 4 (16,7 %) соответственно. На фоне контролируемого течения БА у детей с и без АСИТ полученные данные были сопоставимыми ($p > 0,05$) [13].

В периоде ремиссии детей, получавших АСИТ ($n = 18$), с повышенным уровнем эозинофилов ИМ было 7 (38,9 %), НС – 12 (66,7 %), ОАК – 2 (11,1 %); без АСИТ ($n = 24$) – 9 (37,5 %) и 13 (54,2 %) соответственно, увеличение количества эозинофилов ОАК отсутствовало (во всех случаях $p > 0,05$).

Во время обострения БА в группе АСИТ было 16 (88,9 %) детей с повышенным уровнем эозинофилов ИМ, НС – 16 (88,9 %),

Таблица. Лабораторные показатели обследованных детей в зависимости от клинической ситуации, %, Ме [25; 75]

Этапы исследования	Эозинофилы индуцированной мокроты (референсные значения < 2,5 %)	Эозинофилы назального секрета (референсные значения < 5 %)	Эозинофилы в общем анализе крови (референсные значения ≤ 5 %)
I	8,5 [4,0–20,0]	11,0 [6,0–50,0]	4,0 [2,0–7,0]
II	1,0 [0,0–3,3]*, **	4,5 [0,0–16,0]*, **	3,0 [2,0–4,0]*
III	4,0 [0,0–12,0]*, **, ***	8,0 [4,0–30,0]	2,0 [1,0–4,0]*, **
IV	9,0 [4,0–16,0]	20,0 [4,0–40,0]	5,0 [2,0–6,5]
V	2,0 [0,0–4,0]*, **	4,0 [3,0–10,0]**	3,0 [2,0–4,5]**

* Отличия от этапа I статистически значимы ($p < 0,05$).
 ** Отличия от этапа IV статистически значимы ($p < 0,05$).
 *** Отличие от этапа II статистически значимо ($p = 0,05$).

ОАК – 10 (55,6 %); в группе детей без АСИТ – 20 (83,3 %), 19 (79,2 %), 6 (25,0 %) соответственно. Таким образом, в нашем исследовании не выявлены отличия в лабораторных показателях у детей, получавших и не получавших АСИТ, на фоне терапии низкими дозами ингаляционных и назальных ГКС.

Далее нами проанализирован уровень эозинофилов ИМ, на фоне которого появлялись симптомы БА, он составил 8,0 % [3,0–16,0 %]. По данным иностранных исследователей, сам по себе эозинофильный фенотип является более значительным фактором риска обострения БА, чем остальные фенотипы [5, 14]. У пациентов с эозинофильным воспалительным фенотипом обострения в течение года случаются чаще, чем у больных с нейтрофильным фенотипом [14]. Мы предлагаем при уровне эозинофилов ИМ 8,0 % [3,0–16,0 %] в зависимости от клинической ситуации либо повышать степень базисной терапии, если ребенок ее получал, либо возобновлять базисную терапию, если в

этот момент был перерыв.

Нами также проведен корреляционный анализ изучаемых показателей, по результатам которого вне зависимости от периода заболевания имеется слабая положительная корреляционная связь ($r = 0,28$, $p < 0,05$) между уровнем эозинофилов крови и ИМ и умеренной силы положительная корреляционная связь ($r = 0,32$, $p < 0,05$) между концентрациями эозинофилов мокроты и ЭКП крови, что не противоречит данным других исследователей [6].

Заключение

По результатам нашего исследования, количественно эозинофильный воспалительный фенотип у пациентов не менялся в зависимости от стажа заболевания и проведенных курсов базисной терапии ингаляционными и назальными ГКС и аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ), что вызывает вопросы у многих исследователей, занимающихся детской астмой [7, 15]. Это нехарактерно для взрослых паци-

ентов, у которых воспалительный фенотип может меняться в зависимости от стажа заболевания, частоты обострений и курения [5].

Не выявлены отличия в лабораторных показателях у детей, получающих и не получающих АСИТ.

Уровень эозинофилов ИМ, на фоне которого происходило обострение БА, составил 8,0 % [3,0–16,0 %]. Этот показатель можно использовать как дополнительный предиктор необходимости увеличения объема терапии (переход на ступень вверх).

Терапия ингаляционными и назальными ГКС на фоне обострения бронхиальной астмы (БА) способствовала нормализации количества эозинофилов индуцированной мокроты (ИМ) и назального секрета (НС).

У детей в период ремиссии БА отмечалось повышение содержания эозинофилов НС и ИМ, хотя симптомы ринита и БА пациентов не беспокоили.

*Список литературы
находится в редакции*

Информация об авторах:

Фёдоров Игорь Анатольевич (автор для переписки) – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой факультетской педиатрии имени Н.С. Тюриной ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. eLIBRARY.RU SPIN: 4305-6948. E-mail: ifedorov@mail.ru

Рыбакова Ольга Геннадьевна – к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней и педиатрии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. eLIBRARY.RU SPIN: 1334-6396. E-mail: gallo53@mail.ru

Contributions:

Fedorov I.A. – study design and planning; approval of the manuscript for publication;

Rybakova O.G. – patient examination, raw materials collection for manuscript, information analysis, statistical data processing, manuscript preparation.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Fedorov I.A., Rybakova O.G. Laboratory Dynamics in Children with Mild Persistent Bronchial Asthma. Doctor.Ru. 2020; 19(10): 48–51. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-48-51

Впервые опубликовано в журнале «Доктор.Ру» Педиатрия. Том 19, № 10 (2020)

Интерфероновый статус и выбор индукторов интерферонов у часто болеющих детей



РНИМУ
имени Н.И. ПИРОГОВА

М.С. Савенкова, О.В. Караштина, М.Б. Шабат, Г.Н. Красева, Н.А. Абрамова, Т.Е. Красева
Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
МЗ РФ, Москва

Представлены литературные данные по изучению интерфероновому статусу у детей. Собственные результаты обследования группы часто болеющих детей (ЧБД) показали недостаточность выработки альфа-ИФН и гамма-ИФН, гуморального иммунитета. Выявлено, что у 66% группы ЧБД имеется только недостаточность системы интерферонов, а у 34% ЧБД имеются нарушения гуморального иммунитета в сочетании с недостаточностью системы интерферонов. В то же время, у всех эпизодически болеющих детей выявлена недостаточность только системы интерферонов, а показатели гуморального иммунитета находятся в пределах нормы. На основании исследования индивидуальной чувствительности лейкоцитов обосновывается выбор индукторов интерферонов.

Ключевые слова: интерфероновый статус, альфа-ИФН, гамма-ИФН, индукторы интерферонов, дети.

Interferon Status and Choice of Interferons Inducers in Frequently Ill Children

M.S. Savenkova, O.V. Karashtina, M.B. Shabat, G.N. Kraseva, N.A. Abramova, T.E. Kraseva
Russian National Research Medical University after N.I. Pirogov Russian Ministry of Health, Moscow

Literature data on the study of interferon status in children. Own results of the survey group of frequently ill children (FIC) have shown insufficient production of IFN alpha and gamma-IFN, humoral immunity. It was revealed that 66% of the group FIC has only failure of interferon system, and 34% of FIC has violations of humoral immunity in combination with interferon system failure. At the same time, all children suffering occasionally was detected only insufficiency of interferon system and humoral immunity was within normal limits. Based on the study of individual sensitivity of white blood cells justifies the choice of interferons inducers.

Keywords: *interferon status, IFN-alpha, IFN-gamma, interferons inducers, children.*

Интерес к интерферонам (ИФН) возник более 57 лет назад, сразу же после их открытия. Вклад отечественных ученых в исследование интерферонов значителен. Первыми отечественными монографиями, посвященными интерферонам, были книги Ершова Ф.И. и Новохатского А.С. «Интерферон и его индукторы» (1980), Соловьева В.Д. и Бектемирова Т.А. «Интерфероны в теории и практике медицины» (1981) [1, 2]. Именно российским ученым принадлежит приоритет широкомасштабного использования интерферонов в разных направлениях – лечении и профилактике гриппа, ОРВИ, гепатитов, ВИЧ-инфекции, герпетических заболеваний. За этот период времени были открыты и с успехом применяются на практике

препараты интерферонов и их индукторов.

Образование ИФН относится к врожденной реакции организма на внедрение вирусов. Ведущая роль в надзоре за генетическим постоянством многоклеточных популяций организма принадлежит системе ИФН. Данная система диссеминирована практически по всем клеткам организма [2].

Основная функция интерферонов – это распознавание, деградация и элиминация чужеродных нуклеиновых кислот. Интерфероны – это семейство белков местной регуляции, которые способны активировать внутриклеточные процессы и межклеточные взаимодействия, обеспечивающие устойчивость к вирусным инфекциям. При встрече

организма с вирусной инфекцией, именно продукция ИФН является быстрой защитной реакцией в ответ на заражение. ИФН формируют защитный барьер на пути вирусов значительно раньше специфических защитных реакций иммунитета [4].

Интерфероны подразделяются на три типа (I, II и III). Интерфероны α и β , несмотря на значительные структурные различия, имеют общие рецепторы и сходные функции. Вместе их называют ИФН I типа, в отличие от ИФН- γ , который имеет свои рецепторы и относится к ИФН II типа.

ИФН- α также называются лейкоцитарными интерферонами, что подчеркивает их первичный источник выделения [3]. Основная функция – противовирусная защита.

ИФН- β получили название фибробластных ИФН по этой же причине [3]. Основная функция – противовирусная защита.

ИФН- γ продуцируется Т-лимфоцитами. Основная функция ИФН- γ – иммунорегуляция. Проявляет противовирусную и антипролиферативную активность.

Интерфероны α и β имеют молекулярную массу около 20 000 кДа, играют важную роль в регуляции активности Th1 лимфоцитов при иммунных реакциях. Интерферон- γ имеет молекулярную массу 45 000 кДа, существует в виде димера, более специфичен, чем другие цитокины, выделяется Т-лимфоцитами и НК-клетками [5].

Исследование параметров интерферонов статус может служить ориентиром в лечении и прогнозе заболеваний вирусной, бактериальной и смешанной этиологии.

В норме основные типы интерферонов α , β , γ синтезируются в строгой пропорциональной зависимости. Нарушение продукции одного из типов ИФН свидетельствует о развитии патологического процесса, выраженность которого определяется уровнем продукции данного типа интерферонов. У больных с вирусассоциированными инфекциями обнаружено заметное подавление синтеза интерферонов, играющих важную роль в поддержании гомеостаза на уровне нейро-иммунно-эндокринных взаимодействий [6].

В последние годы с открытием так называемых паттерн-распознающих рецепторов (pattern recognition receptors (PRRs)) было выяснено, как клетки распознают патогены и чужеродные нуклеиновые кислоты, за что в 2011 году Брюс Бойтлер и Жюль Хоффманн (Bruce Beutler and Jules Hoffmann) как первооткрыватели Toll-like рецепторов (TLRs) были удостоены Нобелевской премии [7].

Создание отечественными учеными новой перспективной группы противовирусных препаратов, относящихся к индукторам эндогенных ИФН, органично дополнило начатое ранее использование в клинической практике экзогенных ИФН. Индукторы ИФН (ИИ), обладая теми же

Таблица 1. Индукторы интерферонов, применяемые в медицинской практике [3]

Химическая природа	Коммерческое название
Синтетические соединения	
Низкомолекулярные (ароматические углеводы) флуореноны акриданоны	Амиксин, Циклоферон, неовир
Полимеры (дсРНК) поли(И)поли(Ц) поли(А)поли(У)	Амплиген Полудан
Природные соединения	
Низкомолекулярные полифенолы Высокомолекулярные	Мегасин Кагоцел, саврац
Двуспиральные РНК	Ларифан, ридостин

иммуномодулирующими свойствами, что и собственно ИФН, стимулируют пролиферацию и дифференцировку клеток костного мозга, используя механизмы врожденного и адаптивного иммунитета. Известно, что одним из свойств ИИ является формирование в организме длительной антивирусной резистентности. Сформировавшаяся на длительный период резистентность не может быть объяснена только действием эндогенных ИФН, синтезированных в ответ на введение индуктора, т.к. ИФН выводятся из организма гораздо раньше. По-видимому, она является следствием непосредственного влияния ИИ на клеточный и гуморальный иммунитет, что требует дальнейшего изучения [7].

Все наиболее известные индукторы интерферонов (за исключением Амплигена) разработаны отечественными учеными (табл. 1).

Ароматические углеводороды обладают разнообразной химической структурой, разными физико-химическими свойствами и, соответственно, разными биологическими эффектами. К синтетическим ароматическим соединениям относятся флуорены, пирамидоны, акридоны, соли малеинового ангидрида, хинолины и др. Кроме того, к ароматическим соединениям, активно индуцирующим ИФН, относятся полифенолы растительного происхождения. Двуспиральные индукторы ИФН способны стимулировать

синтез ИФН у широкого круга клеточных популяций (клетки мононуклеарно-фагоцитарной системы, гранулоциты, нейтрофилы, клетки эндотелия, фибробласты). К недостаткам двуспиральных индукторов относится невозможность преодолеть гемато-энцефалический барьер, невозможность индуцировать ИФН при приеме внутрь и быстрая инактивация этих препаратов ферментами желудочно-кишечного тракта [3]. Флуореноны обладают высокой интерферониндуцирующей активностью в ответ на их введение, причем их синтез Т-клетками осуществляется без посредства макрофагов. К недостаткам следует отнести высокую токсичность многих препаратов, а также образование устойчивых молекулярных комплексов с ДНК, что представляет опасность при их длительном применении [3]. Полифенолы способны активно ингибировать репликацию вирусов, реагируя с аминокислотными группами пуриновых и пиримидиновых соединений нуклеиновых кислот вирусов. Среди этого класса индукторов интерферонов особо выделяется группа производных госсипола со слабой токсичностью и высокой интерферониндуцирующей способностью. Представители данной группы стимулируют функциональную активность многих клеточных популяций, индуцируют синтез смеси α/β -ИФН в разных пропорциях. Достоинствами данной группы является низкая токсичность,

широкий спектр биологической активности, иммуномодулирующих эффектов, хорошая растворимость в биологических жидкостях и способность легко выводиться из организма [7]. В процессе исследований в области ИИ были сделаны важные выводы об их преимуществе перед экзогенными ИФН [3]:

- При использовании ИИ синтезируются собственные ИФН, которые, в отличие от рекомбинантных интерферонов, не обладают антигенностью;
- Участвуя в иммунных реакциях организма, ИФН стимулируют неспецифическую цитотоксичность иммуноцитов, и кроме того, вызывают экспрессию молекул НЛА в тех популяциях клеток, которые обычно не экспрессируют антигены. В свою очередь это может стать причиной усугубления аутоиммунного ответа организма. При использовании ИИ такой опасности нет, поскольку синтез ИФН сбалансирован;
- Однократное введение ИИ обеспечивает относительно длительную циркуляцию ИФН на терапевтическом уровне, тогда как для достижения подобных концентраций при применении экзогенных ИФН требуется многократное введение значительных доз препаратов;
- Некоторые ИИ обладают уникальной способностью «включать» синтез ИФН в определенных популяциях клеток и органов (это преимущество перед препаратами ИФН);
- ИИ обладают теми же эффектами, что и ИФН, хорошо сочетаются с другими противовирусными препаратами. При таком комбинированном применении наблюдается либо ад-

дитивный, либо синергидный эффект.

Наиболее часто интерфероны и их индукторы применяют у детей с частыми респираторными заболеваниями, поскольку именно у данного контингента наиболее часто выявляется вторичная дисфункция иммунитета.

Часто болеющий ребенок – это ребенок с повторной или рецидивирующей респираторной вирусной, бактериальной или смешанной инфекционной патологией ЛОР-органов (аденоидит, тонзиллит, отит), верхних (ларингит) или нижних (трахеит, бронхит, пневмония) дыхательных путей, развивающейся на фоне сниженного иммунитета или неадекватного лечения острого респираторного заболевания, с повышенным риском развития местных гнойных, системных воспалительных и функциональных легочных (круп, бронхообструкция) и сердечно-сосудистых осложнений [8].

В структуре острых респираторных заболеваний на сегодняшний день преобладают острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), герпесвирусные и внутриклеточные инфекции. Следует подчеркнуть особую ответственность со стороны врача при лечении детей, поскольку именно им часто назначаются иммуномодулирующие препараты. Сложность при лечении ЧБД заключается в том, что нередко за медицинской помощью обращаются дети, которые уже неоднократно получали какое-либо лечение различными препаратами, в том числе – ИФН, иммуномодуляторами и ИИ.

В этой связи нами было проведено исследование, целью которого было изучение гуморального иммунитета, интерферонового статуса у часто и эпизодически болеющих детей (ЭБД), для выбора препарата из группы ИИ (с учетом чувствительности).

Материалы и методы исследования

Материалом работы являются результаты открытого проспективного исследования, проведенного в период с 2009 по 2012 годы в педиатрическом отделении №1 филиала №2 поликлиники ОАО «Газпром» г. Москвы (главный врач д.м.н., проф. Лебедев Н.Н.; заведующая филиалом №2 Караштина О.В.). В исследование вошло 143 ребенка в возрасте от 1 года до 17 лет.

Критерии включения в исследование: возраст от 1 года до 17 лет; постоянное проживание в г. Москве с рождения; дети с повторными эпизодами острой респираторной инфекции за год по критериям, разработанным В.Ю. Альбицким и А.А. Барановым (от 1 года до 3 лет – 6 и более, от 4 до 5 лет – 5 и более и старше 5 лет – 4 и более; по инфекционному индексу у детей старше 3 лет, равному 1,5–3,5); отсутствие тяжелой сопутствующей патологии (врожденные пороки развития, онкологические заболевания, сахарный диабет); информированное согласие законных представителей пациента для включения ребенка в исследование. Критериями исключения являлись: дети первого года жизни; непостоянное проживание в г. Москве; наличие тяжелой сопутствующей патологии; отсутствие согласия законных представителей ребенка для включения его в исследование.

Были сформированы 2 группы пациентов: группа 1 ($n = 120$) – дети с частыми повторными острыми респираторными заболеваниями в течение года (ЧБД); группа 2 ($n = 23$) – группа контроля, представленная детьми с эпизодическими острыми респираторными заболеваниями (ЭБД). Все дети были с основным клиническим диагнозом: острое респираторное вирусное заболевание.

Для оценки гуморального иммунитета были исследованы ти-

Таблица 2. Степень недостаточности α - и γ -ИФН-продуцирующей способности лейкоцитов крови у детей (0–14 лет), Ед/мл

Референсные значения		I степень	II степень	III степень	IV степень
α	320–640	160	40–80	20	< 20
γ	64–128	16–32	8–16	4	< 4

Таблица 3. Показатели гуморального иммунитета у детей групп 1 и 2

Показатель	Число детей, n (%)			Уровень, мг/мл, Me (25%; 75%)			
	группа 1	группа 2	p1	группа 1	группа 2	p2	
IgA	норма	85 (70,8)	23 (100)	0,007	113 (86; 184,1)	112 (80; 158,5)	0,442
	снижен	34 (28,3)	0	0,008	44,7 (35; 59,4)	–	–
	повышен	1 (0,83)	0	0,354	315	–	–
IgM	норма	115 (94,9)	23 (100)	0,706	114,1 (90; 163,8)	92 (56; 112,3)	0,003
	снижен	1 (0,83)	0	0,354	31	–	–
	повышен	4 (3,33)	0	0,843	241 (237; 280,1)	–	–
IgG	норма	109 (90,8)	23 (100)	0,278	1 002 (902,2; 1 106)	808 (615; 1 001)	0,0006
	снижен	11 (9,2)	0	0,278	620 (526; 669)	–	–
	повышен	0	0	1	–	–	–

1 – χ^2 с поправкой Йетса, 2 – критерий Манна-Уитни

Таблица 4. Значения показателей альфа- и гамма-ИФН у детей групп 1 и 2

Степень недостаточности	Число детей, n (%)			Уровень, ед/мл, Me (25%; 75%)			
	группа 1	группа 2	p1	группа 1	группа 2	p2	
альфа-ИФН	норма	29 (24,2)	15 (65,2)	0,0003	320 (320; 320)	480 (320; 480)	0,034
	I	53 (44,2)	5 (21,8)	0,076	160 (160; 240)	240 (160; 240)	0,536
	II	38 (31,6)	3 (13)	0,119	120 (120; 120)	120 (120; 120)	0,93
гамма-ИФН	I	2 (1,7)	5 (21,7)	0,0004	24 (24; 24)	32 (24; 32)	0,18
	II	101 (84,2)	17 (73,9)	0,375	12 (8; 12)	12 (12; 6)	0,054
	III	17 (14,2)	1 (4,2)	0,338	6 (6; 8)	8	1

1 – χ^2 с поправкой Йетса, 2 – критерий Манна-Уитни

тры иммуноглобулинов IgA, IgM и IgG с помощью иммунологического анализатора COBAS c-501 (Япония), калибратора и реактивов Roche (Швейцария). Для оценки ИФН статуса проводили количественный анализ циркулирующих интерферонов (ИФН) альфа (α) и гамма (γ) в сыворотке крови пациентов, а также спонтанную и индуцированную продукцию данных цитокинов лейкоцитами периферической крови *in vitro* методом ИФА. Оценка результатов проводилась по степеням недостаточности α - и γ -ИФН (Burtis C.A. et al., 2006) (табл. 2) [9].

Принимая во внимание всю сложность и ответственность лечения ЧБД, становится очевидным – необходим индивидуальный подход к лечению данного контингента детей. На сегодняшний день существует методика определения индивидуальной чувствительности к лекарственному препарату. Данный метод начал применяться в клинической практике сравнительно недавно, в 2010 году.

Метод С.С. Григорян и Р.А. Арутюнян «Способ определения индивидуальной чувствительности лейкоцитов крови людей к лекарственному препарату» имеет патент на изобретение. Способ обеспечивает индивидуальный подбор адекватных лекарственных средств и соответственно повышение их клинической эффективности, а также оценивает предупреждение развития возможных лекарственных интерферено-иммунодефицитов [10].

Интерфероновый статус: Сывороточные интерфероны: 8 Ед/мл
Спонтанные интерфероны: 2 Ед/мл

Индуцированный ИФН- α (дети от 1 года до 14 лет) – 320–640 Ед/мл

Индуцированный ИФН- γ (дети от 1 года до 12 лет) – 64–128 Ед/мл

Пациента считают чувствительным к исследуемым препаратам, если клетки его крови отвечают увеличением фитоген-индуцируемой продукции ИФН- γ после воздействия исследуемого препарата.

Статистическую обработку полученных данных проводили с

помощью программы Statistica 8 (StatSoft, США). С помощью критерия Шапиро-Уилка было установлено, что исследуемые признаки не подчиняются закону нормального распределения ($p < 0,001$). Поэтому для описания количественных признаков использовали медиану (Me), верхний и нижний квартили (25%; 75%), а для анализа – методы непараметрической статистики. Достоверность гипотезы об отсутствии различий (0-гипотезы) в связанных группах проверяли с помощью критерия Уилкоксона, а в независимых группах – с помощью критерия Манна-Уитни. Для описания качественных порядковых и номинальных признаков вычисляли абсолютные и относительные частоты. Для проверки 0-гипотезы об отсутствии различий между относительными частотами одной группы использовали двусторонний критерий статистической значимости, а в двух связанных группах – критерий Мак-Немара. Достоверность гипотезы об отсутствии различий качественных признаков в группе 1 и 2 проверяли

с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность, т.к. предварительный анализ показал неустойчивость критерия χ^2 . Различия значений считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Оценка влияния исследуемых факторов на риск развития частых ОРВИ у детей осуществлялась методом логистической регрессии.

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования гуморального иммунитета и интерферонов статуса представлены в таблице 3. Уровень IgA был в пределах нормы у всех ЭБД и у большинства – 85 (70,8%) – ЧБД ($p = 0,007$). При этом его значения в группах существенно не различались ($p = 0,442$). Снижение уровня IgA выявлено у 34 (28,3%) ЧБД, и только у 1 (0,83%) ребенка группы ЧБД уровень IgA был повышен.

Уровень IgM был в пределах нормы также у всех ЭБД и у большинства – 94,9% – ЧБД. Причем его значения, хотя и находились в пределах нормы, но были существенно ниже в группе ЭБД, чем в группе ЧБД, вероятно из-за меньшего количества инфицированных детей.

Уровень IgG хотя был в пределах нормы у 100% ЭБД и у 90,8% ЧБД ($p = 0,278$), однако был существенно ниже у ЭБД.

Таким образом, у большинства ЧБД и у всех ЭБД показатели гуморального иммунитета не были изменены. Однако у 41 (34,2%) ЧБД были выявлены изменения уровней иммуноглобулинов. При этом у 32 (26,7%) ЧБД были выявлены изолированные изменения уровней иммуноглобулинов классов А, М и G, а у 9 (7,5%) ЧБД – одновременное изменение уровней двух или трех классов иммуноглобулинов.

В таблице 4 и 5 представлены показатели значений альфа-ИФН и гамма-ИФН.

Уровень альфа-ИФН был в пределах нормы у 65,2% детей группы контроля и значительно ниже – у 24,2% детей группы ЧБД ($p < 0,001$).

Недостаточность альфа-ИФН 1 степени (α_1) была выявлена у

Таблица 5. Варианты недостаточности интерферонов статуса в группах 1 и 2

Варианты недостаточности интерферонов статуса	Число детей, n (%)		p1
	группа 1	группа 2	
Изолированная недостаточность ИФН:			
γ_1	1 (0,83)	5 (21,7)	<0,001
γ_2	27 (22,5)	10 (43,5)	0,065
γ_3	1 (0,83)	0	0,354
Сочетанная недостаточность ИФН:			
$\alpha_1 + \gamma_1$	1 (0,83)	0	0,354
$\alpha_1 + \gamma_2$	46 (38,3)	5 (21,7)	0,199
$\alpha_1 + \gamma_3$	6 (5)	0	0,597
$\alpha_2 + \gamma_2$	28 (23,3)	2 (8,7)	0,194
$\alpha_2 + \gamma_3$	10 (8,3)	1 (4,4)	0,818
Всего	120 (100)	23 (100)	0,843

1-2 с поправкой Йетса

44,2% ЧБД и у 21,8% ЭБД ($p = 0,076$). Недостаточность альфа-ИФН 2 степени (α_2) выявлена у 31,6% ЧБД и у 13% ЭБД ($p = 0,119$).

Нормальных показателей гамма-ИФН не было выявлено ни у одного ребенка как в группе ЧБД, так и ЭБД. При этом недостаточность гамма-ИФН 1 степени (γ_1) была выявлена у 21,7% ЭБД и только у 1,7% ЧБД ($p < 0,001$), в то же время у большинства ЧБД – 84,2% и ЭБД – 73,9% преобладала недостаточность гамма-ИФН 2 степени (γ_2). Недостаточность гамма-ИФН 3 степени (γ_3) была выявлена у меньшего количества детей обеих групп.

Таким образом, недостаточность системы интерферонов была выявлена у всех ЧБД и ЭБД. У большинства ЧБД – 75,8% – была выявлена сочетанная недостаточность как α -, так и γ -ИФН, в то время как в группе контроля таких детей было существенно меньше – 34,8% ($p < 0,001$).

Таким образом, проведенный анализ показателей гуморального иммунитета и интерферонов статуса выявил, что в группе ЧБД у 65,8% детей имела место недостаточность только системы интерферонов, а у 34,2% детей выявлены нарушения гуморального иммунитета в сочетании с недостаточностью системы интерферонов. У 5% детей

выявлена недостаточность α -ИФН в сочетании с нарушением гуморального иммунитета, а у 35 (29,2%) детей – недостаточность как α -, так и γ -ИФН в сочетании с нарушением гуморального иммунитета. В то же время, у всех 23 (100%) ЭБД выявлена только недостаточность системы интерферонов, а показатели гуморального иммунитета были в пределах нормы.

В связи с выявленными нарушениями иммунного статуса, стала очевидной необходимость их коррекции. Однако у часто болеющих детей, у которых нередко применялись ранее различные иммунные препараты, для более эффективного лечения необходим индивидуальный подход. Выбор препарата должен осуществляться с учетом их индивидуальной чувствительности.

В настоящей работе рассмотрим определение чувствительности к индукторам интерферонов и у 93-х часто болеющих детей (в возрасте от 1 до 15 лет). Результаты исследования представлены в таблице 6.

Интерпретация результатов (по таблице 6):

- По значению полученных показателей ИФН можно судить об иммунореактивности организма;
- Низкая продукция интерферонов является показанием

Таблица 6. Определение чувствительности у ЧБД к индукторам ИФН

	Чувствительность (%), n = 93		
	слабая	выраженная	сильная
Амиксин	53,9	53	11,1
Кагоцел	8	53,6	38,7
Неовир	31,3	61,2	7,5
Ридостин	29,6	63	7,4
Циклоферон	17,8	63,3	18,9

для ИФН-стимулирующей терапии;

- Для эффективного лечения необходим мониторинг показателей ИФН статуса с проведением контрольного исследования через 2,5–3 месяца. О восстановлении ИФН-статуса свидетельствует нормализация его показателей.

Среди синтетических индукторов интерферонов используют высоко- и низкомолекулярные препараты – циклоферон, амиксин, кагоцел, неовир, ридостин. Циклоферон индуцирует синтез ранних ИФН, нарушает репликацию вирусных частиц. Применяется перорально и внутримышечно у детей с 4-х лет. Амиксин индуцирует образование поздних интерферонов, у детей применяется с 7-и лет. Ридостин – препарат природного происхождения, получен из киллерных дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Кагоцел – синтезирован на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и низкомолекулярного полифенола госсипола, выделенного из хлопчатника, также индуцирует образование поздних интерферонов. Согласно инструкции, он может применяться у взрослых и детей с 3-летнего возраста.

При обследовании детей с рекуррентными заболеваниями наибольшая чувствительность (выраженная и сильная) была выявлена к двум препаратам – кагоцелу и циклоферону. У многих препаратов существуют различные ограничения – в основном они касаются возраста: амиксин и ридостин не применяются у детей младше 7 лет, циклоферон – до 4-х лет, неовир у детей не применяется.

Согласно действующей инструкции, Кагоцел вызывает в организме человека выработку поздних интерферонов, являющихся смесью α - и β -интерферонов, которые обладают высокой противовирусной активностью. Кагоцел вызывает продукцию ИФН практически во всех популяциях клеток, принимающих участие в противовирусном ответе организма: Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках. При приеме внутрь Кагоцела титр интерферонов в сыворотке крови достигает максимальных значений через 48 часов, а в кишечнике продукция ИФН отмечается уже через 4 часа. Приоритет изучения данного препарата, а также работы по изучению его эффективности, экспериментальные данные принадлежат отечественным ученым. В НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского изучалась противовирусная активность препарата Кагоцел (2006 г.) в культуре клеток, зараженных высокопатогенным вирусом гриппа А (H5N1), в 2009 г. там же изучалась вирусингибирующая активность препарата вируса гриппа А (H1N1). В обоих случаях доказана высокая эффективность. В 2007–2009 гг. проведены рандомизированные слепые плацебо контролируемые исследования безопасности и эффективности применения препарата Кагоцел для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ в отношении детей старше 6 лет, а затем у детей с 2 до 6 лет. Окончательные результаты исследования были опубликованы в 2011 году [11, 12]. Была доказана высокая противовирусная активность Кагоцела, отсутствие токсичности. На фоне терапии наблюдалось (по сравнению с группой контроля) ку-

пирование катаральных симптомов, более ранняя нормализация температуры, уменьшение интоксикации [11]. Терапевтическая эффективность Кагоцела была подтверждена у детей с обструктивным ларингитом (с осложненным и неосложненным течением), у часто болеющих детей, у детей при вирусных поражениях желудочно-кишечного тракта [12–14].

Заключение

Таким образом, изучение показателей интерферонового статуса и гуморального иммунитета у часто болеющих детей, а также индивидуальной чувствительности лейкоцитов к лекарственному препарату доказало эффективность выбора препаратов из группы индукторов интерферонов для лечения острых респираторных инфекций у данной категории детей. Назначение противовирусного препарата, индуктора интерферонов Кагоцел для лечения и профилактики острых респираторных инфекций поможет на практике сократить не только сроки заболевания, но и предупредить назначение антибиотиков, которые в последние годы неоправданно часто используются у данной группы детей, формируя повышенные сенсбилизации и полипрагмазию. Для лечения гриппа и ОРВИ детям в возрасте от 3 до 6 лет назначают Кагоцел в первые два дня по 1 таблетке 2 раза в день, в последующие два дня – по одной таблетке 1 раз в день. Всего на курс – 6 таблеток. Длительность курса – 4 дня. Детям в возрасте от 6 лет и старше назначают в первые два дня по 1 таблетке 3 раза в день, в последующие два дня – по 1 таблетке 2 раза в день. Всего на курс – 10 таблеток, длительность курса – 4 дня.

Список литературы:

1. Ершов Ф.И., Новохватский А.С. Интерферон и его индукторы. – М., Медицина, 1980. – 173 с. Ershov F.I., Novohvatsky A.S. [Interferon and its inducers]. – М., Medicine, 1980. – 173 p. (In Russ.)
2. Соловьев В.Д., Бектемиров Т.А. Интерфероны в теории и практике медицины. – М., Медицина, 1981. – 400 с. Solovyov V.D., Bektemirov T.A. [Interferon in the theory and practice of medicine]. – М., Medicine, 1981. – 400 p. (In Russ.)
3. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарства). – Москва: «ГЭОТАР-Медиа», 2005. – 368 с. Ershov F.I., Kiselev O.I. [Interferons and their inducers (from molecules to drugs)]. – Moscow, «GEOTAR Media», 2005. – 368 p. (In Russ.)
4. Иммунный ответ при вирусных инфекциях: Руководство для врачей / под редакцией М.Г. Романцова, Ф.И. Ершова. – Санкт-Петербург, 1998. 67 с. [The immune response to viral infections: Guidelines for doctors] / edited M.G. Romantsov, F.I. Ershov. – St. Peterburge, 1998. 67 p. (In Russ.)
5. Плейфайер Ж., Чейн Б.М. Наглядная иммунология, 20е издание переработанное и дополненное. – Москва. «Гэотар-Медиа», 2008. – 120 с. Pleyfeyer G., Cheyne B.M. [Transparent immunology], 20e edition revised and enlarged. – Moscow. «GEOTAR-Media», 2008. – 120 p. (In Russ.)
6. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. – М.: «Медицина», 1996. 238 с. Ershov F.I. [Interferon system in health and disease] – Moscow: «Medicine», 1996. 238 p. (In Russ.)
7. Ершов Ф.И. Интерферон – 2011: сборник научных статей к 80-летию академика РАМН Феликса Ивановича Ершова. – Москва, 2012. – 512 с. Ershov F.I. [Interferon – 2011: collection of scientific articles on the 80th anniversary of academician Felix Ivanovich Yerшов]. – Moscow, 2012. – 512 p. (In Russ.)
8. Савенкова М.С., Савенков М.П., Абрамова Н.А. и др. Опыт лечения пидотимодом часто болеющих детей в условиях поликлиники // Практика педиатра. 2011, октябрь. – С. 53–58. Savenkova M.S., Savenkov M.P., Abramova N.A. et al. [Treatment experience pidotimodom sickly children in outpatient pediatric practice] // The Practice of Pediatrician. 2011, October. P. 53–58. (In Russ.)
9. Burtis C.A., Ashwood E.R., Bruns D.E. / eds. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, 4th ed., St. Louis: Saunders/Elsevier, 2006.
10. Григорян С.С., Арутюнян Р.А. Способ определения индивидуальной чувствительности лейкоцитов крови людей к лекарственному препарату. Патент РФ 2009 г. №2324705. Grigoryan S.S., Arutyunyan R.A. [The method for determining the sensitivity of the individual human blood leukocytes to the drug]. Patent RF 2009 №2324705. (In Russ.)
11. Харламова Ф.С., Кладова О.В., Учайкин В.Ф., Сергеева Э.М. и др. Возможности применения противовирусного препарата Кагоцел для профилактики и лечения гриппа и других острых респираторных инфекций у часто болеющих детей младшего возраста // Эффективная фармакотерапия. Эпидемиология и инфекции. 2012. №1. С. 26–34. Kharlamova F.S., Kladova O.V., Uchaikin V.F., Sergeeva E.M. et al. [Possible applications Kagocel antiviral drug for the prevention and treatment of influenza and other acute respiratory infections in frequently ill infants] // Effective Pharmacotherapy. Epidemiology and Infection. 2012. №1. P. 26–34. (In Russ.)
12. Вартамян Р.В., Сергеева Э.М., Чешик С.Г. Оценка терапевтической эффективности препарата Кагоцел у детей младшего и дошкольного возраста с острыми респираторными вирусными инфекциями // Детские инфекции. 2011. №1. С. 36–41. Vartanian R.V., Sergeeva E.M., Cheshik S.G. [Evaluation of the therapeutic efficacy of the drug Kagocel in infants and preschool children with acute respiratory viral infections] // Baby Infection. 2011. №1. P. 36–41. (In Russ.)
13. Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Кладова О.В., Фомина В.Л. и др. Лечение и профилактика острых респираторных инфекций у часто болеющих детей // Леч. Врач. 2011, №1. С. 13–20. Kharlamova F.S., Uchaikin V.F., Kladova O.V., Fomina V.L. et al. [Treatment and prevention of acute respiratory infections in sickly children] // Lech. Doctor. 2011, №1. P. 13–20. (In Russ.)
14. Елкина Т.Н., Пирожкова Н.И., Грибанова О.А., Лиханова М.Г. Комплексная терапия острых респираторных заболеваний у детей дошкольного возраста на педиатрическом участке // Леч. Врач. 2014. – №2. Elkina T.N., Pyrozhkova N.I., Gribanova O.A., Likhanova M.G. [Combination therapy of acute respiratory infections in children of preschool age in the pediatric area] // Lech. Doctor. 2014. – №2. (In Russ.)

Контактная информация:

Савенкова Марина Сергеевна – д.м.н., профессор кафедры клинической функциональной диагностики РНИМУ; 117049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1, МДГКБ; (499) 236-13-20

Savenkova Marina – Dr Med. Sci., Professor, department clinical functional diagnostics RNRMU; 117049, Moscow, 4th Dobryninsky lane, 1; (499) 236-13-20 УДК 615.37:616

Впервые опубликовано в журнале «ДЕТСКИЕ ИНФЕКЦИИ» 2016 • № 2

Риски формирования неврологической патологии у глубоконедоношенных детей: обзор литературы и клинические случаи

О.А. Милованова¹, Д.Ю. Амирханова², А.К. Миронова³, М.М. Джуккаева¹, О.А. Комиссарова⁴, Г.Г. Авакян⁵

¹Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования;

²Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова;

³Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой;

⁴Российский университет дружбы народов;

⁵Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова;

Введение. Недоношенные дети являются группой риска по формированию поражений центральной нервной системы, в связи с чем повышение выживаемости детей с очень низкой массой тела при рождении и экстремально низкой массой тела при рождении привело к увеличению распространенности неврологического дефицита у глубоконедоношенных детей.

Цель. Обобщение данных литературы и демонстрация редких клинических наблюдений глубоконедоношенных детей, ассоциированных с неблагоприятным неврологическим исходом в результате воздействия различных перинатальных факторов.

Материалы и методы. Для литературного обзора использовались данные полнотекстовых научных исследований из международных научных баз данных (МНБД). У двух обследованных сиблингов мужского пола, рожденных на сроке 27 нед. гестации с весом 980 и 970 г, длиной тела 34 и 33 см, оценкой по шкале Апгар 5/7 и 6/7 баллов соответственно, изучено влияние ante-, intra- и постнатальных факторов риска на неврологический исход заболевания. Проведен анализ анамнестических данных и результатов клинического и лабораторно-инструментального обследования; катамнестическое наблюдение составило 24 скорректированных месяца жизни.

Результаты. В представленных наблюдениях выявлено сочетание различных ante-, intra- и постнатальных факторов риска, приводящих к поражению ЦНС у глубоконедоношенных детей. Полученные результаты свидетельствуют о том, что недоношенность и экстремально низкая масса тела при рождении сами по себе не являются единственными факторами риска формирования неврологических нарушений, однако отягощенный неонатальный период (врожденный сепсис, бронхолегочная дисплазия, ателектаз легкого, неонатальные судороги, верифицированное по данным НСГ/МРТ головного мозга внутрижелудочковое кровоизлияние 2-й степени с двух сторон) способствовал формированию неврологической патологии у второго обследованного сиблинга. Полученные результаты можно считать предварительными, необходимо более масштабное исследование.

Заключение. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что недоношенность, экстремально низкая масса тела при рождении и низкая оценка по шкале Апгар не являются единственными факторами риска формирования неврологических нарушений. Для развития тяжелого перинатального поражения ЦНС, формирования неблагоприятных неврологических исходов и тяжелой задержки моторного и психоречевого развития у глубоконедоношенных детей необходимо сочетание нескольких значимых ante-, intra- и постнатальных факторов риска. Прогноз неврологического исхода у глубоконедоношенного ребенка требует длительного динамического наблюдения и комплексного подхода с использованием клинично-инструментальных методов диагностики. Полученные результаты можно считать предварительными, требующими проведения дополнительных, более масштабных исследований.

Ключевые слова: глубоконедоношенные дети, экстремально низкая масса тела при рождении, очень низкая масса тела при рождении, неврологические исходы, моторное и психоречевое развитие.

Для цитирования: Милованова О.А., Амирханова Д.Ю., Миронова А.К., Джуккаева М.М., Комиссарова О.А., Авакян Г.Г. Риски формирования неврологической патологии у глубоконедоношенных детей: обзор литературы и клинические случаи. Медицинский совет. 2021;(1):20-29. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-20-29.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The risk of forming neurological disease in extremely premature infants: a review of literature and clinical cases

Olga A. Milovanova¹, Dzhenneta Y. Amirkhanova², Alyona K. Mironova³, Maryam M. Dzhukeyeva¹, Olga A. Komissarova⁴, Georgii G. Avakyan⁵

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education;

²Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology;

³Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital of the Department of Healthcare of Moscow;

⁴Peoples' Friendship University of Russia;

⁵Pirogov Russian National Research Medical University;

Introduction. Premature infants are at risk of developing central nervous system malformations; therefore, increased survival rates among infants with very low birth weight and extremely low birth weight have contributed to the rise in prevalence of neurologic deficit in extremely premature infants.

Purpose. To summarize the literature data and demonstrate rare family clinical observations of preterm infants associated with adverse neurological outcomes as a result of exposure to various perinatal factors.

Materials and methods. For the literature review, we used data from full-text scientific research from international scientific databases. The influence of ante-, intra-, and postnatal risk factors on the neurological outcome of the disease was studied in two male sibs born at 27 weeks of gestation with a weight of 980 and 970 grams, a body length of 34 and 33 cm, and an Apgar score of 5/7 and 6/7, respectively. The analysis of anamnestic data and results of clinical and laboratory-instrumental examination was performed; the catamnestic observation was 24 adjusted months of life.

Results. The presented observations revealed a combination of various ante-, intra- and postnatal risk factors that lead to CNS damage in preterm infants. The obtained results indicate that prematurity and extremely low birth weight are not the only risk factors for neurological disorders, but the burdened neonatal period (congenital sepsis, bronchopulmonary dysplasia, lung atelectasis, neonatal convulsions, and 2-degree intraventricular hemorrhage verified by USC/MRI of the brain on both sides) contributed to the formation of neurologic pathology in the second examined sibs. The results obtained can be considered preliminary, and a larger study is needed.

Conclusion. Thus, the obtained results indicate that prematurity, extremely low birth weight and low Apgar score are not the only risk factors for the formation of neurological disorders. A combination of several significant ante-, intra-, and postnatal risk factors is necessary for the development of severe perinatal CNS damage, the formation of adverse neurological outcomes, and severe delay in motor and psycho-speech development in preterm infants. The prognosis of neurological outcome in a preterm baby requires long-term dynamic monitoring and a comprehensive approach using clinical and instrumental diagnostic methods. The results obtained can be considered preliminary, requiring additional more extensive research.

Keywords: *preterm infants, extremely low birth weight, very low birth weight, neurological outcomes, motor and psycho-speech development.*

For citation: Milovanova O.A., Amirkhanova D.Y., Mironova A.K., Dzhukeyeva M.M., Komissarova O.A., Avakyan G.G. The risk of forming neurological disease in extremely premature infants: a review of literature and clinical cases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(1):20–29. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-20-29.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), каждый год рождается около 15 млн недоношенных детей [1]. На долю преждевременных родов на сроке с 22-й по 28-ю нед. гестации приходится 5–7 %, с 29-й по 34-ю нед. – 33–42 %, с 35-й по 37-ю нед. – 50–60 % [2]. Недоношенные дети являются группой риска по формированию поражений центральной нервной системы (ЦНС), в связи с чем повышение выживаемости детей с очень низкой массой тела при рождении (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела при рождении (ЭНМТ) привело к увеличению распространенности неврологического дефицита у глубоко недоношенных детей.

Согласно данным Н.П. Шабалова, недоношенный ребенок – это ре-

бенок, родившийся на сроке менее 37 полных недель гестации. По степени недоношенности в зависимости от срока гестации дети делятся на следующие группы: крайне недоношенный (менее 28 нед.); сильно недоношенный: от 28 до 31 нед. 6 дней; умеренно недоношенный: от 32 до 33 нед. 6 дней; слегка недоношенный: от 34 до 36 нед. 6 дней. Дети из группы крайне недоношенных и сильно недоношенных объединяются в группу глубоко недоношенных детей [3].

Степень тяжести поражения ЦНС у недоношенных детей зависит от влияния различных перинатальных факторов, где наиболее важную роль играет инфекционно-воспалительный фактор [4]. Согласно данным метаанализа, проведенного Н.-Y. Jiang et al. в 2016 г., инфекционные заболевания мате-

ри во время беременности повышают риск развития расстройств аутистического спектра [5]. Из всех инфекционных агентов одним из наиболее значимых является цитомегаловирусная инфекция, которая оказывает негативное влияние на неврологические исходы новорожденных как при пренатальном, так и при постнатальном воздействии [6]. Другой инфекционный агент – стрептококк группы А – также имеет критическое значение при беременности, поскольку может приводить к развитию неврологических и психиатрических заболеваний, в т.ч. синдрома дефицита внимания и гиперактивности, дискинезии различного характера и других нарушений [7, 8].

К настоящему времени недостаточно изучено влияние анте-, интра- и постнатальных факторов на

неврологический исход у глубоко-недоношенных детей; в отечественной и зарубежной медицинской литературе представлены фрагментарные данные, что и определило цель данной работы.

Цель: обобщение данных литературы и демонстрация редких семейных клинических наблюдений глубоконедоношенных детей, ассоциированных с неблагоприятным неврологическим исходом в результате воздействия различных перинатальных факторов.

Материалы и методы

Для литературного обзора использовались данные полнотекстовых научных исследований, полученные из открытых источников. Поиск осуществлялся в Pubmed/Google, Национальной электронной библиотеке (НЭБ) E-Library с использованием ключевых слов «глубоконедоношенные дети», «экстремально низкая масса тела при рождении», «очень низкая масса тела при рождении», «неврологические исходы», «моторное и психоречевое развитие».

У двух обследованных сибсов мужского пола, рожденных на сроке 27 нед. гестации с весом 980 и 970 г, длиной тела 34 и 33 см, оценкой по шкале Апгар 5/7 и 7/7 баллов соответственно, изучено влияние анте-, интра- и постнатальных факторов риска на неврологический исход заболевания. Проведен анализ анамнестических данных; комплексное медико-генетическое, неврологическое и лабораторно-инструментальное обследования; катамнестическое наблюдение составило 24 скорректированных месяца жизни.

Результаты

Неврологические изменения у обследованных глубоко недоношенных детей

К ведущим факторам риска развития патологических состояний у глубоконедоношенных детей со стороны нервной системы, влияющих на отдаленный прогноз заболевания, относится: осложненное течение беременности, оп-

портунистические инфекции матери, врожденная инфекция, тяжелая асфиксия, функционирующий артериальный проток, дыхательные нарушения, совокупность различных ятрогенных факторов. Вне зависимости от типа инфекционного агента наиболее неблагоприятные неврологические исходы наблюдаются при неонатальном (врожденном) сепсисе [9], что нашло подтверждение в описанном нами клиническом наблюдении. Негативное влияние сепсиса особенно ярко выражено у недоношенных детей [10]. Согласно литературным данным, неонатальный сепсис приводит к значимым двигательным и когнитивным нарушениям в различном возрасте, в т.ч. к развитию детского церебрального паралича (ДЦП) [9–11], задержке психоречевого и моторного развития.

Наиболее изученными факторами риска манифестации эпилепсии у недоношенных детей являются отягощенный по эпилепсии семейный анамнез, перенесенные инфекционные поражения ЦНС, травмы головного мозга, перинатальный инсульт, фетальный алкогольный синдром и некоторые генетические факторы [12]. Согласно данным национального регистра Японии, эпилепсия в первые три года жизни развивается у 1,7 % детей, рожденных с очень низкой массой тела (ОНМТ), что, по-видимому, в первую очередь связано с развитием сепсиса, тяжелыми внутрижелудочковыми кровоизлияниями (ВЖК) и кистозной перивентрикулярной лейкомаляцией [13]. Сходные данные были получены и в других исследованиях [14]. При рождении детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) риск возникновения эпилепсии в возрасте до 7 лет жизни возрастает до 8,6 % [15].

Наиболее известные факторы риска развития ДЦП у недоношенных детей включают ранний гестационный возраст и ЭНМТ при рождении, мужской пол ребенка, задержку роста плода (ЗРП), многоплодие, инфекционные осложнения неонатального периода (в первую очередь сепсис), потреб-

ность в хирургическом лечении, в приеме стероидных препаратов после рождения, в высокочастотной вентиляции легких, наличие паренхиматозного кровоизлияния или повреждения белого вещества головного мозга в неонатальном периоде [16]. Согласно данным метаанализа А. Pascal et al., в группе детей, рожденных с ОНМТ при рождении, частота развития ДЦП составляет 6,8 % [17].

Двигательные нарушения, возникающие при недоношенности, могут проявляться в виде различных форм нарушений движений и расстройств координации. В оценке ранних исходов (18–30 мес. скорректированного возраста) наиболее значимым состоянием, приводящим к инвалидизации и социальной дезадаптации, является ДЦП [16].

Недоношенные дети зачастую страдают от нарушений зрения и слуха [16]. В зависимости от выборки пациентов и качества оказания медицинской помощи частота значительных нарушений зрения у глубоконедоношенных детей может достигать 4,6 %, а общее число детей с поражением зрительного анализатора составляет около 25 % [18]. Частота значительных нарушений слуха у глубоконедоношенных детей варьирует от 0,9 до 2,5 %, а суммарная частота нарушений слуха тяжелой и средней степени тяжести может превышать 5 % [16].

Нам представляется интересным остановиться на двух семейных случаях – сибсы мужского пола (дихорияльная диамниотическая двойня).

Клинический случай 1

Пациент М., 2-й сибс из дихорияльной диамниотической двойни, скорректированный возраст 24 мес. жизни.

Жалобы. Со слов родителей, у мальчика отмечается нарушение моторного и психоречевого развития. Анамнез жизни и заболевания. Мальчик от 1-й самостоятельной многоплодной беременности. Течение беременности: 1-й триместр: угроза прерывания в 4–5 нед. ге-

станции (Утрожестан, Но-шпа), 2-й триместр: угроза прерывания в 17–18 нед. гестации (Утрожестан, магнизиальная терапия, Дюфастон), в 23 нед. гестации проведена хирургическая коррекция истмико-цервикальной недостаточности, с 25-й нед. гестации – угроза преждевременных родов. Роды первые, оперативные на сроке 27 нед. гестации путем экстренного кесарева сечения в связи с начавшейся родовой деятельностью. Масса тела при рождении 970 г, длина тела 33 см, окружность головы 22 см, окружность груди 21 см, оценка по шкале Апгар 6/7 баллов. Состояние после рождения тяжелое, с рождения и до 66 сут. жизни находился на респираторной поддержке (искусственная вентиляция легких – ИВЛ). На 3-и сут. диагностирована врожденная пневмония, по данным гемо-культуры выявлен стрептококк группы В. У ребенка в динамике отмечались повторные эпизоды бронхоспазмов, апноэ, повторные ателектазы правого легкого. По тяжести состояния проводилась инотропная терапия кардиотоническими препаратами в возрастных дозах с 3 до 31 сут. жизни. На 20-е сут. жизни отмечалась стойкая гипергликемия (уровень глюкозы 16,2 ммоль/л), на фоне инфузионной терапии инсулином на 22-е сут. жизни – снижение уровня глюкозы до 6,9 ммоль/л. На 48-е сут. жизни по данным полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови обнаружен цитомегаловирус (ЦМВ), что было расценено как приобретенная форма ЦМВ-инфекции, проводилась терапия ганцикловиром. По данным ультразвукового исследования сердца у ребенка диагностирован гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток, самопроизвольное закрытие артериального протока произошло на 29-е сут. жизни. Ребенку проводились повторные трансфузии свежзамороженной плазмы, трансфузии отмытых эритроцитов, трансфузия тромбоконцентрата.

В неонатальном периоде ребенок регулярно осматривался врачом-неврологом, в неврологи-



Рисунок 1. Данные нейровизуализации пациента М. в неонатальном периоде а – нейросонография пациента М., ПКВ 28 нед. (сагиттальное сечение). На представленных изображениях показано ВЖК 2-й степени в сочетании с расширением бокового желудочка; б – МР-томография головного мозга пациента М., ПКВ 36 нед. (фронтальное сечение). Вентрикуломегалия.

ческом статусе в динамике отмечалось выраженное угнетение ЦНС, диффузная мышечная гипотония, гипорефлексия. В возрасте 4 сут. жизни у ребенка отмечались повторяющиеся пароксизмы в виде тонического напряжения конечностей в сочетании с заведением глазных яблок вверх длительностью до 3 мин.

По данным амплитудно-интегрированной ЭЭГ (аЭЭГ) в постконцептуальном возрасте (ПКВ) 27 нед. зарегистрирован прерывистый паттерн с включением икctalной эпилептиформной активности.

По данным НСГ в ПКВ 28 нед. выявлено ВЖК 2-й степени с двух сторон (рис. 1а), по данным МРТ головного мозга в ПКВ 36 нед. верифицированы последствия ВЖК 2-й степени в виде выраженного расширения внутренних ликворных пространств в сочетании с незначительным расширением наружных ликворных пространств (рис. 1б).

Консультация врача-генетика. Заключение: данных за генетическую патологию не выявлено. Карриотип нормальный мужской ХУ.

В связи с развитием повторных судорожных пароксизмов была начата противоэпилептическая терапия бензодиазепином в дозе 0,6 мл/сут. На 9-е сут. жизни, учитывая сохраняющиеся пароксизмы в виде тонического напряжения конечностей в сочетании с заведе-

нием глазных яблок вверх, наличие икctalной эпилептиформной активности по данным аЭЭГ, невозможность перорального введения медикаментозных препаратов и отсутствие зарегистрированной в Российской Федерации парентеральной формы фенобарбитала, в противоэпилептическую терапию добавлена вальпроевая кислота в дозе 15 мг/кг/сут. С 28-х сут. жизни в связи с прогрессирующей тромбоцитопенией и отсутствием клинического эффекта произведена отмена вальпроевой кислоты и бензодиазепина, с учетом начала перорального вскармливания назначен фенобарбитал в дозе 10 мг/кг/сут *per os*, гамма-оксимасляная кислота в дозе 30 мг/кг/ч, с 47-х сут. жизни на фоне терапии барбитуратами клинические и электроэнцефалографические проявления судорожного синдрома были купированы.

При динамическом наблюдении в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей повторных судорог не отмечалось, противоэпилептическая терапия была отменена, в возрасте 104 сут. жизни ребенок в удовлетворительном состоянии выписан домой.

Диагноз при выписке

Врожденный сепсис (стрептококк группы В). Врожденная пневмония. ДВС-синдром. Приобретенная ЦМВ-инфекция. Ателектаз верхней доли правого легкого.

Бронхолегочная дисплазия средней тяжести. Гемодинамически значимый открытый артериальный проток (самостоятельное закрытие). ВЖК 2-й степени с двух сторон. Кровоизлияние в мозжечок. Неонатальные судороги. Анемия недоношенных. Транзиторная гипергликемия недоношенных. Ретинопатия недоношенных 2-й степени. Экстремально низкая масса тела при рождении. Недоношенность 27 нед.

Неврологический статус пациента М., скорректированный возраст 6 мес.

Сознание сохранено. Общезлобной, менингеальной симптоматики нет. Окружность головы (ОГ) 42 см, большой родничок (б/р) 1,5x1,5 см. Черепно-мозговая иннервация (ЧМИ): обоняние ориентировочно не нарушено. Зрение ориентировочно не снижено. Фотореакции живые, симметричные. Страбизм непостоянный, расходящийся с двух сторон. Движения глазных яблок в полном объеме. Лицевая мускулатура симметричная. Слух ориентировочно сохранен. Нистагма нет. Бульбарных нарушений нет. Положение головы, плеч по средней линии. Объем активных и пассивных движений не снижен. Мышечный тонус – выраженная диффузная симметричная гипотония во всех группах мышц, при смене положения тела в пространстве появляются дистоничные установки верхних конечностей. Сухожильно-периостальные рефлексы высокие со всех конечностей, симметричные, рефлексогенные зоны расширены с нижних конечностей. Безусловно-рефлекторная деятельность сформирована в соответствии со скорректированным возрастом. Моторные навыки – голову удерживает, переворачивается со спины на живот в обе стороны. Высшие корковые функции: активное гуление, элементы лепета, улыбается, смеется, реагирует на родителей, прислушивается к речи, интересуется игрушками, тянется к предметам, пытается захватывать игрушки обеими руками, рассматривает картинки.

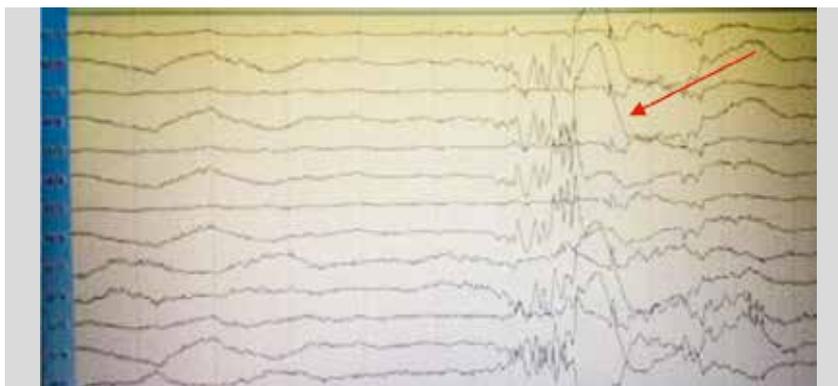


Рисунок 2. ЭЭГ пациента М., СВ 6 мес.

На осмотр реагирует негативным плачем, увеличением объема движений.

Оценка моторного и психопроречевого развития по шкале ментального развития Гриффитс – актуальный возраст развития 2 мес.

Результаты обследования

ЭЭГ – на фоне угнетения биоэлектрической активности (БЭА) головного мозга, несформированности основных корковых ритмов регистрируется эпилептиформная активность в виде комплексов «острая – медленная волна, полипик – медленная волна в правой височной области»; индекс представленности менее 5%; иктальная эпилептическая активность не зарегистрирована (рис. 2).

Консультация окулиста – сходящееся двустороннее косоглазие, частичная атрофия зрительных нервов обоих глаз.

Диагноз «Последствия перинатального поражения ЦНС смешанного генеза, синдром мышечной дистонии, синдром двигательных нарушений. Задержка моторного и психопроречевого развития средней степени тяжести. Неонатальные судороги в анамнезе. Сходящееся двустороннее косоглазие. Частичная атрофия зрительных нервов обоих глаз. Недоношенность 27 нед. ЭНМТ при рождении».

Дополнительно из анамнеза известно, что в возрасте 11,5–12 скорректированных месяцев жизни родители ребенка стали отмечать появление эпизодов в виде заведения глазных яблок вверх и в стороны с кратковременной остановкой

двигательной активности до пяти приступов в день, через несколько дней после начала присоединились симметричные клонические подергивания конечностей.

Неврологический статус пациента М., скорректированный возраст 12 мес.

Во время осмотра выявлены единичные кратковременные пароксизмы в виде заведения глазных яблок вверх и вправо длительностью до 2 с. Сознание сохранено. Общезлобной и менингеальной симптоматики нет. ОГ 44,5 см, б/р 1,0x1,0 см. ЧМИ: обоняние ориентировочно не нарушено. Зрение ориентировочно не снижено. Фотореакции живые, симметричные. Страбизм непостоянный, расходящийся с двух сторон. Движения глазных яблок в полном объеме. Лицевая мускулатура симметричная. Слух ориентировочно сохранен. Нистагма нет. Бульбарных нарушений нет. Положение головы, плеч по средней линии. Объем активных и пассивных движений не снижен. Мышечный тонус – диффузная симметричная гипотония во всех группах мышц, при смене положения тела в пространстве отмечается нарастание мышечного тонуса в дистальных отделах нижних конечностей, формирование дистоничных установок верхних конечностей. Сухожильно-периостальные рефлексы высокие со всех конечностей, симметричные, рефлексогенные зоны расширены. Спонтанный рефлекс Бабинского с двух сторон. Моторные навыки –

голову держит, переворачивается со спины на живот и с живота на спину в обе стороны, не сидит, не ползает, не стоит у опоры. Высшие корковые функции: лепет эмоционально окрашенный, улыбается, смеется, реагирует на родителей, прислушивается к речи, частично понимает интонационно окрашенную речь, на имя не откликается, инструкции не выполняет, интересуется игрушками, тянется и захватывает предметы, перекладывает игрушки из руки в руку, пинцетный захват и указательный жест не сформированы, во время кормления не удерживает бутылочку, не пользуется ложкой и чашкой. На осмотр реагирует негативным плачем.

Оценка моторного и психоречевого развития по шкале ментального развития Гриффитс – актуальный возраст развития 5 мес.

Результаты обследования

ЭЭГ-мониторинг сна в течение 2 ч – выявлена мультирегиональная эпилептиформная активность в виде высокоамплитудных комплексов «острая – медленная волна, пик-, полипик-волна в обоих полушариях, с амплитудным и индексным преобладанием в центрально-теменно-височных отведениях с двух сторон» (рис. 3).

Консультация врача-эпилептолога

Диагноз «Структурная эпилепсия с фокальными моторными приступами».

Назначена противоэпилептическая терапия вальпроевой кислотой в дозе 40–50 мг/кг/сут, добавлен в терапию леветирацетам в дозе 30 мг/кг/сут, что привело к купированию эпилептических приступов. Через 3 нед. от начала терапии леветирацетамом у ребенка возобновились судорожные приступы в виде заведения глазных яблок вверх в сочетании с клоническими подергиваниями конечностей длительно до 1 мин с частотой до 10 раз в сутки. Доза вальпроевой кислоты была увеличена до 50 мг/кг/сут. На фоне проводимой противоэпилептической терапии в течение 3 нед. клинические проявления судорожных пароксизмов сохранялись, по

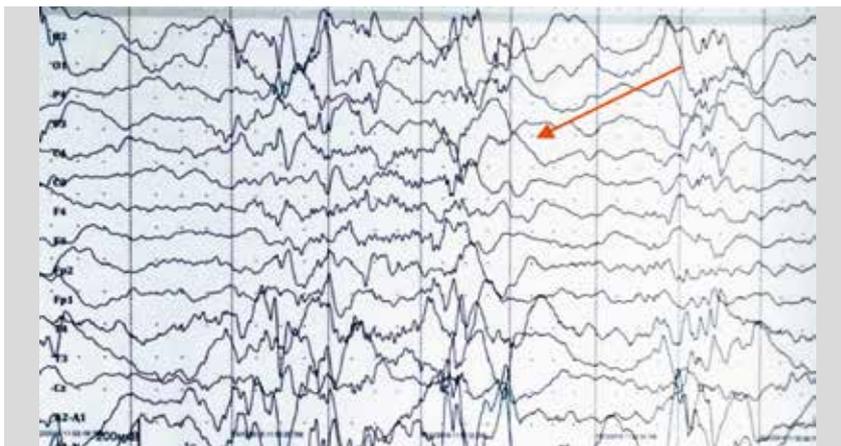


Рисунок 3. ЭЭГ-мониторинг пациента М., СВ 12 мес.

данным ЭЭГ-мониторинга не отмечалось положительной динамики, в связи с чем было принято решение о замене леветирацетама на барбитураты с начальной дозы 5 мг/кг/сут до терапевтической дозы 8–10 мг/кг/сут с положительной динамикой.

МРТ головного мозга, скорректированный возраст 12 мес.

Диффузная корково-подкорковая субатрофия больших полушарий, вторичная вентрикуломегалия при сохранной ликвородинамике, атрофическая редукция объема зрительных бугров, остаточная постгипоксическая лейкопатия перивентрикулярных зон.

Консультация окулиста – сходящееся двустороннее косоглазие, частичная атрофия зрительных нервов обоих глаз.

Диагноз «Последствия перинатального поражения ЦНС смешанного генеза, синдром мышечной дистонии, синдром двигательных нарушений. Тяжелая задержка моторного и психопредречевого развития. Структурная эпилепсия с фокальными моторными приступами. Угроза формирования ДЦП. Сходящееся двустороннее косоглазие. Частичная атрофия зрительных нервов обоих глаз. Недоношенность 27 нед. ЭНМТ при рождении».

Неврологический статус пациента М., скорректированный возраст 24 мес.

Сохраняются выявленные ранее нарушения двигательного-рефлекторной сферы и высших корковых

функций; дополнительно отмечалось появление кратковременной опоры на передний край стопы при вертикализации, появление слогового лепета.

Оценка моторного и психоречевого развития по шкале ментального развития Гриффитс – актуальный возраст развития 8 мес.

Результаты обследования

ЭЭГ – задержка формирования возрастных ритмов, типичная эпилептиформная активность не зарегистрирована.

МРТ головного мозга – диффузная корково-подкорковая субатрофия больших полушарий, вентрикуломегалия (рис. 4).

Консультация логопеда-дефектолога – нарушение мышечного тонуса органов речевого аппарата по типу гипотонии, системное тяжелое недоразвитие речи.

Консультация окулиста – частичная атрофия зрительных нервов обоих глаз.

Общее заключение

Таким образом, на основании данных анамнеза, динамического неврологического наблюдения, результатов обследования ребенку в возрасте 24 скорректированных месяцев жизни был выставлен диагноз «Детский церебральный паралич, атонически-астатическая форма. Структурная эпилепсия, стадия клинко-медикаментозной ремиссии. Задержка моторного и психоречевого развития тяжелой степени. Сходящееся двустороннее косоглазие. Частичная атрофия зрительных

нервов обоих глаз. Недоношенность 27 нед. ЭНМТ при рождении».

Клинический случай 2

Пациент Д., 1-й сиблинг из дихориальной диамниотической двойни, скорректированный возраст 24 мес. жизни.

Жалобы. Со слов родителей, беспокойный сон, негативно реагирует на осмотр врачей.

Анамнез жизни и заболевания. Мальчик от 1-й самостоятельной многоплодной беременности. Течение беременности: 1-й триместр: угроза прерывания в 4–5 нед. гестации (Утрожестан, Но-шпа), 2-й триместр: угроза прерывания в 17–18 нед. гестации (Утрожестан, магнизиальная терапия, Дюфастон), в 23 нед. гестации проведена хирургическая коррекция истмико-цервикальной недостаточности, с 25-й нед. гестации угроза преждевременных родов. Роды первые, оперативные на сроке 27 нед. гестации путем экстренного кесарева сечения в связи с начавшейся родовой деятельностью. Масса тела при рождении 980 г, длина тела 34 см, окружность головы 23 см, окружность груди 21 см, оценка по шкале Апгар 5/7 баллов.

Состояние после рождения тяжелое, до 21 сут. жизни находился на респираторной поддержке (неинвазивная ИВЛ Biphasic, CPAP). На 3-и сут. жизни, учитывая клинические и лабораторно-инструментальные данные, выставлен диагноз «Врожденная пневмония», начата антибактериальная терапия. В кардиотонической поддержке не нуждался. На 52-е сут. жизни был обследован на ЦМВ-инфекцию в связи с выявлением генома ЦМВ у второго ребенка из двойни; выявлен геном в анализе мочи ребенка, выставлен диагноз «Приобретенная форма ЦМВ-инфекции», специфическая терапия не проводилась.

За время нахождения в неонатальном стационаре ребенок неоднократно осматривался врачом-неврологом. В динамике неврологический статус соответствовал гестационному возрасту.

По данным аЭЭГ в возрасте 4 сут. жизни зарегистрирован прерывистый

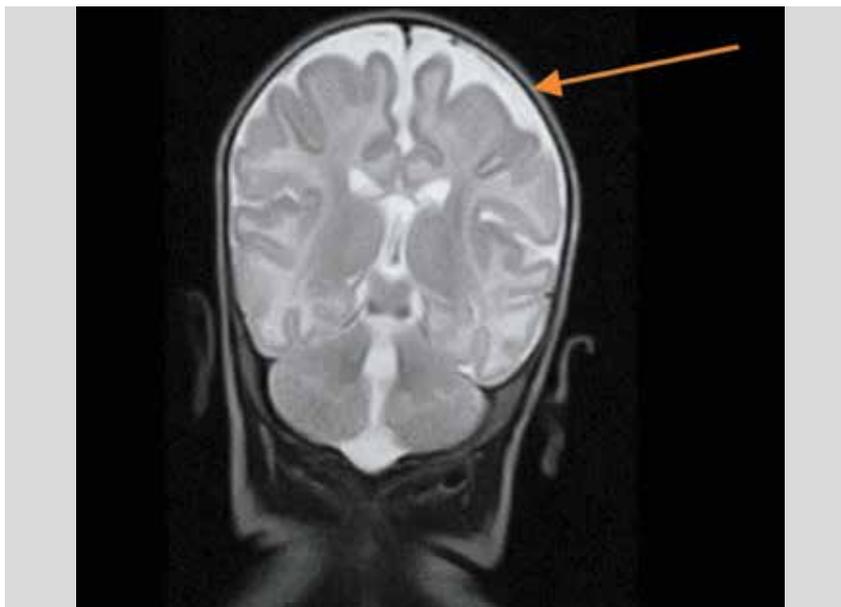


Рисунок 4. МР-томография головного мозга пациента М., СВ 24 мес. (фронтальное сечение)

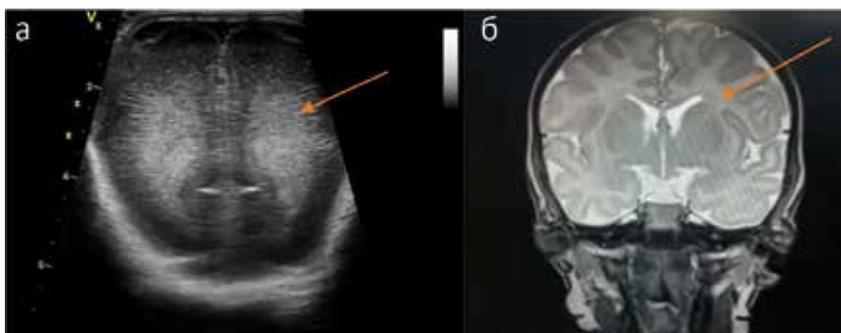


Рисунок 5. Данные нейровизуализации пациента Д. в неонатальном периоде. а – НСГ пациента Д., ПКВ 28 нед. (аксиальное сечение); б – МР-томография головного мозга пациента Д., ПКВ 36 нед. (аксиальное сечение).

паттерн с нормальным вольтажем, без эпилептиформной активности.

По данным НСГ в ПКВ 28 нед. выявлено выраженное повышение эхогенности перивентрикулярных зон с двух сторон (признаки структурной незрелости) (рис. 5а).

По результатам МРТ головного мозга в ПКВ 36 нед. – признаки структурной незрелости; очаговых изменений вещества мозга не выявлено (рис. 5б).

Консультация врача-генетика

Данных за генетическую патологию не выявлено.

Кариотип нормальный мужской ХУ.

На 62-е сут. жизни ребенок выписан домой в удовлетворительном состоянии. Диагноз при выписке «Врожденная пневмония. Анемия

недоношенных. Гипербилирубинемия недоношенных. Приобретенная ЦМВ-инфекция, бессимптомное течение. Экстремально низкая масса тела при рождении. Недоношенность 27 нед.».

Неврологический статус пациента Д., скорректированный возраст 6 мес.

Сознание сохранено. Общемозговой, менингеальной симптоматики нет. ОГ 44,5 см, б/р 1,5x1,5 см. ЧМИ: без очаговой симптоматики. Объем активных и пассивных движений не снижен. Мышечный тонус физиологический, симметричный. Сухожильно-периостальные рефлексы живые, симметричные. Безусловно-рефлекторная деятельность сформирована в соответствии со скорректирован-

ным возрастом. Моторные навыки – голову держит, переворачивается, сидит. Высшие корковые функции: активный лепет, улыбается, смеется, дифференцирует своих и чужих, откликается на имя, реагирует на отражение в зеркале, прислушивается к речи, интересуется игрушками, захватывает и манипулирует предметами, выделяет любимую игрушку, слушает музыку. На осмотр реагирует увеличением двигательной активности, смехом, лепетом.

Оценка моторного и психоречевого развития по шкале ментального развития Гриффитс – актуальный возраст развития 6 мес.

Результаты обследования

ЭЭГ – БЭА головного мозга соответствует возрастной норме, типичная эпилептиформная активность не зарегистрирована (рис. 6).

Диагноз. На момент осмотра в неврологическом статусе общемозговой, менингеальной, очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Моторное и психоречевое развитие соответствует скорректированному возрасту. Недоношенность 27 нед. ЭНМТ при рождении.

В возрасте 12, 24 скорректированных месяцев жизни в неврологическом статусе не выявлено общемозговой, менингеальной, очаговой симптоматики, показатели моторного и психоречевого развития соответствовали скорректированному возрасту. По данным инструментального обследования (МРТ головного мозга, ЭЭГ) патологические изменения отсутствовали.

Общее заключение

Таким образом, на основании данных анамнеза, динамического неврологического наблюдения, результатов обследования было установлено, что неврологический статус, моторное и психоречевое развитие пациента соответствовало возрастной норме на всех этапах наблюдения в возрасте 6, 12 и 24 скорректированных месяцев жизни.

Обсуждение

Развитие современных перинатальных технологий привело к по-

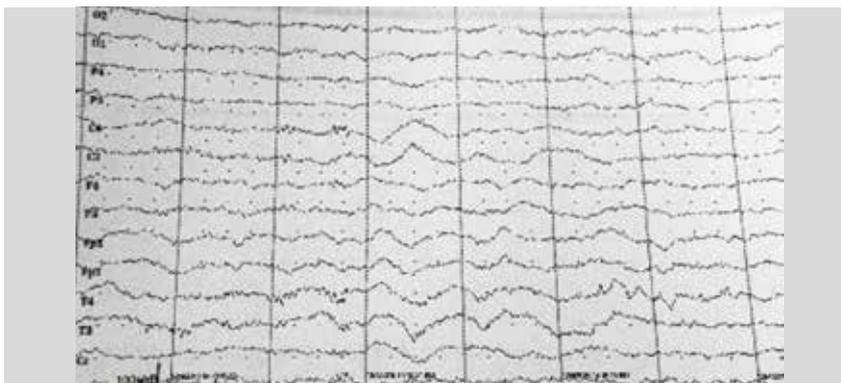


Рисунок 6. ЭЭГ пациента Д., СВ 6 мес.

вышению показателей выживаемости глубоконедоношенных детей. Однако у выживших детей часто диагностируются различные неврологические нарушения. Патогенез повреждения головного мозга недоношенного ребенка в перинатальном периоде является сложным и мультифакторным. Как известно, головной мозг глубоконедоношенного ребенка имеет ряд анатомофизиологических особенностей: терминальный тип кровоснабжения, отсутствие ауторегуляции мозгового кровотока, низкую скорость кровотока в белом веществе, которые при наличии повреждающего фактора способствуют формированию структурного церебрального дефекта [19]. К ведущим факторам риска развития патологических состояний у глубоконедоношенных детей со стороны нервной системы, влияющих на отдаленный прогноз заболевания, относятся: осложненное течение беременности, оппортунистические инфекции матери, врожденная инфекция, тяжелая асфиксия, функционирующий артериальный проток, дыхательные нарушения, совокупность ятрогенных факторов (переливание препаратов группы крови, болезненные терапевтические манипуляции, длительность и инвазивность искусственной вентиляции легких и др.) [20].

Одной из ключевых особенностей функционирования иммунной системы у глубоконедоношенных детей является доминирование провоспалительных процессов над противовоспалительными, что приводит к генерализации инфекционного процесса и дальнейшему формиро-

ванию системной воспалительной реакции, которая в конечном итоге способствует поражению головного мозга и дополнительно других систем организма [21, 22]. В последние годы в формировании перинатального поражения ЦНС большое внимание уделяется инфекционному процессу в неонатальном периоде, что нашло подтверждение в нашем исследовании. У второго сибса, по данным анализа гемокультуры, подтверждено течение врожденного сепсиса, вызванного стрептококком группы В, по данным ПЦР подтверждено наличие приобретенной ЦМВ-инфекции.

Действие повреждающих факторов на незрелый мозг определяет разнообразие сочетаний двигательных и сенсорных расстройств с различными сроками манифестации, корректная оценка которых возможна только в процессе динамического наблюдения и комплексного клинико-инструментального обследования ребенка [23]. Данные совпадают с полученными в нашем исследовании результатами: у второго сибса из дихориальной диамниотической двойни сформировались двигательные нарушения в виде атонически-астатической формы ДЦП.

По данным S. Walsh, недоношенность является одним из факторов риска развития структурной эпилепсии, однако это утверждение все еще остается недостаточно изученным и требует проведения дальнейших клинических исследований [24]. В настоящее время не разработан клинический алгоритм, позволяющий с высокой точностью предположить

развитие эпилепсии у глубоко недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ в детском или более позднем возрасте [25].

В представленных нами двух клинических наблюдениях отмечался отягощенный акушерский анамнез, неблагополучный ante-, intra- и постнатальный периоды: многоплодная беременность, угроза прерывания в течение всей беременности, хирургическая коррекция истмико-цервикальной недостаточности в 3-м триместре, экстренное кесарево сечение на сроке 27 нед. гестации, экстремально низкая масса тела при рождении и среднетяжелая асфиксия при рождении у обоих сибсов. Состояние после рождения оценивалось как тяжелое в обоих клинических наблюдениях. Однако в дальнейшем выявлены принципиальные различия в течении неонатального периода у обследованных пациентов.

В первом клиническом наблюдении у второго сибса из дихориальной диамниотической двойни в неонатальном периоде диагностирован врожденный сепсис, вызванный стрептококком группы В, врожденная пневмония, которые характеризовались волнообразным течением. Приобретенная ЦМВ-инфекция обусловила проведение длительной этиотропной терапии ганцикловиром. Диагностированные повторные ателектазы легкого и бронхолегочная дисплазия увеличили длитель-

ность ИВЛ. ВЖК 2-й степени с двух сторон и кровоизлияние в мозжечок, диагностированные по данным НСГ и МРТ головного мозга, привели к формированию диффузной корково-подкорковой атрофии и обусловили развитие неврологического дефицита, трансформацию неонатальных судорог в структурную фокальную эпилепсию. Ретинопатия недоношенных 2-й степени явилась основной причиной нарушений зрения, выявленных при динамическом катamnестическом наблюдении.

Во втором клиническом наблюдении у первого сибса из дихориальной диамниотической двойни в неонатальном периоде диагностирована врожденная пневмония, которая разрешилась на 14-е сут. жизни; приобретенная ЦМВ-инфекция имела бессимптомное течение. Выявленные по данным НСГ проявления структурной незрелости разрешились в ПКВ 35 нед. По данным МРТ головного мозга в ПКВ 36 нед. отсутствовал церебральный дефект.

В ходе катamnестического наблюдения у первого обследованного пациента диагностированы выраженные неврологические нарушения в виде формирования атонически-астатической формы ДЦП, структурной фокальной эпилепсии, тяжелой задержки моторного и психоречевого развития, ЧАЗН, тогда как моторное и психоречевое развитие второго пациента соответствовало скорректированному возрасту, что является

подтверждением высокой степени значимости влияния перинатальных факторов риска на формирование тяжелых неврологических исходов у глубоко недоношенных детей, что соответствует данным отечественных и зарубежных авторов [20, 22, 23].

Заключение

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что недоношенность, экстремально низкая масса тела при рождении и низкая оценка по шкале Апгар не являются единственными факторами риска формирования неврологических нарушений.

Для развития тяжелого перинатального поражения ЦНС, формирования неблагоприятных неврологических исходов и тяжелой задержки моторного и психоречевого развития у глубоко недоношенных детей необходимо сочетание нескольких значимых ante-, intra- и постнатальных факторов риска.

Прогноз неврологического исхода у глубоко недоношенного ребенка требует длительного динамического наблюдения и комплексного подхода с использованием клинико-инструментальных методов диагностики. Полученные результаты можно считать предварительными, требующими проведения дополнительных, более масштабных исследований.

Список литературы находится в редакции

Информация об авторах:

Милованова Ольга Андреевна, д.м.н., профессор кафедры неврологии детского возраста, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: olga_a_milovanova@mail.ru

Амирханова Дженнета Юнусовна, врач-невролог консультативно-педиатрического отделения отдела педиатрии Института неонатологии и педиатрии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени акад. В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: djenn83@mail.ru

Миронова Алена Константиновна, к.м.н., заведующая центром восстановительного лечения детей до 3 лет, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой;

125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; ORCID: 0000-0002-7864-5090; e-mail: dr_mironova1985@mail.ru

Джуккаева Марьям Мусаевна, врач-неонатолог отделения патологии новорожденных детей № 2 Института неонатологии и педиатрии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени акад. В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: Mariam.dj2015@yandex.ru

Комиссарова Ольга Андреевна, магистр 1-го курса, кафедра социально-дифференциальной психологии, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Авакян Георгий Гагикович, к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», 2021, 1, 20-29

Лечение воспалительной патологии глотки у детей: системный антибиотик или симптоматическая терапия?



Е.Ю. Радциг, Н.Д. Пивнева, Е.Н. Котова
Кафедра оториноларингологии педиатрического факультета (зав. член-корр. РАН, засл. деятель науки, д.м.н., проф. М.Р. Богомилский) ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, РФ

Статья посвящена особенностям диагностики и лечения воспалительной патологии глотки – тонзиллита и фарингита. Приведены литературные данные об этиологии с акцентом на роль β -гемолитического стрептококка группы А (БГСА). Приведены собственные данные об эффективности новой формы препарата Граммидин (Граммидин детский) в лечении пациентов с воспалительной патологией глотки, в т.ч. и на фоне ОРВИ. Сделаны выводы, что применение препарата Граммидин детский за 7 дней лечения уменьшает клинические проявления инфекционно-воспалительной патологии глотки, в т.ч. и на фоне ОРВИ, препарат хорошо переносится и безопасен в применении. Вышеизложенное позволяет рекомендовать препарат Граммидин детский для применения в широкой лечебной практике у детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями глотки, в т.ч. и на фоне ОРВИ.

Ключевые слова: фарингит, тонзиллит, детский возраст, β -гемолитический стрептококк группы А, Граммидин детский.

Treatment of inflammatory diseases of the throat in children: a systemic antibiotic or a symptomatic therapy?

Radcig E.Yu., Pivneva N.D., Kotova E.N.

Department of Otorhinolaryngology (headed by Bogomil'skiy M.R., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of Russia, Ph.D., Prof.) of the Pediatric Faculty of Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia

The article is devoted to particular properties of diagnosis and treatment of inflammatory diseases of the throat, tonsillitis and pharyngitis. A bibliographical data on the etiology with emphasis on the role of the group A β -hemolytic streptococcus (GAS) is provided. The authors' own data on the effectiveness of a new form of remedy «Grammidin», «Grammidin for children», in the treatment of patients with inflammatory disorders of the pharynx, including and against SARS, is given. It is concluded that the use of the remedy «Grammidin for children» with in 7 days of treatment reduces the clinical manifestations of infectious and inflammatory diseases of the throat, including and against SARS, the remedy was well tolerated and safe to use. The above conclusion allows to recommend the remedy «Grammidin for children» for use in general medical practice in children with infectious and inflammatory diseases of the throat, including and against SARS.

Key words: pharyngitis, tonsillitis, children, group A β -hemolytic streptococcus, «Grammidin for children».

К наиболее значимым для врача-педиатра воспалительным заболеваниям глотки в соответствии с МКБ X пересмотра относят фарингит (воспаление слизистой оболочки глотки) и тонзиллит (воспаление небных миндалин). В иностранной литературе часто используется термин «тонзиллофарингит». Приводятся данные о большей частоте встречаемости данной патологии у детей (в 3–4 раза чаще), одна из возможных причин – незрелость мест-

ного и общего иммунитета в этой возрастной группе [1, 2]. Этиология и тонзиллита, и фарингита может быть различной (аллергическая, травматическая, вследствие воздействия различных химических и физических факторов), но считается, что острый фарингит в 70 % случаев, а острый тонзиллит в 30–40 % имеют вирусную этиологию. Вирусный фарингит/тонзиллит может впоследствии осложниться присоединением бактериаль-

ной инфекции. Главную роль среди ее возбудителей принадлежит β -гемолитическому стрептококку группы А (БГСА) (5–15 % случаев ангины у взрослых и 20–30 % – у детей) [2–4]. У детей в возрасте менее 3 лет БГСА-фарингит встречается редко (10–14 % случаев), обычно сопровождается лихорадкой, серозно-гнойным ринитом, диффузной аденопатией [4].

Из бактерий, помимо БГСА, внимания заслуживают следую-

щие: *Arcanobacterium haemolyticum* редко вызывает острый фарингит, который может ассоциироваться с сыпью, наподобие таковой при скарлатине, в особенности у подростков и молодых людей. У молодых сексуально активных людей изредка причинами острого фарингита могут быть *Neisseria gonorrhoeae*. Атипичные бактерии – микоплазмы и хламидофилы – вызывают острый фарингит редко. Стрептококки группы С довольно часто вызывают фарингит у студентов и взрослых, а также в семьях и школьных коллективах (эпидемические вспышки острого фарингита при употреблении зараженной пищи, например, непастеризованного коровьего молока). Этиологическая значимость стрептококков группы G остается неясной, несмотря на хорошо документированные вспышки фарингита, вызванного ими, у детей во внебольничных условиях и при употреблении зараженной пищи. Крайне редко вызывать фарингит/тонзиллит могут *Corynebacterium diphtheriae*.

По фарингоскопической картине отличить БГСА-фарингит/тонзиллит от фарингита/тонзиллита другой этиологии практически невозможно, хотя есть попытки выделить эпидемиологические и клинические особенности (табл. 1). Для уточнения этиологии рекомендуется проведение быстрого теста на определение антигенов (БТОА) и/или культурального исследования. У детей и подростков при негативных результатах БТОА Американское общество инфекционистов (IDSA) рекомендует проведение культурального исследования мазка из горла; если БТОА положительный – необходимости в проведении культурального исследования нет. Не рекомендуется проведение подобного обследования детям младше 3 лет, а также детям и взрослым с клиническими и эпидемиологическими особенностями, которые определены указывают на вирусную этиологию (например, кашель, насморк, охриплость или язвы в по-

Таблица 1. Эпидемиологические особенности вирусного и БГСА-фарингита (адаптировано по Shulman S.T., Bisno A.L. et al., [4])

БГСА-фарингит
Внезапное начало
Возраст 5–15 лет
Лихорадка
Головная боль
Тошнота, рвота, боли в животе
Воспаление миндалин и глотки
Регионарный шейный лимфаденит
Возникновение зимой или в начале весны
Анамнестические указания на контакт с больным со стрептококковым фарингитом
Скарлатинозная сыпь
Вирусный фарингит
Конъюнктивит
Насморк
Кашель
Охриплость
Диарея
Язвенный стоматит
Вирусная экзантема

лости рта); также для рутинной диагностики острого фарингита не рекомендуется определение титра анти-стрептолизина О (АСЛО) в крови.

Системная антибактериальная терапия показана только при подтверждении БГСА-этиологии тонзиллита/фарингита. Препаратами выбора являются пенициллин и амоксициллин в адекватной дозе на протяжении срока, достаточного для эрадикации возбудителя из глотки (обычно 10 дней). При наличии аллергии на вышеперечисленные препараты следует использовать цефалоспорины I поколения (в случае, если аллергия не проявлялась анафилактическими реакциями) в течение 10 дней, клиндамицин или кларитромицин в течение 10 дней, либо азитромицин в течение 5 дней.

Даже при отсутствии системной антибактериальной терапии симптомы стрептококкового фарингита стихают через несколько дней, а если антибиотики назначены, клиническое улучшение наступает через 24–48 ч [4]. Приводятся

данные, что у 7–37 % детей, получавших адекватный антибиотик по поводу предположительно БГСА-фарингита, при посеве мазков из глотки после завершения лечения выделяются стрептококки [4]. Такие пациенты в большинстве случаев являются носителями БГСА и не нуждаются в дальнейшем лечении. У бессимптомных носителей БГСА пенициллинопрофилактика не снижает частоту последующих заболеваний БГСА-фарингитом. С учетом склонности даже БГСА-фарингита к самоизлечению, высокой частоты носительства БГСА в глотке, ограниченной эффективности антибиотикопрофилактики, прямых и непрямых рисков, ассоциирующихся с использованием антибиотиков (побочные эффекты, увеличение стоимости оказания медицинской помощи, возникновение и распространение резистентности и др.), рутинное тестирование и лечение бессимптомных членов семьи больных с БГСА-фарингитом не оправдано. Сложную проблему представляет дифференциальная диагностика

между БГСА-фарингитом и хроническим носительством БГСА, а также пациенты (обычно школьники или подростки) с многократными рецидивами БГСА-фарингита, подтвержденного микробиологически или с помощью БТОА. Во многих случаях они оказываются хроническими носителями БГСА, переносимыми интеркуррентные вирусные фарингиты. В настоящее время нет рандомизированных клинических исследований, оценивающих лечение больных с повторными культурально-положительными рецидивами острого фарингита. Постоянная антибиотикопрофилактика не рекомендуется, за исключением случаев профилактики повторных атак острой ревматической лихорадки у больных с анамнестическими указаниями на подобные атаки.

В свете вышеизложенного интерес к симптоматической терапии воспалительной патологии глотки актуален. Препарат должен обладать противомикробным и противовоспалительным действием, не оказывать раздражающего и токсического эффекта, обладать низкой скоростью абсорбции со слизистых оболочек и низкой аллергенностью. Имеет значение и форма выпуска препарата – спреи, растворы для промывания и полоскания, таблетки для рассасывания. Лекарственная форма «таблетка для рассасывания» обеспечивает максимальное время нахождения в ротовой полости, а значит – концентрацию действующих веществ на слизистой обо-

лочке ротоглотки, помимо прямого действия, также обеспечивает увеличение выработки слюны и дополнительную санацию полости рта и горла; комфортна в применении у маленьких пациентов [5]. В педиатрической практике важно и отсутствие противопоказаний к применению по возрасту, предпочтительнее – специальная «детская» форма выпуска препарата.

Одной из таких является новая форма препарата Граммидин – Граммидин детский. От других форм Граммидина ее отличает меньшее (1,5 мг) содержание грамицидина С (3 мг в Граммидине нео и в Граммидине с анестетиком нео), вкус спелой малины, который многим детям нравится больше, чем мятный, и они с большим удовольствием рассасывают таблетку (а не разгрызают ее). За счет сниженной дозировки грамицидина С в Граммидине детском увеличена частота приема препарата – 4 раза в день vs 1–2 раза в день Граммидина нео и Граммидина с анестетиком нео у детей в возрасте 4–12 лет. Содержание цетилпиридиния хлорида одинаково во всех формах препарата Граммидин. Эффекты компонентов препарата Граммидин детский представлены в табл. 2. Препарат разрешен к применению у детей с 4-летнего возраста.

Материалы и методы исследования

Эффективность новой формы препарата Граммидин детский оценена в рамках неинтервенционной

проспективной наблюдательной программы, проведенной в период с октября по декабрь 2014 г. и имевшей целью изучить практику назначений препарата Граммидин детский, таблетки для рассасывания, у детей в возрасте 4–9 лет с симптомом боли в горле при инфекционно-воспалительных заболеваниях глотки и оценить мнение врачей об эффективности и безопасности такой терапии.

В исследование включались пациенты, соответствующие критериям включения–исключения (табл. 3). Препарат Граммидин детский, таблетки для рассасывания, назначался в соответствии с повседневной клинической практикой по 1 таблетке 4 раза в день. Пациенты находились под наблюдением врача-оториноларинголога в течение 7 дней, было сделано 3 визита (день 0, день 4, день 7).

Критериями оценки эффективности были:

- сроки исчезновения/уменьшения клинических проявлений инфекционно-воспалительной патологии глотки (исчезновение всех клинических проявлений фарингеальной парестезии и симптомокомплекса «боль в горле»; отсутствие повторного возникновения клинических проявлений в последующие дни наблюдения – до 8-го дня от начала лечения);
- доля пациентов с отсутствием местных признаков острого воспаления по дан-

Таблица 2. Состав и эффекты компонентов препарата Граммидин детский

Компоненты	Содержание	Эффекты
Грамицидин С	1,5 мг	Обладает бактериостатическим и бактерицидным действием в отношении различных микроорганизмов (патогенных стафилококков, стрептококков, пневмококков, нейссерий, возбудителей анаэробных инфекций и др.), имеет фунгистатическую и противовирусную активность, поэтому может использоваться для лечения фарингита/тонзиллита любой этиологии [6, 7]. Дополнительным преимуществом Грамицидина С является отсутствие влияния на системный кровоток, так как он практически не всасывается в желудочно-кишечном тракте
Цетилпиридиний	1 мг	Антисептик, активный в отношении патогенных бактерий, грибов и вирусов [8], хорошо проникает во все отделы ротовой полости и слизистой оболочки глотки, не влияет на нормальную микрофлору и не вызывает дисбактериоза [8–11]

Таблица 3. Критерии включения–исключения в исследование

Критерии включения
Пациенты мужского и женского пола в возрасте 4–9 лет
Симптом «боль в горле» при инфекционно-воспалительных заболеваниях глотки (острый фарингит, обострение хронического фарингита) на основании одного и более клинических проявлений: а) неприятные ощущения в горле – симптомы фарингеальной парестезии (першение в горле, сухость в горле, саднение в горле (ощущение «инородного тела»); б) болевые ощущения в горле (боль в горле в покое, жжение в горле, боль при глотании слюны, пищи)
Критерии включения
Наличие двух и более местных признаков острого воспаления ротоглотки по данным фарингоскопии: <ul style="list-style-type: none"> • гиперемия слизистой оболочки глотки; • отек слизистой оболочки глотки; • выраженность лимфоидных гранул задней стенки глотки и боковых столбов
Отсутствие на момент включения в наблюдательную программу показаний к назначению системной антибактериальной терапии по причине БГСА (b)
Длительность симптомов заболевания не более 2 суток к моменту включения в наблюдательную программу
Согласие родителя пациента на применение его ребенком препарата Граммидин детский, таблетки для рассасывания (подписание формы информированного согласия)
Критерии исключения
Возраст менее 4 или более 9 лет
Наличие у пациента противопоказаний к назначению препарата Граммидин детский, таблетки для рассасывания
Возраст менее 4 или более 9 лет
Наличие у пациента противопоказаний к назначению препарата Граммидин детский, таблетки для рассасывания
Отсутствие местных признаков острого воспаления ротоглотки по данным фарингоскопии: <ul style="list-style-type: none"> • гиперемия слизистой оболочки глотки; • отек слизистой оболочки глотки; • выраженность лимфоидных гранул задней стенки глотки и боковых столбов
Наличие на момент включения в наблюдательную программу показаний к назначению системной антибактериальной терапии по причине БГСА (β -гемолитический стрептококк группы А) – высокая вероятность БГСА-этиологии заболевания глотки (более 3 баллов по шкале Мак–Айзека)
Отказ в подписании формы информированного согласия
Участие пациента в любом другом клиническом исследовании или в наблюдательной программе в последние 30 дней

ным фарингоскопии (исчезновение всех оцениваемых признаков острого воспаления на 4-й и 7-й дни от начала лечения).

Оценку результатов эффективности проводили в ИТТ-популяции (среди пациентов, которые приняли хотя бы одну дозу препарата).

Результаты и их обсуждение

В исследование был включен 61 пациент (из них мальчиков – 32 (52,5 %) и девочек – 29 (47,5 %)) в возрасте от 4 до 9 лет с острым фарингитом, в т.ч. на фоне ОРВИ у 35 (57,4 %) детей. Все пациенты закончили лечение препаратом Грам-

мидин детский в соответствии с назначенными схемой и курсом.

Средняя длительность текущего заболевания ОРВИ при включении в программу составила $17,4 \pm 9,3$ ч (медиана = 19,7 ч). Контакт с больными ОРВИ был отмечен у 39 (63,9 %) детей в среднем за $1,6 \pm 0,74$ дня до первого посещения при включении в программу. Наличие клинических проявлений ОРВИ отмечено у 35 (57,4 %) пациентов.

Боль в горле ощущали все включенные в программу пациенты (100 %), слабой выраженности – 3,3 %, умеренной – 55,7 %, сильной – 41 %.

Наиболее частым неприятным ощущением в горле являлось

першение у 59 (96,7 %) детей. По оценке врача, только симптомы фарингеальной парестезии наблюдались у 3 (4,9 %) пациентов, болевые ощущения в горле с или без фарингеальной парестезии – у 58 (95,1 %). Местные признаки острого воспаления (гиперемия и отек слизистой оболочки глотки), по данным фарингоскопии на первом визите, были зарегистрированы у всех 61 (100 %) пациентов.

БГСА не был выделен ни у одного из пациентов, что подтвердило целесообразность назначения симптоматической, а не системной антибактериальной терапии.

Динамика оцениваемых показателей представлена на рис. 1–9.

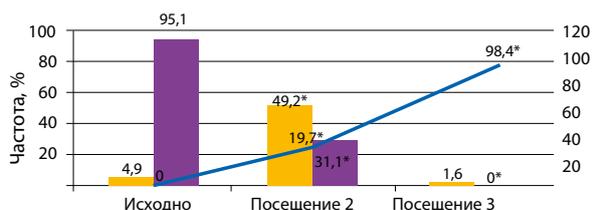


Рисунок 1. Динамика обобщенной оценки симптома «боль в горле» на фоне приема препарата Граммидин детский

■ только симптомы фарингеальной парестезии,
■ болевые ощущения с или без симптомов фарингеальной парестезии,
— нет симптомов;
 здесь и на рис. 2–8: *достоверные изменения относительно исходного уровня.

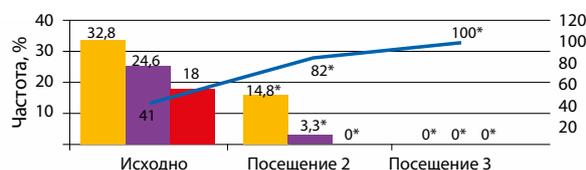


Рисунок 3. Динамика симптома «саднение в горле» на фоне приема препарата Граммидин детский

— нет саднения в горле.

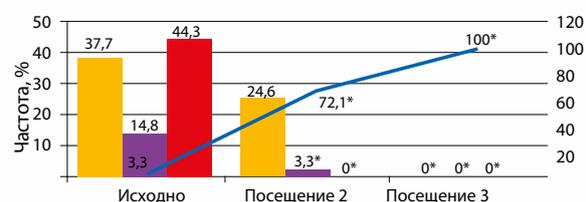


Рисунок 5. Динамика симптома «боль при глотании» на фоне приема препарата Граммидин детский

— нет боли при глотании

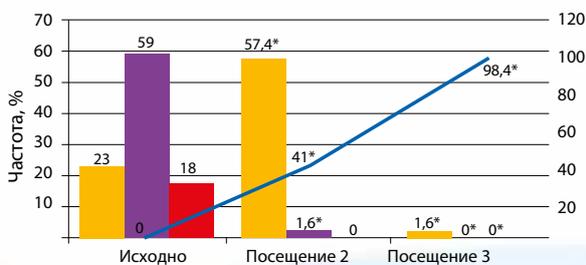


Рисунок 7. Динамика симптома «отек слизистой оболочки глотки» на фоне приема препарата Граммидин детский

— нет отека

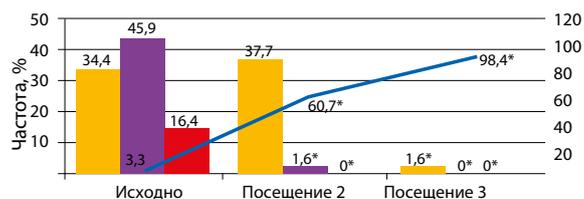


Рисунок 2. Динамика симптома «першение в горле» на фоне приема препарата Граммидин детский

Здесь и на рис. 3–8:
■ слабо выражено,
■ умеренно выражено,
■ сильно выражено,
— нет першения в горле.

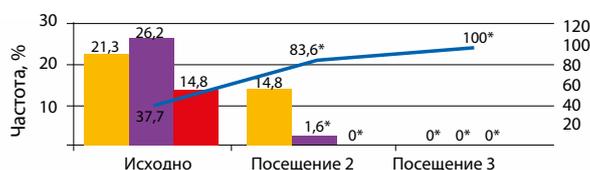


Рисунок 4. Динамика симптома «сухость в горле» на фоне приема препарата Граммидин детский

— нет сухости в горле.

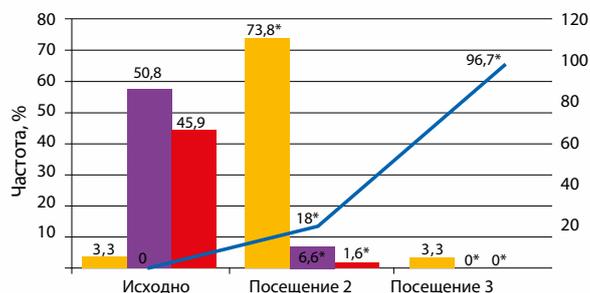


Рисунок 6. Динамика симптома «гиперемия слизистой оболочки глотки» на фоне приема препарата Граммидин детский

— нет гиперемии

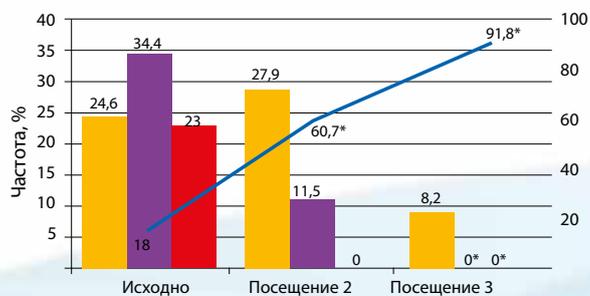


Рисунок 8. Динамика симптома «наличие лимфоидных гранул задней стенки глотки и боковых столбов» на фоне приема препарата Граммидин детский

— нет симптома

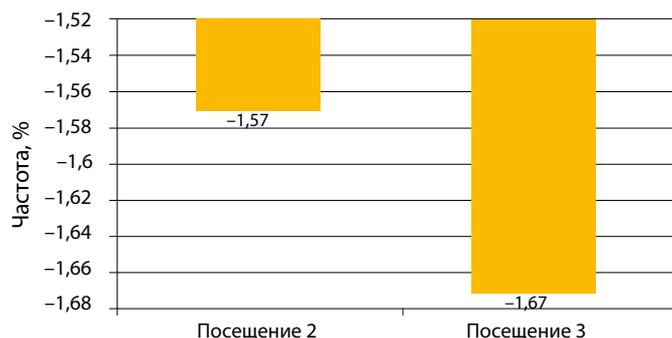


Рисунок 9. Динамика показателей температуры тела относительно исходного уровня, медиана (визит 2 в день 4-й и визит 2 в 8-й день).

Исчезновение/уменьшение всех клинических проявлений инфекционно-воспалительной патологии глотки отмечены в 100 % к 7-му дню приема препарата Граммидин детский. Только у одного ребенка (1,6 %) сохранилось слабовыраженное першение в горле. Отсутствовали случаи повторного возникновения клинических проявлений фарингеальной парестезии и симптомокомплекса «боль в горле» в последующие дни наблюдения, болевые ощущения отсутствовали полностью.

Исчезновение всех оцениваемых признаков острого воспаления, по

данным фарингоскопии, на 4–5-й и 7–8-й дни от начала лечения отмечено у 14,8 и 90,2 % пациентов (рис. 6–8).

Выводы

1. Применение препарата Граммидин детский способствует купированию клинических проявлений инфекционно-воспалительной патологии глотки, в т.ч. и на фоне ОРВИ.
2. Препарат Граммидин детский эффективно уменьшает уже к 4-му дню и полностью купирует к 7-му дню приема обобщенный сим-

птом «боль в горле» и отдельные его составляющие (першение/болезненность/сухость глотки, боль при глотании).

3. Повторное возникновение клинических проявлений в последующие дни наблюдения до 7–9-го дня от начала лечения препаратом Граммидин детский не отмечалось.
4. Доля пациентов с отсутствием местных признаков острого воспаления, по данным фарингоскопии (полное исчезновение всех оцениваемых признаков острого воспаления), на 4-й и 7-й дни от начала лечения достигла высоких значений 14,8 и 90,2 % соответственно.
5. Граммидин детский хорошо переносится и безопасен в применении.
6. Эффективность и хорошая переносимость препарата Граммидин детский позволяют рекомендовать его для применения в широкой лечебной практике у детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями глотки, в т.ч. и на фоне ОРВИ.

Список литературы:

1. Богомильский М.Р., Чистякова В.Р. Детская оториноларингология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014: 75.
2. Пальчун В.Т., Лучихин Л.А., Крюков А.И. Воспалительные заболевания глотки: Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013: 59–69.
3. Страчунский Л.С., Богомильский А.Н. Антибактериальная терапия стрептококкового тонзиллита и фарингита. Детский доктор. 2000; 3: 32–33.
4. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin. Infect. Dis. 2012; 55 (10): e86–102.
5. Limb M, Connor A, Pickford M, et al. Scintigraphy can be used to compare efficacy of sore throat formulations. Int. J. Clin. Pract. 2009; 63: 606–612.
6. Деньгин В.В. Предотвращение хронизации инфекционно-воспалительных заболеваний глотки: место Граммидина®. Фарматека. 2005; 19: 62–65.
7. Егорова О.А. Целесообразность применения местных антимикробных препаратов при лечении инфекций верхних дыхательных путей. Фарматека. 2006; 5: 107–109.
8. Kedzia A, Kalowski M. Sterinole and cetylpyridine chloride influence on non-sporulated anaerobic bacteria of oral cavity. Czas. Stomatol. 1988; 41(10): 610–615.
9. Moulin GC, Stottmeier KD. Use of cetylpyridinium chloride in the decontamination of water for culture of mycobacteria. Appl. Environ. Microbiol. 1978; 36 (5): 771–773.
10. Roberts WR, Addy M. Comparison of the in vivo and in vitro antibacterial properties of antiseptic mouthrinses containing chlorhexidine, alexidine, cetylpyridinium chloride and hexetidine. Relevance to mode of action. J. Clin. Periodontol. 1981; 8 (4): 295–310.
11. Roldan S, Winkel EG, Herrera D, Sanz M, Van Winkelhoff AJ. The effects of a new mouthrinse containing chlorhexidine, cetylpyridinium chloride and zinc lactate on the microflora of oral halitosis patients: a dual-centre, double-blind placebo-controlled study. J. Clin. Periodontol. 2003; 30 (5): 427–434.

Контактная информация:

Радциг Елена Юрьевна – д.м.н., проф. каф. оториноларингологии п/ф ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Адрес: Россия, 117997 г. Москва, ул. Островитянова, 1
Тел.: (495) 959-87-59, E-mail: Radstig_e@rsmu.ru

Contact information:

Radcig Elena Yuryevna – Ph.D., Prof. of the Department of Otorhinolaryngology of the Pediatric Faculty of Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU)
Address: Russia 117997 Moscow, Ostrovityanova street, 1
Tel.: (495) 959-87-59, E-mail: Radstig_e@rsmu.ru

Впервые опубликовано в журнале «ПЕДИАТРИЯ», 2015, Том 94, №3

Проблемы диагностики и лечения ботулизма у детей: клиническое наблюдение

Т.С. Сабина¹, Д.В. Новиков¹, П.В. Федоров¹, В.Г. Багаев², Е.В. Мелехина³

¹ГАУЗ МО «Химкинская ОБ», Химки, Россия;

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия;

³ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

По данным Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году» [1], отмечается снижение регистрации числа случаев ботулизма. По данным мировой литературы, ботулизм является редко диагностируемым заболеванием (в США выявлено 380 детей за 8 лет, по данным национального регистра), преимущественно у детей до 1 года [2, 3].

Дифференциальный диагноз ботулизма с неврологической и гастроэнтерологической патологией как в детской практике, так и во взрослой, как правило, проводится уже в условиях реанимационного отделения. Низкая частота регистрации данного заболевания в РФ, а также накопленный в последние годы клинический опыт ведения подобных пациентов делают актуальным обсуждение проблемы диагностики и терапии ботулизма с современных научно-практических позиций и описание тактики ведения таких детей в условиях реанимационного отделения.

Введение

Ботулизм – острое заболевание, обусловленное действием нейротоксина, вырабатываемого вегетативными формами возбудителя *Clostridium botulinum* и клинически характеризующееся парезами и параличами поперечно-полосатой и гладкой мускулатуры, иногда в сочетании с явлениями гастроэнтерита [4]. *C. botulinum* – спорообразующий анаэробный микроорганизм, болезнетворность которого обусловлена способностью выделять специфический ботулинический токсин, оказывающий нейротоксическое действие. Оптимальные условия для роста и токсинообразования *C. botulinum* – температура +28–35 °С и слабощелочная среда. В неблагоприятных условиях кислородсодержащей атмосферы *C. botulinum* трансформируется в спору. Споры бактерий *C. botulinum* устойчивы к охлаждению и солнечному свету, а также способны к воспроизводству после высушивания и более чем столетнего пребывания в почве [5]. Для практики значимо, что жизнеспособные споры встречаются в овощах и фруктах, в личинках мух, колонизируют ЖКТ рыб, птиц и млекопитающих. В благоприятных условиях споры за 30–

40 мин прорастают в вегетативную форму, способную к размножению. Размножение бактерий возможно только в анаэробной среде. В качестве питательной среды бактерии могут использовать любые белковые продукты: недостаточно просоленное мясо, неправильно изготовленные мясные, рыбные, бобовые или грибные консервы, преимущественно в домашних условиях. Уничтожить споры можно путем кипячения в воде в течение 6 ч при температуре 100 °С или 20 мин при температуре 120 °С либо методами специальной обработки [6]. Ботулинический токсин является органическим нейротоксином белковой природы, не имеет цвета, вкуса и запаха [7], термолабилен (разрушается при кипячении в течение 25–30 мин, при автоклавировании в течение 10 мин), разрушается под воздействием щелочей, калия перманганата, хлора или йода в течение 15–20 мин, формалина – в течение нескольких минут [5].

Начальным звеном поражения при пищевом ботулизме является всасывание токсина из верхних отделов ЖКТ в кровь с дальнейшим проникновением его через гематоэнцефалический барьер в ЦНС. Механизм действия ботулиниче-

ского токсина реализуется за счет блокирования передачи импульса от нервного окончания к мышце [8].

Течение и исход болезни определяются своевременностью диагностики и госпитализации больного, введением антитоксической сыворотки в первые часы и/или дни заболевания, являющейся основным компонентом неотложной терапии больных ботулизмом [9, 10]. Наиболее сложен дифференциальный диагноз в начальном периоде болезни, когда симптоматика ботулизма при наличии гастроинтестинального синдрома может приниматься за пищевую токсикоинфекцию, а при развитии параличей – за энцефалит, нарушения мозгового кровообращения, гипертонический криз, отравление грибами, метиловым спиртом, медикаментозными препаратами (атропин, белладонна), реже за токсические формы дифтерии, миастению, периодический паралич, дерматомиозит, дисфагию, синдром Гийена-Барре и др. [11–14].

Залог успеха при лечении ботулизма заключается в раннем введении специфической противоботулинической сыворотки. При этом следует отметить, что тяжесть течения заболевания определяется количеством ботулинического ток-



сина, попавшего в организм пациента. При нарастании дыхательной недостаточности необходим своевременный перевод в реанимационное отделение для решения вопроса о проведении ИВЛ и определения дальнейшей тактики ведения пациента.

В связи с опасным характером заболевания интенсивная терапия ботулизма должна быть комплексной и проводиться в стационарах, реанимационные отделения которых имеют опыт проведения длительной ИВЛ, в т.ч. у детей.

Клиническое наблюдение

Пациент В., 9 лет, находился на лечении в ГАУЗ МО «Химкинская ОБ» с 14.10.2019 по 11.11.2019 с клиническим диагнозом: ботулизм, тяжелое течение. Левосторонняя нижнедолевая пневмония.

Анамнез заболевания: 12.10.2019 около 21:00 съел банку консервированных огурцов. 13.10.2019 в 08:00 проснулся с жалобами на двоение и боль в глазах. Отмечал сухость во рту, пил воду. С 20:00 при приеме пищи ребенок начал поперхиваться, за медицинской помощью родители с ребенком обратились в Балашихинскую ЦРБ. При осмотре в стационаре отмечались дисфагия, дизартрия, птоз, взор не фиксировался, зрачки центрированы. Учитывая анамнез, жалобы и данные объективного осмотра, был выставлен предварительный диагноз: пищевая токсикоинфекция, нельзя исключить энцефалит. Ребенок был госпитализирован в детское инфекционное отделение, где проводилась инфузионно-детоксикационная терапия, но, учитывая прогрессирующее ухудшение состояния, в 24:00 больного перевели в отделение реанимации. Утром (в 10:50) отмечена отрицательная динамика состояния в виде нарастания неврологической симптоматики: появление гиперсаливации, снижение сухожильных рефлексов, гипотония в конечностях, прогрессирование бульбарных расстройств и появление одышки до 32 дыхательных движений в минуту. Учитывая нарастание бульбарного синдрома и явлений дыхательной

недостаточности, ребенок был интубирован и переведен на ИВЛ. Был установлен клинический диагноз: ботулизм. Введена поливалентная противоботулиническая сыворотка: тип А 10 000 МЕ + тип Е 10 000 МЕ + тип В 5000 МЕ. 14.10.2019 в 12:30 средствами санавиации ребенок был переведен в детское реанимационное отделение ГАУЗ МО «Химкинская ОБ».

Из анамнеза жизни известно, что до настоящего времени ребенок рос и развивался по возрасту, прививки проводились по календарю. Из перенесенных инфекционных заболеваний: ветряная оспа в 2013 г. Аллергоанамнез не отягощен.

Состояние ребенка при поступлении расценено как тяжелое за счет поражения ЦНС и дыхательной недостаточности. Температура тела 36,7 °С. Сознание – медикаментозная седация (в связи с транспортировкой). Менингеальные знаки отрицательные. Ригидности мышц нет. Патологические рефлексы отсутствуют. Мышечный тонус снижен. Глазные щели: D = S, зрачки: D = S узкие, симметричные. Фото-реакция: D = S ослаблена. Птоз с двух сторон. Носогубные складки симметричные. Язык по средней линии. Судорог нет. Кожные покровы бледно-розовые, чистые. Отеков нет. Видимые слизистые умеренной влажности, чистые. Склеры обычные. Язык влажный. Ротоглотка необозрима из-за стояния эндотрахеальной трубки. Дыхание аппаратное, ИВЛ в режиме SIMV PS FiO₂ 30 %, Реер 5, Ps 11, ЧД 20, ДО 360. Аускультативно дыхание проводится с двух сторон, слева ослабленное, там же влажные мелкопузырчатые хрипы. Гемодинамика стабильная. Тоны сердца ясные, ритмичные. Патологические шумы не выслушиваются. Периферическая пульсация удовлетворительная. Нарушений микроциркуляции нет. В проведении кардиотонической терапии не нуждается. АД 112/62 мм рт. ст., ЧСС 100 в минуту. Живот не вздут, обычной формы, мягкий, участвует в акте дыхания, безболезненный при глубокой пальпации. Перитонеальных знаков нет. Перистальтика

выслушивается, вялая, печень не увеличена, край острый, упругий. Селезенка не пальпируется. Стула не было. Мочеиспускание не нарушено, установлен уретральный катетер для контроля диуреза.

Клинический диагноз: A05.1 Ботулизм пищевой, тяжелая форма, осложненная левосторонней нижнедолевой пневмонией. Токсин выявлен в сыворотке крови. Вариант токсина не идентифицирован.

На фоне проводимой терапии общее состояние ребенка с положительной динамикой. На 2-е сутки в 15:10 выполнена компьютерная томография головы и органов грудной клетки с целью исключения поражения головного мозга и уточнения локализации очага пневмонии. На 6-е сутки переведен на вспомогательный режим респираторной поддержки (CPAP PS). На 21-е сутки, после постепенной адаптации к самостоятельному дыханию, ребенок экстубирован. После экстубации дыхательных нарушений не отмечалось, при аускультации дыхание жесткое, проводилось равномерно по всем полям, с проводными хрипами. Ребенок не нуждался в дополнительной оксигенации. Бульбарный синдром регрессировал, глотание восстановилось, но сохранялась осиплость голоса. Показатели гемодинамики стабильные без инотропной поддержки. Живот мягкий, безболезненный, перитонеальной симптоматики нет. Энтеральное питание усваивает, глотает протертую пищу. Мочится самостоятельно, диурез адекватен проводимой терапии. Не лихорадит. Антибиотики отменены на 16-е сутки. Лабораторно компенсирован.

Интенсивная терапия включала: антибактериальную (цефепим 2 г × 2 р/сут с 14 по 29 октября, ванкомицин 430 мг × 4 р/сут с 14 по 20 октября, метронидазол 100 мл × 3 р/сут с 14 по 27 октября), прокинетику (неостигмина метилсульфат 1,0 × 3 раза с 14 по 25 октября), нутритивную поддержку в виде частичного парентерального питания (Кабивен[®] центральный с 15 по 16 октября), далее энтеральное зондовое кормле-

ние, с 21-х суток – сипинги, симптоматическую и нейропротективную терапию (аминофенилмасляная кислота с 24 октября по 2 ноября, этилметилгидроксипиридина сукцинат, парацетам курсами № 10), респираторную поддержку: SIMV PS с 14 по 19 октября, далее CPAP PS с постепенным снижением поддерживающего давления.

Лабораторно-инструментальное обследование

Абсолютным подтверждением диагноза стало обнаружение ботулинического токсина в крови ребенка, взятой при поступлении в первичный стационар. При поступлении отмечался умеренный лейкоцитоз со сдвигом формулы влево. Нормализация уровня лейкоцитов на фоне проводимой интенсивной терапии отмечена на 17-е сутки лечения в стационаре (рис. 1).

Анемии за весь период лечения не наблюдалось, содержание тромбоцитов было в пределах возрастной нормы. По показателям кислотно-основного состояния крови ребенок был компенсирован, электролитных нарушений не отмечалось, уровень лактата не превышал нормальных значений (<2,2 ммоль/л). Коагулограмма: фибриноген 2,1 г/л, МНО 1,87, АЧТВ 36,3 с.

Общий анализ мочи при поступлении: кетоновые тела, лейкоцитурия и эритроцитурия (вероятнее всего, связана с постановкой уретрального катетера), далее без патологии.

15.10.2019 КТ головы: без патологии. 15.10.2019 КТ органов грудной клетки: картина левосторонней верхнедолевой пневмонии. 21.10.2019 контрольная рентгенография легких: очаговых и инфильтративных теней не выявлено.

После адаптации к самостоятельному дыханию и экстубации длительно сохранялась общая астения, что потребовало проведения курса ЛФК и дыхательной гимнастики. После полного восстановления на 29-е сутки ребенок в удовлетворительном состоянии выписан домой.

Обсуждение

Несмотря на то, что в клинических рекомендациях по ботулизму у детей 2019 г. отмечено, что «за последние три года, по данным учетных форм Роспотребнадзора, случаи ботулизма на территории Российской Федерации не зарегистрированы», эта патология остается значимой, от ранней диагностики и немедленного введения сыворотки зависит жизнь и здоровье больного. У детей данное заболевание встречается достаточно редко.

Нами описано клиническое наблюдение типичного тяжелого течения ботулизма, что позволило клинически поставить диагноз на 2-е сутки от начала заболевания и подтвердить диагноз лабораторно на 3-и сутки. Несмотря на раннее (на 2-е сутки болезни) введение антиботулинической сыворотки, мы наблюдали тяжелое течение ботулизма, что может быть связано с большим количеством токсина, попавшего в организм ребенка с недоброкачественным продуктом. Однако раннее начало терапии привело к полному обратному развитию симптомов заболевания и выписке пациента без неврологического дефицита.

Кроме описанного выше наблюдения в детском отделении анестезиологии и реанимации ГАУЗ МО «Химкинская ОБ» за период с декабря 2018 г. по декабрь 2019 г. было

пролечено трое детей с подтвержденным диагнозом «ботулизм». Так, 03.10.2019 поступили два брата после употребления домашних консервированных грибов. Диагноз ботулизма был установлен клинически на 2-е сутки от начала заболевания (в связи с характерным семейным эпиданамнезом), антиботулиническая сыворотка введена на 2-е сутки от появления клинических симптомов, однако это не привело к улучшению состояния детей и потребовало перевода в реанимационное отделение с применением ИВЛ. Подобное течение заболевания, на наш взгляд, определялось дозой токсина, которую получили дети. Так, младший ребенок съел больше грибов и находился на ИВЛ 4 нед. В связи с прогнозируемо долгим пребыванием на ИВЛ ребенку была наложена трахеостома. После восстановления самостоятельного дыхания был деканюлирован. Старший, с его слов, только «облизал вилку», и заболевание у него протекало легче. Длительность ИВЛ старшего брата составила 3 нед. После перевода на самостоятельное дыхание и завершения курса терапии, включая ЛФК, дети полностью восстановились и были выписаны домой.

Обсуждая представленное клиническое наблюдение, мы бы хотели отметить особенности диагностики, течения и интенсивной терапии. Несмотря на характерную клиническую симптоматику, диагностика ботулиз-

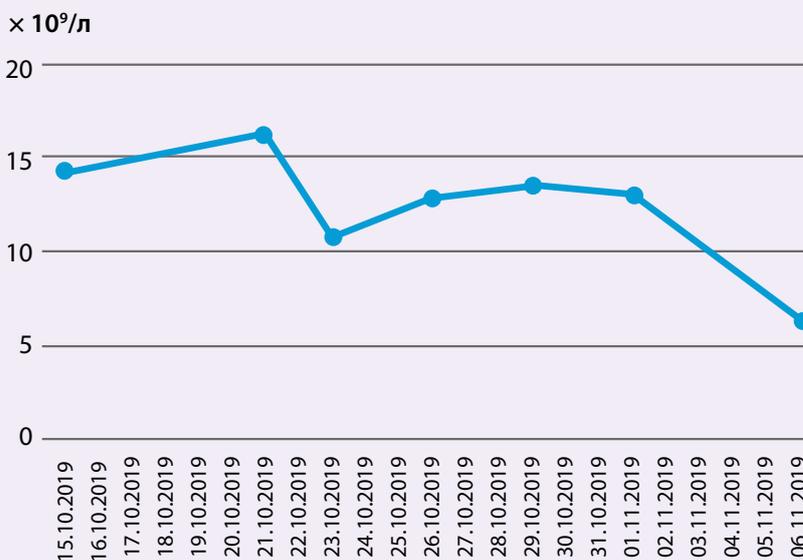


Рисунок 1. Динамика уровня лейкоцитов



ма сопровождается значительными трудностями, что связано с относительной редкостью этой болезни и отсутствием настороженности врачей к этой патологии. Синдромы ботулизма (гастроинтестинальный, офтальмоплегический, общей мионевропатии) могут встречаться как при инфекционных, так и при неинфекционных болезнях, следствием чего является обращение больных за медицинской помощью к врачам различных специальностей. Хочется обратить внимание всех врачей, особенно педиатров и реаниматологов, на необходимость сбора подробного анамнеза, настороженности по поводу отравления консервами домашнего производства, употребления в пищу термически необработанных рыбы и мяса, что часто является ключом к диагнозу. В анамнезе обязательно следует установить последовательность появления симптомов, время появления нечеткости зрения, сухости во рту. При объективном обследовании необходимо оценивать весь комплекс симптомов в целом: диплопию, бульбарные расстройства, снижение перистальтики. Важно обращать внимание на симметричность поражения черепных нервов и отсутствие температуры. В отличие от большинства инфекционных заболеваний, при которых обычно наблюдаются лихорадка, очаговость или отсутствие симметричности поражения черепных нервов, ботулизм такими признаками не характеризуется. У всех больных после гастроинтестинального симптомокомплекса появляется диплопия и другие зрительные нарушения. Далее симптоматика нарастает, появляются бульбарные нарушения в виде поперхивания, осиплости голоса. При прогрессировании заболевания развиваются дыхательные расстройства. Обычно при ботулизме поражение всех заинтересованных органов и систем занимает часы.

Учитывая механизм формирования дыхательных расстройств при ботулизме, приводящих к необходимости длительной респираторной поддержки, на наш взгляд, следует рассматривать возможность

наложения трахеостомы на ранних сроках. Это позволит не только уменьшить повреждение тканей дыхательных путей, происходящее при переинтубации, в т.ч. и через носоглотку, но и быстрее восстановить двигательную активность пациентов.

Особенностью течения данного заболевания является то, что оно протекает с дыхательной недостаточностью за счет псевдобульбарного синдрома, что является показанием к переводу детей на ИВЛ, как во всех трех представленных нами наблюдениях. В клинических рекомендациях 2019 г. рекомендовано у больных на ИВЛ использовать назотрахеальную интубацию с переинтубацией каждые 3–5 дней. По нашему мнению, длительная назотрахеальная интубация может приводить к развитию синуситов, атрофии слизистой носа. Как показал наш клинический опыт, дети с псевдобульбарными расстройствами комфортно чувствуют себя при оротрахеальной интубации, так как реакции на эндотрахеальную трубку у них нет. Переинтубации требуют дополнительной седации и анальгезии, что тоже является фактором риска усугубления неврологических расстройств. При ожидаемо длительной ИВЛ (29 суток, 21 сутки, 20 суток) и необходимости частой санации дыхательных путей мы считаем, что оптимальным методом протекции дыхательных путей является трахеостомия (после 1-й недели ИВЛ следует рассматривать вопрос о наложении трахеостомы). Санационная трахеобронхоскопия в нашей практике не выполнялась, так как не было показаний к ее проведению.

Из особенностей ИВЛ у пациентов с ботулизмом хочется отметить незамедлительный перевод на принудительно-вспомогательный режим ИВЛ. Параметры подбирались индивидуально. Так как дети были в сознании и могли объясняться жестами (или писать на белой доске маркером), им подбирали комфортное поддерживающее давление. При этом у всех троих комфортный дыхательный объем составлял 10–12 мл/кг. Находясь на ИВЛ, дети

самостоятельно санировали ротоглотку.

Интенсивная терапия тяжелого течения ботулизма должна включать раннее введение специфической противоботулинической сыворотки (1 лечебная доза сывороток составляет: тип А 10 000 МЕ + тип Е 10 000 МЕ + тип В 5000 МЕ. Инструкции по их применению не содержат указания на коррекцию дозы в зависимости от возраста пациента. Для профилактики всем употреблявшим в пищу продукт, подозрительный на наличие возбудителя ботулизма, вводят половину лечебной дозы). Необходимо поддержание нутритивного статуса больного начиная с момента поступления в стационар. Учитывая атонию кишечника, на ранних сроках заболевания используется смешанное питание (частичное парентеральное и энтеральное). Для восстановления пассажа по кишечнику и восстановления моторики назначаются антихолинэстеразные препараты в возрастных дозировках (неостигмина метилсульфат), а также прокинетики (домперидон). По мере восстановления функций кишечника потребности в белке и энергии обеспечиваются только энтеральным питанием (из расчета физиологической потребности с учетом коэффициента активности пациента). Наш клинический опыт показывает, что применение высоких клизм с щелочными растворами в течение первых 3–5 дней от начала заболевания [4] не влияет на дальнейшее течение ботулизма.

Физическая реабилитация с психолого-педагогическим сопровождением должна проводиться начиная со 2-й недели болезни. Необходимость ранней реабилитации связана с медленным восстановлением нервно-мышечной проводимости, а также выраженной астенизацией после прекращения ИВЛ. Благодаря активной физической реабилитации детей начинали рано усаживать, учили ходить. Все трое пациентов при выписке из стационара, несмотря на астенизацию и снижение мышечной силы в ногах, активно передвигались. У детей, переживших дыхательную

недостаточность на фоне псевдобульбарных расстройств, появляется страх невозможности самостоятельного дыхания. Панические реакции возникают при любых манипуляциях, включая санацию трахеобронхиального дерева. Для психологической и эмоциональной поддержки ребенка важно присутствие родителя в отделении реанимации и интенсивной терапии. С целью психологической коррекции в отделении применялся принцип «открытой реанимации». Родители навещали детей и оставались с ними целый день. Психологическая поддержка родного человека, неразрывная связь с семьей укрепляли веру больного в выздоровление. Ребенок начинал активно участвовать в своем лечении (ЛФК, адаптация к

самостоятельному дыханию), тренировал те мышцы, которые постепенно вновь начинали функционировать. Для общения с детьми на фоне миоплегии и невозможности словесного контакта в отделении использовались белые доски и стираемые маркеры. Дети, по мере восстановления мышечной силы в руках, писали о своих желаниях и потребностях. В свою очередь, мы постоянно разговаривали с пациентами, комментировали свои действия, рассказывали и объясняли, как идет процесс их лечения.

Выводы

Ботулизм у детей является редким, сложным в диагностике и тяжелым по течению заболеванием, о котором следует помнить врачам.

Длительность и тяжесть течения ботулизма определяется сроками введения противоботулинической сыворотки, а также количеством токсина, попавшего в организм пациента.

Интенсивная комплексная терапия ботулизма должна осуществляться в стационарах, имеющих опыт проведения длительной ИВЛ с возможностью наложения трахеостомы к концу 1-й недели механической вентиляции.

Коррекция психологического состояния пациента, ранний и постоянный контакт с родителями в условиях реанимационного отделения облегчают уход за пациентом и способствуют успешному проведению ранней реабилитации детей с ботулизмом.

Список литературы:

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. 2020. (Электронный ресурс.) URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/8e4/gosdoklad-za-2019_seb_29_05.pdf (дата обращения: 24.01.2021). [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2019: State report. (Electronic resource.) URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/8e4/gosdoklad-za-2019_seb_29_05.pdf (access date: 01.24.2021) (in Russ.)].
2. Van Horn N.L., Street M. Infantile Botulism. National Center for Biotechnology Information 2020. (Electronic resource.) URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493178/#article-23473.s3> (access date: 01.24.2021).
3. Howes C., Hiatt K., Turlington K. et al. Botulism in the Pediatric Intensive Care Units in the United States: Interrogating a National Database. *J Pediatr Intensive Care*. 2020;9(1):12–15. DOI: 10.1055/s-0039-1695045.
4. Ботулизм у детей: клинические рекомендации. 2019. (Электронный ресурс.) URL: <http://ipoeasid.ru/wp-content/uploads/2019/11/KR-Botulizm-05-11-2019.pdf>. [Botulism in children: clinical recommendations. 2019. (Electronic resource.) URL: <http://ipoeasid.ru/wp-content/uploads/2019/11/KR-Botulizm-05-11-2019.pdf> (in Russ.)].
5. Коротяев А.И., Бабичев С.А. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология: учебник для медицинских вузов. 5-е изд. СПб.: СпецЛит; 2010. [Korotyayev A.I., Babichev S.A. Medical microbiology, immunology and virology: Textbook for medical universities. 5th ed. SPb.: SpetsLit; 2010 (in Russ.)].
6. Хиштова Н.С. Лекции по частной медицинской микробиологии. Майкоп: ИП Магарин О.Г.; 2012. [Hishtova N.S. Lectures on private medical microbiology. Maikop: IP Magarin O.G.; 2012 (in Russ.)].
7. Малышев Н.А., Никифоров В.В., Санин Б.И. и др. Ботулизм (клиника, диагностика и лечение): пособие для врачей. М.; 2003. [Malyshev N.A., Nikiforov V.V., Sanin B.I. et al. Botulism (clinic, diagnosis and treatment): handbook for doctors. M.; 2003 (in Russ.)].
8. Arnon S.S., Schechter R., Inglesby T.V. et al. Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA*. 2001;285(8):1059–1070. DOI: 10.1001/jama.285.8.1059.
9. Midura T.F. Update: infant botulism. *Clin Microbiol Rev*. 1996;9(2):119–125. DOI: 10.1128/CMR.9.2.119-125.1996.
10. Rosow L.K., Strober J.B. Infant botulism: review and clinical update. *Pediatr Neurol*. 2015;52(5):487–492. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.01.006.
11. Скрипченко Н.В., ред. Ботулизм у детей (эпидемиология, этиология, диагностика, клиника, терапия и профилактика): пособие для врачей. СПб.; 2007 [Skripchenko N.V., ed. Botulism in children (epidemiology, etiology, diagnosis, clinic, therapy and prevention): the manual for doctors / under the editorship of N. SPb.; 2007 (in Russ.)].
12. Вильниц А.А., Скрипченко Н.В., Иванова М.В. К вопросу о дифференциальной диагностике ботулизма у детей. *Детская медицина Северо-Запада*. 2011;2(1):31–34. [Vilnits A.A., Skripchenko N.V., Ivanova M. On the question of differential diagnosis of botulism in children. *Children's medicine of the North-West*. 2011;2(1):31–34 (in Russ.)].
13. Харченко Г.А., Кимирилова О.Г., Кимирилов А.А. Трудности дифференциальной диагностики ботулизма. *Лечащий врач*. 2020;1:47–51. DOI: 10.26295/OS.2019.70.74.010. [Kharchenko G.A., Kimirilova O.G., Kimirilov A.A. Difficulties of differential diagnosis of botulism. *Lechaschi Vrach Journal*. 2020;1:47-51 (in Russ.)]. DOI: 10.26295/OS.2019.70.74.010.
14. Никифоров В.В., Томилин Ю.Н., Чернобровкина Т.Я. и др. Трудности ранней диагностики и лечения ботулизма. *Архивъ внутренней медицины*. 2019;9(4):253–259. [Nikiforov V.V., Tomilin Yu.N., Chernobrovkina T.Y. et al. The difficulties of early diagnosis and treatment of botulism. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2019;9(4):253–259 (in Russ.)]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-4-253-259.

Оригинальная статья опубликована на сайте РМЖ (Русский медицинский журнал): https://www.rmj.ru/articles/pediatrica/Problemy_dagnostiki_i_lecheniya_botulizma_u_detey_klinicheskoe_nablyudenie/#ixzz6sSwPWIKm Follow us: [rusmedjournal on Facebook](https://www.facebook.com/rusmedjournal)



Антибиотики в педиатрической практике: рациональность, выбор, результативность

21–23 апреля т.г. в Алматы в онлайн-режиме состоялся IX съезд детских врачей Казахстана «Достижения и перспективы развития педиатрии и детской хирургии». Организаторы форума АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии» (АО «НЦПДХ»), ОО «Союз педиатров Казахстана», ОО «Медицинское объединение профессионального роста» при поддержке МЗ РК.

С докладом «Антибиотики в педиатрической практике: рациональность, выбор, результативность» выступила д.м.н., МВА, врач педиатр высшей категории С.С. Сарсенбаева (АО «НЦПДХ», г. Алматы, РК).

Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) предупреждает, что человечество вступает в постантибиотическую эру, когда привычные инфекции, с которыми успешно боролись в последние десятилетия с помощью антимикробных препаратов, снова становятся смертельно опасными. Причина в растущей антимикробной резистентности, что по статистическим данным в настоящее время приводит ежегодно к смертности от болезней около 700 000 человек, а к 2050 г. 10 млн. больных будут ежегодно умирать от супербактерий (*Clebsiella pneumonia* и др.), устойчивых к антибиотикам (АБ). Проблема состоит в том, что производится недостаточно новых АБ и неэффективно используются уже имеющиеся.

В настоящее время антибиотикотерапия (АБТ) у детей осуществляется в большинстве случаев амбулаторно. В основном (около 80% случаев) показаниями для назначения антибиотиков (АБ) являются инфекции верхних и нижних дыхательных путей (ОРЗ, фарингит, синусит, острый средний отит и др.) Остро стоит проблема необоснованности АБТ (в мире 75%), главным образом при неосложненных ОРВИ. Следует помнить, что АБ не действуют на вирусы, не

снижают температуру, не предотвращают развитие бактериальных осложнений. Нерациональное назначение АБ в педиатрической практике приводит к:

- росту резистентности патогенной микрофлоры;
- нарушению нормального биоценоза организма;
- риску развития побочных реакций, осложнений, неблагоприятных исходов (вплоть до летальных);
- повышению затрат на лечение.

При назначении АБ у детей при внебольничных инфекциях (ВИ) педиатр должен учитывать республиканские методические рекомендации и руководствоваться следующими положениями:

1. Прежде всего доказанной или высоко вероятной бактериальной этиологией заболевания; амоксициллин как АБ 1-й линии при ВИ, обоснован прием и цефалоспоринов II и III поколения.

2. Учитывать местные данные о наиболее распространенных возможных возбудителях и их резистентность к АБ.
3. Установить предшествующую (в течение 2-3 мес.) АБТ, поскольку возможно носительство резистентной микрофлоры (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumonia* и пр.).
4. В поликлинических условиях использовать прием АБ только per os в рекомендованной на данный момент лекарственной форме (диспергируемые таблетки – рекомендации ВОЗ, ЮНИСЕФ), таблетки; парентеральное введение возможно при отказе от госпитализации и пр.
5. Исключить в амбулаторных условиях токсичные АБ с длительным периодом полувыведения (аминоглико-

зиды, фторхинолоны и др.); ВОЗ рекомендует азитромицин исключительно при урогенитальной патологии; прием макролидов обоснован в случае неэффективности пенициллинов.

6. При АБТ необходимо учитывать возраст ребенка, так как невнимание к возрастным ограничениям в раннем детском возрасте приводит к осложнениям.
7. Необходимость коррекции стартовой АБТ в случае отсутствия положительной клинической динамики в течение 48-72 час. от начала АБТ и в более ранние сроки при ухудшении состояния ребенка; при развитии серьезных побочных реакций; при уточнении возбудителя по данным микробиологического исследования.
8. При назначении коротких курсов АБТ не сочетать АБ с антигистаминными, противогрибковыми средствами, иммуномодуляторами ввиду отсутствия прямых доказательств о преимуществе такого сочетания.
9. Избегать использование жаропонижающих препаратов в сочетании с АБ, т.к. это маскирует антибактериальный эффект и тормозит смену препарата.

Согласно Перечню ВОЗ основных лекарственных средств (EssentialMedicalList, ВОЗ, 2016 г.), АБ распределены по трем категориям – классификация «AWaRe» (см. сайт ВОЗ):

- Access (доступный) – 19 молекул (ампициллин, амоксициллин и др.) для лечения распространенных заболеваний (пневмония и др.);
- Watch (наблюдение) – 11 молекул рекомендуются для эмпирических вариантов лечения определенных инфекционных заболеваний. АБ этой категории значительно повышают риск резистентности;

- Reserve (резервный) – 22 молекулы (цефалоспорины 1 поколения, полимиксины, аминогликозиды и др.) применяются только в крайних случаях при отсутствии эффекта от других вариантов лечения, при угрожающих жизни инфекциях с множественной устойчивостью к АБ.

При всем многообразии АБ различных групп их выбор в педиатрии довольно небольшой ввиду возрастных и прочих ограничений. Чаще наши врачи применяют цефалоспорины (ЦФ), аналогичные по химической структуре и механизму действия с пенициллинами. ЦФ активны в отношении большинства грамположительных (гр+) и грамотрицательных (гр-) микроорганизмов (*Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* и др.) Экспериментальные исследования (на примере пенициллинов) установили способы защиты микробных агентов от действия АБ:

- синтез ферментов β-лактамаз, разрушающих структуру молекулы АБ;
- перестройка пенициллин-связывающих белков клеточной стенки.

Точкой фармакологического действия ЦФ как β-лактамов АБ являются белки микробной оболочки, которые приводят к перестройке клеточной стенки, повышению осмотического давления и гибели микроба (бактерицидный эффект).

Из группы ЦФ II поколения самым устойчивым в отношении β-лактамаз и имеющим лучший противомикробный эффект на грамположительные и грамотрицательные бактерии является цефуроксим. С. J. Harrison и соавторы (2009 г.) в своих работах отметили, что восприимчивость *H. Influenzae*, *Strept.pneumoniae*, *M.catarralis* к цефуроксим аксетилу была выше, чем к цефдиниру, цефпрозилу (ЦФ III поколения), ко-тримоксазолу, амоксициллину, азитромицину, цефаклору. Немаловажное отличие препарата – минимальное дей-

ствие на биоценоз кишечника, что исключает лекарственную диарею, так как поступая в желудочно-кишечный тракт в неактивной форме (антибиотик-пролекарство), под действием гидролиза переходит в активное вещество (цефуроксим) в стенке тонкого кишечника. Биодоступность цефуроксима аксетила около 50 %, но она становится еще выше при приеме пищи, что ценно, учитывая пероральный прием лекарства.

Вышеизложенным свойствам оригинатора полностью соответствует Биорацеф™ (активное вещество цефуроксим аксетил 250 мг или 500 мг, SANTO, Member of Polpharma Group), что было доказано рандомизированным, открытым, независимым инициированным Польшей исследованием (2015 г.) сопоставимой биодоступности с биоэквивалентной оценкой Биорацефа™ (табл. 500 мг, покрытые пленочной оболочкой) и оригинального цефуроксима аксетила (табл. 500 мг покрытые пленочной оболочкой) у здоровых добровольцев после употребления пищи.

Биорацеф™ применяется при стрептококковом тонзиллите (острая форма ангины), вызванном в 95 % случаев β-гемолитическим стрептококком группы А (БГСА), и стрептококковым фарингите. Наибольшая заболеваемость отмечается в зимне-весенний период у детей в возрасте 5-15 лет, возможны случаи групповой заболеваемости. Сульфаниламиды, ко-тримоксазол не применяются при этой патологии, так как не обеспечивают эрадикации БГСА. Доза: 250 мг Биорацефа™ 2 раза в день во время еды. Курс 7 дней. Типичные ошибки АБТ при фарингите – замена приема АБ на местные ингаляции, полоскания и др.; сокращение курса АБТ при клиническом улучшении.

При легком и среднетяжелом течении синусита (только пероральные АБ), который является частым осложнением ОРВИ, Биорацеф™ показан как альтернативный препарат. Доза: 250 мг 2 раза в сутки. Курс в зависимости от динамики 7-10 дней. Типичные ошибки АБТ си-



нусита – назначение линкомицина (не действует на *H. influenzae*); оксациллина, ампиокса (не действует на *H. influenzae*, низкая эффективность в отношении *S. Pneumoniae*); гентамицина (не действует на *S. pneumoniae*; пероральный ампициллин (низкая биодоступность); ко-тримоксазола (высокая резистентность у *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, высокий риск развития синдрома Стивенса-Джонсона, Лайелла); доксициклина (высокая резистентность у *S. Pneumoniae*, противопоказан детям до 8 лет); внутримышечное введение АБ в амбулаторных условиях.

При остром среднем отите, возникающем как осложнение ОРЗ, Биорацеф™ показан как альтернативный стартовый препарат (при аллергии на пенициллины) *per os* 250 мг 2 раза в день во время еды. Курс в среднем 7 дней, с обязательным наблюдением ЛОР-врача. Типичные ошибки при данной АБТ: лечение неадекватными по спектру оксациллином, эритромицином, ампиоксом, линкомицином, гентамицином, сульфаниламидами; назначение токсичных АБ (аминогликозидов, ко-тримоксазола, тетрациклинов, хлорамфеникола).

Биорацеф™ рекомендован к применению и при внебольничных инфекциях мочевыводящих путей. Так, при острых цистите и пиелонефрите как альтернативный препарат 250 мг 2 раза в сутки *per os*, курс 7-10 дней. Ошибки при АБТ: назначение ЦФ I поколения (не-

достаточно активны в отношении грамотрицательных бактерий); назначение нитрофуранов, нитрозолина (не создают оптимальную терапевтическую концентрацию в почечной паренхиме); назначение ампициллина, амоксициллина, ко-тримоксазола (высокая резистентность к ним у *E.coli*); назначение фторхинолонов (противопоказаны у детей до 18 лет); проведение одно- или трехдневных курсов терапии цистита; парентеральное введение АБ при остром цистите и при неосложненном течении пиелонефрита.

При обострении хронического бронхита, неосложненной внебольничной пневмонии Биорацеф™ может быть успешно использован с учетом его высокой активности в отношении пневмококков. Доза 500 мг 2 раза в сутки, курс 7 дней. Ошибки АБТ те же, что и вышеперечисленные (назначение ампициллина, ко-тримоксазола, гентамицина, фторхинолонов с соответствующими комментариями).

Лектор поделилась положительными результатами лечения фурункулеза. Биорацеф™, назначенный в дозе 250 мг/сутки *per os*, быстро купировал воспалительный процесс. Таким образом, препарат может быть использован при пиодермии, импетиго у детей. На территории Казахстана средняя стоимость за упаковку Биорацефа® 250 мг = 2 445 тенге, 500 мг = 3 225 тг. Форма выпуска: 14 таблеток в 2-х контурных ячейках по 7 таблеток в каждой, т.е.

превышает обычное количество в упаковке (10 таблеток).

Завершая выступление, докладчик отметила, что рекомендации по выбору и применению АБ в педиатрии широко освещаются в специальной литературе, на многочисленных симпозиумах и конференциях, и, казалось бы, должны стать настольной книгой для практикующих врачей. Однако в повседневной жизни зачастую происходит иначе. Систематический анализ амбулаторных карт, проводимый в рамках многоцентровых исследований и при рутинной аналитической работе клинических фармакологов, показывает, что часто в качестве стартовой терапии врач выбирает малоэффективные и/или токсичные препараты. Родители самостоятельно ищут информацию о лекарствах на просторах Интернета. Таким образом, как никогда актуальна просветительская работа о растущей антимикробной резистентности, так как большинство населения не осведомлены об этой опасности и если повсеместно не принять срочные меры (инновации в исследовательские работы, доступ к чистой воде, сокращение излишнего использования антибиотиков в агропромышленном секторе и пр.), то к 2050 г. в мире каждые 3 секунды кто-то будет умирать от инфекционных болезней, вызванных бактериями, устойчивыми к антибиотикам.

*У.Т. Садыхова,
к.м.н., корреспондент*

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-173-177

Ночной сон у детей раннего возраста



М.И. Дубровская, О.В. Рязанова, О.К. Нетребенко, А.С. Боткина, В.В. Полунина, А.Б. Моисеев, Е.Е. Вартапетова
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Регулярный, полноценный сон в течение рекомендованного времени не только влияет на качество жизни и состояние психического и физического здоровья в целом, но и является профилактикой когнитивных, эмоциональных и соматических расстройств. Между тем частота ночных пробуждений среди детей раннего возраста колеблется от 20 % до 66 %. В обзоре литературы представлены современные данные о ночном сне у детей раннего возраста. Описаны методики, используемые для оценки продолжительности сна у детей. Представлены результаты исследований, согласно которым наиболее значимыми причинами нарушения ночного сна являются грудное вскармливание, наличие тревоги и депрессии у матери, практика совместного сна ребенка с родителями. Обсуждаются вопросы совместного сна ребенка и родителей не только как культурологической особенности, но и как индикатора возможных проблем в семье и возможного способа компенсации отсутствия семейной и партнерской близости. Отдельно рассматриваются факторы, влияющие на скорость засыпания и качество сна, в т.ч. особенности пищевого рациона. Показана роль аминокислот в процессах засыпания и регуляции сна и положительное влияние питания с преобладанием углеводного компонента.

Ключевые слова: ночной сон, дети раннего возраста, ночные пробуждения, совместный сон, питание.

Для цитирования: Дубровская М.И., Рязанова О.В., Нетребенко О.К. и др. Ночной сон у детей раннего возраста. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(2):173–177. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-173-177.

Night sleep in toddlers

M.I. Dubrovskaya, O.V. Ryzanova, O.K. Netrebenko, A.S. Botkina, V.V. Polunina, A.B. Moiseev, E.E. Vartapetova
Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

A regular restful sleep for a recommended time affects the quality of life and psychic/physical health and prevents cognitive, emotional, and somatic disorders. Meanwhile, the rate of nocturnal awakenings among toddlers is 20–66 %. This paper reviews current data on night sleep in toddlers. Techniques for assessing sleep duration in children are addressed. Research findings demonstrate that the most important causes of sleep disturbances are breastfeeding, mother's anxiety and depression, and sleeping with parents. Sleeping with parents is not only a cultural feature but also indicates potential problems in the family being a means of compensating for the lack of partner intimacy and family relations. Factors affecting sleep transition and sleep quality (including the specifics of food intake) are discussed. It was demonstrated that amino acids are important for falling asleep and sleep regulation. A high-carbohydrate diet is also beneficial.

Keywords: night sleep, toddlers, nocturnal awakenings, sleeping with parents, nutrition.

For citation: Dubrovskaya M.I., Ryzanova O.V., Netrebenko O.K. et al. Night sleep in toddlers. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(2):173–177. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-173-177.

Введение

Нарушение сна у детей является важной медико-социальной проблемой. Согласно данным ВОЗ и Американской академии медицины сна, продолжительность сна младенцев до 1 года должна составлять 12–17 ч в сутки, а детей в возрасте 1–2 и 3–4 лет – 11–14 ч и 10–13 ч в сутки соответственно. Уменьше-

ние продолжительности сна ведет к снижению внимания, ухудшению памяти и обучения, нарушениям поведения, увеличивает риск развития гипертонии, ожирения, сахарного диабета. Хроническое недосыпание у подростков ассоциируется с увеличением риска несчастных случаев и травм, депрессии и суицидальных мыслей [1].

Методы оценки сна у детей раннего возраста

В современных исследованиях для измерения активности и сна у детей раннего возраста используется актиграфия, которая позволяет оценивать сон в привычных условиях [2]. Миниатюрный акселерометр (похожий на наручные часы) прикрепляется к запястью, лодыж-



ке или талии и непрерывно регистрирует движение в течение длительного периода не менее 7 дней подряд. Наиболее доступными методами остаются анкетирование и заполнение дневника сна. Дневник представляет собой 24-часовое расписание на одном листе, в которое родители записывают время сна, засыпание и вставание с постели, купание и ночные пробуждения (о которых они знают) в течение указанного периода исследования. Для оценки ежедневного режима сна используются краткая анкета детского сна (BCSQ), опросник детских привычек сна (CSHQ), опросник по практике сна (SPQ), краткий опросник по детскому сну (BISQ). Например, краткий опросник по детскому сну содержит пункты по оценке характера сна, проблем со сном и экологии сна. Для оценки режима сна используются такие вопросы, как: продолжительность ночного сна, продолжительность дневного сна, 24-часовая продолжительность сна, дремлют ли дети днем и если дремлют, то в одно ли и то же время каждый день. Проблемы со сном отражены в вопросах: частота ночных пробуждений, необходимость помощи родителей в засыпании после пробуждения, легкость самостоятельного засыпания ночью, трудности сна в одиночестве и считают ли родители, что у ребенка есть проблема со сном. Вопросы по экологии сна включают: время отхода ко сну, время бодрствования, наличие у малышей обычного распорядка сна, условия во время ночного сна (расположение во время ночного сна) и способ засыпания ночью [3].

Влияние сна на формирование когнитивных функций

Механизмы регуляции сна и бодрствования начинают формироваться в эмбриональном периоде, а циклические изменения моторной активности плода наблюдаются уже с 22–24-й недели беременности. В первую очередь это обусловлено постепенным увеличением продукции нейромедиаторов, которая полностью формируется к трем годам [4].

Сон способствует психическому и физическому восстановлению, развитию иммунной системы и жизнеспособности организма в целом. Исследования показывают, что длительное недосыпание большинства экспериментальных животных приводит к летальному исходу [5, 6]. Депривация быстрой фазы сна в раннем возрасте у грызунов обуславливает увеличение скорости апоптоза нейронов и уменьшение массы мозга, а в более старшем возрасте – появление поведенческих нарушений и склонность к агрессии [7]. Хронический фрагментированный сон приводит к нарушению когнитивных функций, обусловленных активацией гиппокампа, за счет снижения нейрогенеза [8].

Закрепление памяти связано с медленным сном. Исследования у взрослых с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии выявили активность нейронов в областях мозга, поддерживающих эпизодическую память во время медленного волнового сна, а у детей раннего возраста – способность недавних воспоминаний реактивироваться во время сна, что отражает активацию гиппокампа и его способность отличать старые стимулы от новых [9]. Во время естественного полноценного ночного сна можно оценить функциональный вклад гиппокампа на раннем этапе развития временной и пространственной памяти, а также степень активации гиппокампа у двухлетних детей [10]. Изучение влияния дневного сна на закрепление памяти у маленьких детей показало, что дневной сон после обучения улучшает показатели памяти [11].

Ночные пробуждения у детей раннего возраста

Длительный дневной сон приводит к уменьшению продолжительности ночного сна, напротив, укорочение дневного сна способствует более продолжительному ночному сну у 1,5-летних детей [12]. В долгосрочном популяционном исследовании ($n = 32\ 662$) [13] показано, что короткая продолжительность

сна (≤ 10 ч) и частые ночные пробуждения в 18 мес. являются факторами риска развития у ребенка нарушения контроля поведения и эмоций в 18 мес. и 5 лет по сравнению с контрольной группой детей, которые спали не менее 13 ч в 18 мес. Установлено, что частые ночные пробуждения характерны для маленьких детей с проблемами развития, такими как аутизм и умственная отсталость [14]. Дети, получающие грудное вскармливание в ночное время, чаще просыпаются и, соответственно, имеют более короткую продолжительность ночного сна по сравнению с детьми без ночного кормления [12]. Ночные пробуждения среди детей раннего возраста – частая проблема, их частота колеблется от 20 % до 66 % [15]. При изучении ночного сна 590 здоровых младенцев (в возрасте 2–11 мес.) и 512 детей ясельного возраста из восьми провинций Китая была установлена следующая частота ночных пробуждений: дети первого года жизни не просыпались, просыпались за ночь 1 раз, 2 раза и ≥ 3 раз в 6,8, 20,2, 33,2 и 39,3 % случаев соответственно, дети ясельного возраста – в 25,8, 34,6, 23,8 и 15,8 % случаев соответственно. Ночные пробуждения чаще отмечались у мальчиков на грудном вскармливании у молодых матерей с низким уровнем образования. Было показано, что у младенцев, просыпавшихся 2 раза за ночь, индекс психического развития значительно выше, чем у детей, которые не просыпались или просыпались ≥ 3 раз за ночь. У детей ясельного возраста, просыпавшихся ≥ 3 раз за ночь, индекс психического развития оказался значительно ниже, чем у детей, которые просыпались реже. Частые ночные пробуждения у детей раннего возраста были связаны с грудным вскармливанием, наличием тревоги и депрессии у матери и практикой совместного сна детей с родителями [15].

Совместный сон с ребенком

Организация сна детей раннего возраста изучается наиболее часто. Распространенность совместного

сна отражает культурные ценности и убеждения людей различных стран и континентов. Совместный сон поощряется в культурах, где взаимозависимость и связь между родителями и детьми являются целью воспитания (Азия). В культурах, где ценятся индивидуализм и автономия (Европа, Северная Америка и Австралия), совместный сон не приветствуется, кроме того, считается, что он может привести к внезапной смерти младенца [16].

При изучении сна детей первого года жизни в 2000 американских семьях было выявлено, что частота совместного сна с родителями в возрасте 1 мес. достигала 81,1 %, 3 мес. – 63,0 %, при этом частота раздельного сна в 6 мес. составляла уже 55,0 %, а в 12 мес. – 71,4 % [17]. У детей, которые чаще засыпали в одиночестве в отдельной кровати, отмечались большая продолжительность ночного сна, меньшее количество ночных пробуждений и более длительные эпизоды непрерывного сна [18].

Выбор родителями совместного или раздельного сна со своим маленьким ребенком отражает как существующие культурные нормы воспитания, так и представления родителей о благополучии их ребенка, что может противоречить культурным нормам. Родителей, нарушающих культурные нормы, часто критикуют, что в свою очередь может привести к депрессии и нарастающей тревожности относительно сна ребенка [17].

Эмоциональная доступность матери перед сном определяется уже с 1-го месяца жизни ребенка и не зависит от режима и условий его сна, обратно коррелирует с прерывистым сном матери и негативным отношением к родительству в паре, а также положительно ассоциируется с адаптацией матери к семейным отношениям в браке и положительным отношением к родительству в паре [19]. Качество сна у матерей, которые спят вместе с детьми старше 6 мес., хуже, чем у матерей, которые спят отдельно от ребенка с его рождения или с какого-либо возраста до 6 мес. [19].

Постоянный совместный сон с младенцем в течение первого года жизни младенца, особенно в культуре, в которой это не поддерживается, может быть признаком существующих у супружеской пары напряженности и проблем, которые становятся очевидными после рождения ребенка. Напряженность в супружеской и родительской сферах, остро переживаемая матерью, может реализоваться в упорядочении режима сна ребенка, чтобы она могла проводить больше времени с ним в ночное время, возможно, как способ компенсации ощущаемого отсутствия семейной и партнерской близости. Кроме того, усиление депрессивных симптомов и беспокойство матерей по поводу ночного бодрствования ребенка, по-видимому, побуждают их искать и проводить больше времени со своими детьми ночью, несмотря на отсутствие проблем у ребенка [19].

Влияние питания на качество сна

Чередование периодов сна и бодрствования регулируется циркадными ритмами, гормональным фоном и факторами внешней среды. Важная роль в процессах засыпания и регуляции сна отводится триптофану и его производным (серотонину и мелатонину). Серотонин – это нейротрансмиттер, контролирующий ритмы сна и бодрствования, настроение, аппетит, температуру тела, адаптацию к стрессу. Он синтезируется в желудочно-кишечном тракте, тромбоцитах, головном и спинном мозге из триптофана путем гидроксирования с образованием 5-гидрокси триптофана и его последующим декарбоксихированием. В отличие от триптофана и 5-гидрокси триптофана, серотонин не способен проникать через гематоэнцефалический барьер. В эпифизе из серотонина образуется мелатонин – биогенный амин, непосредственно участвующий в регуляции суточных биоритмов. Аминокислоты триптофан, фенилаланин, тирозин, валин, лейцин, изолейцин, с учетом

особенности их химического строения, относят к группе больших нейтральных аминокислот (LNAA). Их транспорт через гематоэнцефалический барьер является конкурентным, так как осуществляется общей белковой транспортной системой (L-системой). При употреблении пищи с повышенным содержанием белка, по мере нарастания концентрации в крови больших нейтральных аминокислот и особенно разветвленных аминокислот (лейцина, изолейцина, валина), скорость транспорта триптофана в головной мозг уменьшается [20, 21]. У младенцев, получающих стандартную адаптированную молочную смесь, отмечалось снижение уровня триптофана по сравнению с детьми, получающими грудное молоко или молочную смесь, обогащенную триптофаном. При этом на продолжительность сна влияла не столько концентрация в сыворотке крови триптофана, сколько соотношение триптофан/LNAA [22, 23].

Питание с преобладанием углеводного компонента положительно воздействует на скорость засыпания и качество сна. Это связано с активацией синтеза пептидов и избирательным транспортом больших нейтральных аминокислот в мышечные клетки под действием инсулина. Таким образом, высвобождается система транспортных белков, участвующих в поступлении триптофана через гематоэнцефалический барьер [24]. Так, постпрандиальное увеличение соотношения триптофан/LNAA отмечалось у здоровых добровольцев на фоне диеты с высоким гликемическим индексом (ГИ) в отличие от лиц, получавших низкоуглеводное питание [25, 26].

Питание детей второго полугодия жизни и детей более старших возрастных групп можно дополнять детскими молочными питательными кашками «ФрутоНяня», обогащенными инулином. Включение данных продуктов в вечернее кормление детей может способствовать более длительному насыщению, что в свою очередь поможет увеличить продолжительность сна, так



как ребенок будет реже просыпаться от голода.

Употребление молока промышленного производства с низким или высоким ГИ не влияет на режим сна детей ясельного возраста, ГИ грудного молока аналогичен ГИ молока промышленного производства с низким ГИ. Прием углеводов во время ужина и более калорийная пища обеспечивают большую продолжительность сна у детей раннего возраста [27].

Добавление в состав адаптированных молочных смесей рисовой муки, потребление молочных каш за несколько часов до сна положительно сказывается на качестве сна младенцев и детей раннего возраста вследствие серотонинергического эффекта и ощущения сытости [28].

Нарушение пищевого поведения, отсутствие культуры питания и низкий уровень жизни обуславливают повышенное потребление гидрогенизированных масел, маргаринов и продуктов, жаренных во

фритюре, не только взрослыми, но и детьми раннего возраста. Питание с преобладанием насыщенных жирных кислот и дефицитом омега-3 полиненасыщенных жирных кислот влияет на продукцию мелатонина и приводит к изменениям циркадных ритмов и нарушению ночного сна. Следствием дефицита докозгексаеновой кислоты (DHA) в развивающемся мозге являются расстройства зрения, когнитивной сферы и обучения, связанные с нарушениями процессов нейрогенеза и синтеза нейромедиаторов [29]. По результатам рандомизированного плацебо-контролируемого исследования у детей, получающих DHA в течение 16 нед., отмечалось увеличение продолжительности сна на 58 мин по сравнению с группой контроля [30].

Заключение

Таким образом, рассмотренные в настоящей статье результаты многочисленных исследований характера сна, проблем со сном и

экологии ночного и дневного сна у детей раннего возраста разных рас и континентов в основном отражают физиологические процессы, которые обеспечивают формирование механизмов регуляции сна и бодрствования, а также созревание центральной нервной системы ребенка. При рационально организованном режиме сна, благоприятном психологическом климате в семье и рациональном питании у детей чаще наблюдается полноценный ночной сон, что имеет большое значение в формировании когнитивных функций и эмоциональной сферы ребенка раннего возраста.

Благодарность

Авторы и редакция благодарят АО «ПРОГРЕСС» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки данной публикации.

Список литературы находится в редакции

Сведения об авторах:

Дубровская Мария Игоревна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-3487-2451.

Рязанова Ольга Владимировна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-8577-3373.

Нетребенко Ольга Константиновна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-3366-6824.

Боткина Александра Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-6890-2041.

Полунина Виктория Валерьевна – д.м.н., профессор кафедры реабилитации, спортивной медицины и физической культуры педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-7165-6515.

Моисеев Анатолий Борисович – д.м.н., заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-1704-2456.

Вартапетова Екатерина Евгеньевна – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-9999-7634.

Контактная информация: Дубровская Мария Игоревна, e-mail: marigdubr@gmail.com. Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Конфликт интересов отсутствует.

Впервые опубликовано в журнале «РМЖ. Мать и дитя», Т. 4, № 2, 2021

Современные возможности коррекции фактического питания детей различных возрастных групп

В настоящее время организация питания у детей раннего возраста должна быть направлена на профилактику неинфекционных заболеваний – ожирение, сахарный диабет и др. Для достижения этой цели необходимы поддержка грудного вскармливания, профилактика алиментарно-дефицитных состояний, формирование правильных вкусовых предпочтений, адекватное поступление критически значимых нутриентов. Характер питания в раннем детстве оказывает значительно большее влияние, чем во всей последующей жизни, на физическое и психическое развитие, и соответственно на будущее здоровье человека.

Организм ребенка нуждается в регулярном поступлении извне многих витаминов и минеральных веществ. Гиповитаминоз невозможно устранить простым потреблением продуктов питания, поэтому необходим прием витаминных комплексов. Как распознать, чего именно не хватает растущему организму? Как восполнить этот дефицит в рационе ребенка? Эти и другие вопросы осветила в своем выступлении на IX съезде детских врачей Казахстана (21-23 апреля 2021 г., г. Алматы, РК) директор Ассоциации нутрициологов и диетологов, профессор НАО МУК, профессор школы общественного здоровья и биомедицины С.В. Плясовская (г. Караганда, РК).

ВОЗ опубликовала рекомендации для составления рациона взрослых в период пандемии ввиду условий карантина (домашняя изоляция, переизбыток, гиподинамия и пр.). Рацион должен быть снижен на 300-400 ккал/сутки. Российские методические рекомендации для детей 3-18 лет указывают на снижение до 200-400 ккал/сутки; потребление энергии (в %) по приемам пищи: завтрак – 25%, 2-й завтрак – 5%, обед – 35 %, полдник – 10%, ужин – 25 %. В рацион следует включать основные традиционные продукты: хлеб, молочные продукты, мясо, рыба, птица, яйца и т.д. В резюме рекомендаций вы-

делено положение: «В целях повышения пищевой плотности в рацион рекомендуется включать обогащенную и специализированную пищевую продукцию, включая биологические активные добавки (БАД)».

Лектор на основании недавних собственных исследований возглавляемой кафедры (НАО МУК, г. Караганда, РК) констатировала, что потребление сахара у детей в возрасте 6-12 мес. в 2 и более раза превышает норму (прикорм с избытком простых углеводов), также увеличено потребление натрия, магния, фосфора при дефиците калия, кальция, железа. Касательно витаминов обнаружен выраженный дисбаланс: дефицит витаминов С и А при избытке никотиновой кислоты (вит. РР). Это объясняется приготовлением прикорма в домашних условиях (согласно принятой в РК программе по питанию детей раннего возраста), когда качество продуктов не всегда гарантировано, содержание в них витаминов и микроэлементов как правило снижено. В питании детей старше 2-х лет преобладает «фастфуд» (жирная, соленая, жареная пища, газированные напитки), на что указывает избыток магния, фосфора, вит. РР. Потребление рафинированных углеводов в возрасте 1-3 года превышает физиологическую норму в 3 (!) раза, что приведет в последующем

к метаболическим нарушениям, инсулинорезистентности. У младших школьников на фоне нормального поступления белков и жиров 70 % рациона составляют простые углеводы (сахар). ВОЗ рекомендует запретить добавление сахаров и других подсластителей во все продукты промышленного производства для детского питания. Этот запрет поддерживает Европейское общество гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов, которое призывает не добавлять сахар или соль в продукты прикорма и фруктовые соки, избегать подслащенных сахаром напитков. Несбалансированное поступление минеральных веществ и витаминов: дефицит железа, кальция, антиоксидантов, витаминов А и С при избытке натрия, магния. Базовая обеспеченность витаминами детей в возрасте 6-7 лет (определение только в моче) составила 20-50 % (витамины С, В1, В2, никотиновая кислота, В6). Чем старше ребенок, тем ниже обеспеченность витаминами, что обусловлено как экзогенными факторами, а именно:

- недостаточное и несбалансированное питание;
- религиозные запреты, вегетарианство;
- кулинарная обработка, сезонный дефицит, неправильное хранение;
- рафинированные продукты (особенно актуально!);



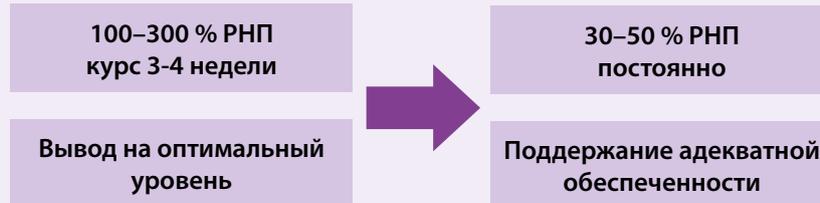
так и эндогенными причинами:

- мальабсорбция;
- расход в период роста;
- глистные инвазии;
- прием слабительных;
- лихорадка;
- острые и хронические заболевания, стресс.

Для Казахстана характерны субнормальная обеспеченность (дефицит витаминов в организме на биохимическом уровне) и гиповитаминоз (резкое, но неполное снижение запасов витаминных ресурсов), авитаминоз не регистрируется. Избирательные вкусовые привычки детей-«малоежек» (отказ от мяса, молока, рыбы, овощей и пр.) – еще одна причина витаминной недостаточности. Причем с ростом экономического развития страны таких детей становится все больше.

Дефицит витаминов во время беременности сказывается на здоровье будущего ребенка: повышает риск перинатальной патологии, увеличивает детскую смертность, является причиной недоношенности, врожденных аномалий и пр.

Проблема гиповитаминоза не может быть разрешена простым увеличением потребления продуктов питания, необходим прием витаминных комплексов. Целесообразность приема именно витаминно-минеральных комплексов обоснована тем, что как правило встречается дефицит не какого-то одного витамина, а полигиповитаминозные состояния. Во многих случаях витамины взаимно усиливают оказываемые ими физиологические эффекты. Так, например, содружественное действие фолиевой кислоты и цианкобаламина на кроветворение. Синергичными являются витамины группы В. В некоторых случаях токсичность витаминов уменьшается при их комбинированном действии: витамин А снижает токсичность витамина D. Невозможно ликвидировать нарушения, обусловленные дефицитом витамина В6, если существует недостаток витамина В2, так как в превращениях витамина В6 принимают участие витамин-



РНП – рекомендуемые нормы потребления

Каденцова В.М. – профессор, доктор биологических наук, заведующая лабораторией витаминов и минеральных веществ НИИ питания РАМН

Рисунок 1. Рекомендуемая схема приема витаминно-минеральных комплексов

В2-зависимые ферменты. Для лучшего всасывания витамина С в кишечнике нужен биотин. В группу риска развития витаминной недостаточности входят дети раннего возраста и подростки, больные дети, юниоры, дети из семей с низким социально-экономическим уровнем жизни. В нашем исследовании для коррекции витаминного дефицита использовалась линейка биологических активных добавок к пище Супрадин®Кидс (фирма «Байер»). Все они содержат набор витаминов в количестве, сопоставимом с РНП (см. рис. 1).

Преимущество выбора:

- оптимальный состав для дифференцированного подхода в зависимости от дефицита, возраста;
- витамины, входящие в состав, полностью идентичны «природным», содержащимся в натуральных пищевых продуктах и по химической структуре, и по биологической активности;
- прием после еды обеспечи-

вает полное эффективное взаимодействие витаминов с компонентами пищи;

- химическая чистота, обеспеченная современной технологией производства и постоянным контролем фирмы-производителя, санитарно-эпидемиологическим надзором;
- пероральный прием, в большинстве случаев исключая аллергические реакции, которые регистрируются при парентеральных введениях лекарственных гипердоз;
- разнообразный диапазон лекарственных форм – таблетки, жевательные драже, приятные органолептические свойства, обуславливающие комплаентность приема, индивидуальные упаковки.

Профессор подчеркнула, что эффект от витаминотерапии чаще достигается только к концу 3-го месяца (Каденцова В.М. и др., см. рис. 2), поэтому подход должен быть индивидуальным.

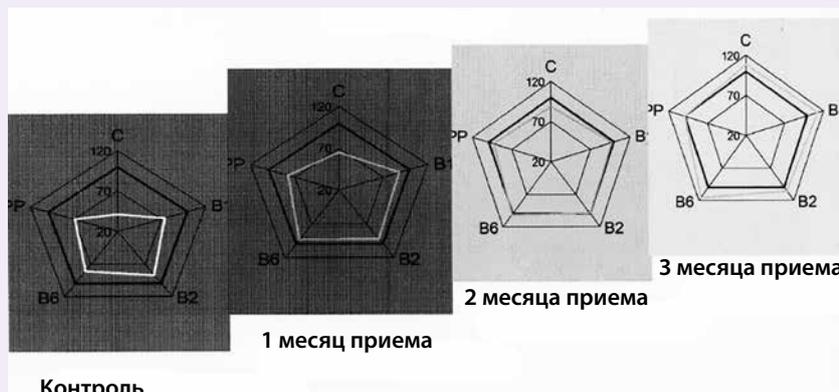


Рисунок 2. Результаты коррекции витаминного статуса детей в возрасте 6-7 лет

Входящие в состав Супрадин®Кидс в форме мармеладных рыбок омега-3 и холин увеличивают познавательную активность и концентрацию внимания, улучшают кратковременную память у детей. Омега-3 (длинноцепочечная ненасыщенная жирная кислота ДЦПНЖК) в отличие от линолевой кислоты (омега-6) имеет целых три ненасыщенных связи, предотвращает слипание тромбоцитов, усиливает кровоток и снижает воспаление; формирует когнитивное развитие ребенка. В первые 7 лет жизни мозг устанавливает 1 800 000 нейронных связей в секунду, а ДЦПНЖК активно участвует в их формировании, так как 40 % жировой массы мозга составляют ДЦПНЖК. К сожалению, источников жирных кислот в нашей пище очень и очень мало, поэтому доступные витамины Супрадин®Кидс служат хорошим источником полноценных жирных кислот Омега-3. Холин или витамин В4 – витаминоподобное вещество, обладающее мембранопротекторным, антисклеротическим, ноотропным, антидепрессантным и успокаивающим действием. Доза для детей 3-4 лет – 1 жевательная таблетка в день, детям 4-14 лет – 2 таблетки в день во время еды. Курс 1 месяц.

Для детей старше 3-х лет (период активного развития детского организма) и для школьников (сложная образовательная программа) показан Супрадин®Кидс в форме мармеладных мишек, который содержит полный комплекс витаминов и микроэлементов. Доза для детей старше 3 лет – 1 мармеладка в день во время еды, старше 7 лет – 1-2 пастилки в день. Курс 1 месяц.

С трех лет Супрадин®Кидс иммуно-витаминный комплекс, усиленный облепихой и витамином С. Доза – детям 3-7 лет 2 пастилки/день, 7-14 лет – 3 пастилки/день. Учитывая, что железо-окисляющий агент, важно содержание в этом комплексе антиоксидантов – витаминов Е и С. Следует помнить, что всасывание железа тормозят танины, которых много в чае, кофе, кока-коле, поэтому следует запивать витамины только водой. «Оранжевое лекарство» облепиха представляет естественный концентрат биоактивных веществ, содержит полиненасыщенные жирные кислоты, обладающие антисклеротическими свойствами, и каротиноиды, действующие как мощный антиоксидант. Благодаря большому количеству токоферола, витамина К, фосфолипидов, масло облепихи является прекрасным противовоспалительным, болеутоляющим, регенерирующим и противомикробным средством.

Жевательные драже «Волшебные бобы» назначаются с 3-6 лет по 2-3 драже в сутки, с 7 и более лет – 3 драже в сутки

Супрадин® иммуно форте эхинацея рекомендуется для взрослых и детей старше 14 лет с предварительной консультацией врача: форма выпуска гранулы в саше, 2 саше в день во время еды. Курс – 1 месяц. Недопустимо превышение суточной дозы и прием до 14-летнего возраста! В состав входит эхинацея, прополис, цинк, аскорбиновая кислота. Цинк – не самый упоминаемый микроэлемент, но он нужен для производства белков и ДНК, роста и восстановления мышц, помогает иммунной системе бороться с вирусами (герпес, энтеровирусы, вирус энцефаломиелита) и бак-

териями, улучшает пищеварение, регулирует выработку гормонов (инсулина и др.) Прополис (пчелиный клей) оказывает губительное действие на некоторые виды болезнетворных бактерий (стафилококки, стрептококки, туберкулезная палочка Коха). При этом прополис не влияет на здоровую микрофлору кишечника, что исключает дисбактериоз. Этот компонент повышает иммунитет, тонизирует, способствует рубцеванию язвы желудка и 12-перстной кишки, а также сращиванию костей при переломах. Эхинацея обладает иммунорегуляторным (активирует клеточный и гуморальный иммунитет, систему комплемента), оказывает противовоспалительное и антиоксидантное действие. Клинические исследования показали отсутствие при использовании эхинацеи гиперчувствительности и побочных эффектов.

В заключение профессор С.В. Плясовская акцентировала внимание на экстренной разработке и утверждении Национальной программы по вскармливанию и питанию детей, методических рекомендаций по питанию при различных детских нозологиях в соответствии с достижениями современной нутрициологии. Подобные документы приняты в ближайших республиках, а Казахстан руководствуется только международными рекомендациями без учета местных особенностей. Лектор также выразила надежду на выделение отдельной секции по проблемам детского питания в рамках будущих педиатрических форумов.

*У.Т. Садькова, к.м.н.,
корреспондент*

Супрадин®
КИДС

Активирует
ИММУНИТЕТ
и позволяет
не заболеть



Ваш ребенок самый лучший

Супрадин® Кидс рыбки

Свидетельство о государственной регистрации № RU.7799.11.003.E.000653.03.19 от 11.03.2019. Область применения: Для реализации населению в качестве биологически активной добавки к пище – дополнительного источника витаминов А, D, E, C, B1, B2, B6, B12, фолиевой кислоты, ниацина, цинка, железа. **Рекомендации по применению:** Детям старше 3 лет по 2 жевательные пастилки в день во время еды, детям старше 7 лет по 3 жевательные пастилки в день во время еды. Продолжительность приема – 1-2 месяца. **Противопоказания:** Индивидуальная непереносимость компонентов. Нарушение углеводного обмена, сахарный диабет, избыточная масса тела. Перед применением необходимо проконсультироваться с врачом-педиатром. Детям до 14 лет принимать БАД по согласованию и под наблюдением врача-педиатра. Особые указания по применению у беременных и кормящих грудью женщин в листке – вкладыше/этикетке отсутствуют. **Изготовитель (производитель):** Ф. Хундликер + Ко АГ, Хайнштрассе 18, CH-8953, Дитikon, Швейцария; **Упаковано:** Амафарм ГмбХ, Д-66539 Оксенвальд 3, Ноллнкирхен, Германия для Байер Консьюмер Кар АГ, 4052 Базель, Петер Меридан Штрассе 84, Швейцария. **Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара) и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью БАД:** ТОО «Байер КАЗ» Ул. Тимирязева, 42, бизнес-центр «Экспо-Сити», пав. 15 050057 Алматы, Республика Казахстан. Тел.: +7 701 715 78 46 – круглосуточно, Тел.: +7 727 258 80 40 (100) – в рабочее время, факс: +7 727 244 70 01 e-mail: kz.claims@bayer.com

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



Перед применением необходимо проконсультироваться с врачом. Самолечение может быть вредным для здоровья.

LMR-CH-20210419-63

Супрадин® КИДС

РЫБКИ способствует повышению IQ ребенка

B12

C

B6

B3

ОМЕГА 3

ХОЛИН

Ваш ребенок самый лучший

Супрадин® Кидс рыбки

Свидетельство о государственной регистрации № RU.7799.88.003.E.001903.04.16 от 27.04.2016 г. **Область применения:** Для реализации назначения в качестве биологически активной добавки к пище – дополнительного источника холина, витаминов С, В6, В12 и ниацинамида (никотинамида). **Рекомендации по применению:** Детям старше 3 лет – по 1 жевательной пастилке в день во время еды, детям 4-14 лет – по 2 жевательные пастилки в день во время еды. Продолжительность приема – 1 месяц. **Противопоказания:** Индивидуальная непереносимость компонентов, сахарный диабет, ожирение. Перед применением необходимо проконсультироваться с врачом. Особые указания по применению у беременных и кормящих грудью женщин в листке – вкладыше/этикетке отсутствуют. **Изготовитель:** Амафарм ГмбХ, Д-68539 Оксенвальд 3, Нойнбурген, Германия для Байер Консьюмер Кэр АГ, 4052 Базель, Петер Мернан Штрассе 84, Швейцария. **Импортер / организация:** АО «БАЙЕР», 107113, Россия, г. Москва, ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231-12-00, www.bayer.ru. **Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара) и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью БАД:** ТОО «Байер КАЗ» Ул. Тимирязев, 42, бизнес-центр «Экспо-Сити», пав. 15 050057 Алматы, Республика Казахстан. Тел.: +7 701 715 78 46 – круглосуточно. Тел.: +7 727 258 80 40 (106) – в рабочее время. Факс: +7 727 244 70 01 e-mail: kz.claims@bayer.com

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



Перед применением необходимо проконсультироваться с врачом. Самолечение может быть вредным для здоровья.

LMR-CH-20210419-64

Синдром Сильвера–Рассела у ребенка 7 месяцев: клиническое наблюдение



Н.Р. Хафизова, Д.Р. Мерзлякова, Ю.Ф. Сафина
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, Россия

Наследственные заболевания у детей — очень важная проблема в современном мире. Среди них выделяется обширная группа синдромов, проявляющихся низкорослостью и обусловленных хромосомными и генными мутациями. Одним из характерных признаков этих заболеваний является задержка внутриутробного и постнатального развития, к таким заболеваниям с задержкой пренатального и постнатального развития, относится синдром Сильвера–Рассела (ССР) [1–4]. Данное заболевание впервые описали Г.К Сильвер в 1953 г. и А. Рассел в 1954 г. в виде внутриутробной задержки развития в сочетании с низкорослостью и увеличением уровня гонадотропина в моче. Уже на 6–7-й неделе беременности возникают эмбриональные нарушения с поражением 7, 11, 15, 17 и 18-й хромосом [5, 6], которые отвечают за рост плода, при данном синдроме наблюдается явление однородительской, материнской дисомии — наследование двух копий хромосомы от матери. У ребенка с ССР с рождения отмечаются гипотрофия, отставание в росте (длина тела до 45 см). С возрастом отставание в росте усугубляется, этому способствует имеющийся дефицит гормона роста [2, 3]. Фенотипические проявления ССР — маленькое треугольное лицо, суживающееся книзу, с выраженными лобными буграми, асимметрия тела, увеличение мозговой части черепа по сравнению с лицевой. Характерны высокое небо, оттопыренные уши [2, 3, 5]. Из других изменений часто выявляются деформация стоп, сколиоз позвоночника, нарушение проводимости миокарда, гипогликемия в популяции ССР выявляется с частотой 1 случай на 300 тыс. родившихся. Данный синдром, наряду с другими наследственными заболеваниями, не имеет специфического лечения. В качестве примера приводим описание катamnестического наблюдения ребенка с ССР в условиях ГБУЗ РДКБ г. Уфы.

Клиническое наблюдение

В 5 мес. мама больной девочки обратилась в кабинет катamnеза с жалобами на задержку физического и моторного развития ее ребенка.

Из анамнеза: ребенок от матери 22 лет, семья полная, проживает в одном из районов Республики Башкортостан, материально-бытовые условия удовлетворительные. Бесплодие, не поддающееся лечению. Данная беременность первая, наступила в результате экстракорпорального оплодотворения, протекала на фоне фетоплацентарной недостаточности и плацентарных нарушений 2-й степени. Роды оперативные, на сроке 34 нед.

При рождении выставлен диагноз: задержка внутриутробного развития 3-й степени, симметричная форма.

Интранатальная асфиксия с оценкой по шкале Апгар 4/5 баллов. Масса тела при рождении 1110 г, рост 36 см. Сразу после рождения проводились реанимационные мероприятия в связи с дыхательными нарушениями. Девочка была переведена на аппаратное дыхание, выхаживалась в кувезе, получала зондовое кормление грудным материнским молоком. Первые 11 дней жизни ребенок провел в отделении реанимации новорожденных с диагнозом: врожденная пневмония на

фоне пневмопатии. Недоношенность 34 нед. Задержка внутриутробного развития 3-й степени по гипопластическому типу. Множественные стигмы дизэмбриогенеза.

На 12-е сутки жизни девочка переведена в отделение патологии новорожденных ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова, где находилась в течение месяца на долечивании и выхаживании. *Заключительный клинический диагноз:* основной — задержка внутриутробного развития по гипопластическому типу; сопутствующий — респираторный дистресс-синдром, осложненный пневмонией тяжелой степени, острое течение, дыхательная не-

достаточность 0-й степени, дыхательная недостаточность 3-й степени (ИВЛ) нивелирована (реконвалесцент). Ранняя анемия недоношенных тяжелой степени купирована. Церебральная ишемия 1-й степени, острый период, синдром угнетения. Преретинопатия недоношенных. Функционирующий артериальный проток. Врожденная аномалия развития шейного отдела позвоночника. Гипоплазия шейных позвонков. Укорочение левых верхних и нижних конечностей (гемигипоплазия). Незрелость тазобедренных суставов. Задержка внутриутробного развития, врожденная гипотрофия 3-й степени. Постнатальная гипотрофия 1-й степени. Постконцептуальный возраст 40 нед.

В связи с текущей дезинфекцией родильного дома ребенок переведен для дальнейшего наблюдения и лечения в отделение патологии новорожденных ГБУЗ РДКБ г. Уфы, где находился 12 дней с основным диагнозом: недоношенность 34 нед и сопутствующим диагнозом: задержка внутриутробного развития. Гипотрофия 3-й степени. Перинатальное поражение ЦНС, острый период, синдром двигательных нарушений.

На 52-х сутках жизни состояние ребенка стабилизировалось, масса

тела составила 1990 г, рост – 39 см; девочку с мамой выписали домой. Были даны рекомендации: 1) наблюдение участкового педиатра в группе здоровья 2Б; 2) свободное грудное вскармливание; 3) ежедневные прогулки от 15–30 мин до 4–5 ч, дробно, в теплую погоду; 4) ежедневные гигиенические ванны; 5) общие анализы крови и мочи ежемесячно; 6) медицинский отвод от профпрививок до 6 мес.; 7) эхоКГ в 6 мес.; 8) наблюдение невролога, окулиста, ортопеда по месту жительства; 9) витамин D (колекальциферол 15000 МЕ/мл) по 2 капли 1 р/день *per os* круглогодично; фолиевая кислота по 1/4 таблетки 2 р/день *per os*; эубиотики *per os* по инструкции.

В 5 мес. мама девочки обратилась в кабинет катамнеза, масса тела на момент обращения составила 2920 г, рост – 39,5 см, окружность груди – 31 см. Неврологический статус: ребенок активен, сознание ясное. Физическое развитие оценено как очень низкое, дисгармоничное. Гипотрофия 2-й степени. В связи с очень несимметричными пропорциями тела (большая голова относительно тела) предположили наличие гидроцефалии (рис. 1).

Девочку в экстренном порядке направили на нейросонографию, по результатам проведенного обследования патологии не выявлено. Заключение невролога: психомоторное развитие соответствует скорректированному возрасту, неврологический статус удовлетворительный. На консультации у гастроэнтеролога патология со стороны ЖКТ исключена, для кормления ребенка рекомендована смесь «Альфаре», прикорм – овощное пюре, каши, блюда коррекции, витамин D, массаж общеукрепляющий. В последующем девочка начала набирать вес. При втором посещении кабинета катамнеза в 6,5 мес.: физическое развитие очень низкое, масса тела 3172 г, рост 51 см, окружность головы 40 см, окружность груди 32 см. При осмотре определены характерные стигмы дизэмбрио-

генеза: карликовость, асимметрия рук, треугольные контуры лица с высоким лбом и мелкими чертами, маленький рот, узкие губы с опущенными углами, микрогнатия нижней челюсти, оттопыренные уши. Ярко выраженные лобные бугры черепа, мозговая часть черепа непропорционально велика по отношению к лицевой, что создает картину псевдогидроцефалии. Девочка активна, голову держит, сидит с поддержкой, следит за игрушками, контактна.

Результаты лабораторных и инструментальных исследований, проведенных в кабинете катамнеза

Клинический анализ крови и мочи: показатели в пределах нормы. Биохимическое исследование крови патологии не выявило. Копрограмма в норме.

Нейросонография: боковые желудочки не расширены. Сосудистые сплетения с четкими ровными контурами. Мозговой кровотока при доплерометрии не изменен. Электроэнцефалография: нейрофизиологическая незрелость, ирритативные изменения ритма. Отоакустическая эмиссия: тест пройден ЭхоКГ: ультразвуковые признаки открытого овального окна (0,2 мм). ЭКГ: синусовая тахикардия, ЧСС 140 в минуту, ЭОС вертикальная, повышение электрических потенциалов межжелудочковой перегородки. УЗИ органов брюшной полости, почек, тимуса, тазобедренных суставов: структурных изменений не выявлено.

Ребенок направлен в республиканский генетический центр, где выставлен диагноз ССР (возраст девочки на этот момент составил 7 мес.). Кровь пробанда и родителей исследована в ФГБНУ «МГНЦ», получено заключение: аномальное метилирование гена *H19* (определено методом микросателлитного анализа локуса 7-й хромосомы). Данное молекулярно-генетическое обследование позволило подтвердить наличие ССР и выставить диагноз: Q87.1



Рисунок 1. Синдром Сильвера-Рассела у ребенка 7 мес.



Синдромы врожденных аномалий, проявляющихся преимущественно карликовостью. Синдром Сильвера-Рассела, аномальное метилирование гена *H19*.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение недоношенного ребенка первого года жизни демонстрирует нетяжелое течение ССР. Под-

зрение на генетическую патологию возникло лишь при втором посещении кабинета катамнеза, ближе к 7 мес жизни, в связи с отставанием в физическом развитии и имеющимися стигмами дизэмбриогенеза. Многие симптомы – признаки задержки внутриутробного развития, низкая прибавка массы тела и отставание в росте после рождения – могут быть проявлением

других заболеваний, характерных для маловесных и недоношенных детей. Выявленные многочисленные стигмы дизэмбриогенеза должны мотивировать неонатолога и педиатра на проведение как можно более ранней консультации генетика с дальнейшим молекулярно-генетическим обследованием с целью своевременной диагностики наследственного заболевания.

Список литературы:

1. Андреева Л.П., Кулешов Н.П., Мутовин Г.Р. и др. Наследственные и врожденные болезни: вклад в детскую заболеваемость и инвалидность, подходы к профилактике. Педиатрия. 2007; 3:8–14.
2. Коровкина Е.А., Жилина С.С., Конюхова М.Б. и др. Синдром Сильвера-Рассела: анализ клинического полиморфизма. Детская больница. 2008;3(33):14–18.
3. Новиков П.В. Семиотика наследственных болезней у детей (симптом – синдром – болезнь). М.: Триада-Х; 2009.
4. Blik J., Terhal P., van den Bogaard M.J. et al. Hypomethylation of the h19 gene causes not only Silver – Russell syndrome (SRS) but also isolated asymmetry or an SRS-like phenotype. Am J Hum Genet. 2006; 78:604–614.
5. McCann J.A., Zheng H., Islam A. et al. Evidence against GRB10 as the gene responsible for Silver – Russell syndrome. Biochem Biophys Res Commun. 2001; 286:943–948.
6. Monk D., Bentley L., Hitchins M. et al. Chromosome 7p disruptions in Silver-Russell syndrome: delineating an imprinted candidate gene region. Hum Genet. 2002; 111:376–387.

Сведения об авторах:

Хафизова Наиля Римовна – к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом ИДПО ФГБУ ВО БГМУ Минздрава России; 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3; ORCID iD 0000-0002-1452-9998.

Мерзлякова Динара Рафкатовна – аспирант кафедры педиатрии с курсом ИДПО ФГБУ ВО БГМУ Минздрава России; 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3; ORCID iD 0000-0001-9037-7124.

Сафина Юлия Фагилевна – клинический ординатор кафедры педиатрии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3.

About the authors:

Nailya R. Khafizova – Cand. Of Sci. (Med.), associate professor of the Department of Pediatrics with the Course of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1452-9998.

Dinara R. Merzlyakova – post-graduate student of the Department of Pediatrics with the Course of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9037-7124.

Yuliya F. Safina – clinical resident of the Department of Pediatrics with the Course of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation.

Оригинальная статья опубликована на сайте РМЖ (Русский медицинский журнал): https://www.rmj.ru/articles/pediatric/Sindrom_silyvera_rassela_u_rebenka_7_mesyacev_klinicheskoe_nablyudenie/#ixzz6sT5N04ET Follow us: rusmedjournal on Facebook

Впервые опубликовано в журнале «РМЖ. Мать и дитя» № 1 от 26.02.2021 стр. 103-105

Наследственный ангионевротический отек: особенности у детей

21–23 апреля 2021 года в Алматы состоялся IX съезд детских врачей Казахстана «Достижения и перспективы развития педиатрии и детской хирургии».

В мероприятии, организованном АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», ОО «Союз Педиатров Казахстана» и ОО «Медицинское объединение профессионального роста», при поддержке Министерства здравоохранения Республики Казахстан, приняли участие более 9000 специалистов как из Казахстана, так и из Соединенных Штатов Америки, Великобритании, России, Украины, Беларуси и других стран ближнего и дальнего зарубежья.

На площадках съезда обсуждались наиболее актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний детского возраста, в том числе и редких. Так, на сессии, посвященной проблемам детской иммунологии и аллергологии, заместитель директора по науке Белорусского Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии Михаил Владимирович Белевцев представил доклад «Наследственный ангионевротический отек: особенности у детей».

Наследственный ангионевротический отек (НАО) — редкое генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, в основе которого лежит *качественный* или *количественный* дефицит ингибитора С1-эстеразы (С1-INH). Заболевание обусловлено мутацией в гене SERPING1 и в МКБ 10 классифицируется как дефект в системе комплемента.

НАО проявляется спонтанными, периодическими и потенциально опасными для жизни отеками различной локализации. Патология оказывает колоссальное влияние на качество жизни пациентов, ведь когда именно начнется приступ и где он будет локализован, предсказать невозможно.

Это существенно ограничивает возможности пациента с НАО

- в сфере образования и развития карьеры;
- при планировании очередного отпуска;
- для физической активности (занятий спортом, активного туризма и др);
- при выполнении социальных обязательств.

Докладчик отметил, что хотя патогенез НАО известен уже больше 20 лет, тем не менее для данного заболевания актуальна проблема поздней диагностики. Первые симптомы проявляются, как правило, в детстве, однако статистика свидетельствует, что среднее время от момента их появления до постановки диагноза составляет 11-20 лет. Многие случаи заболевания не распознаются педиатрами, что, по мнению спикера, указывает на необходимость повышения осведомленности детских врачей в этой области. К счастью, на рубеже 2019-2020 годов наметилась тенденция к уменьшению «диагностического окна» до года.

Еще одной причиной поздней диагностики является отсутствие положительного семейного анамнеза НАО приблизительно в 25% случаев заболевания – в этих слу-

чаях патология обусловлена не унаследованными, а впервые возникшими мутациями генов, так называемыми мутациями de novo.

Говоря о распространенности НАО, спикер подчеркнул, что заболевание является достаточно редким, в среднем его частота составляет 1: 50000.

Что касается истории НАО, то выступающий отметил, что патология известна довольно давно – ее впервые описал Уильям Ослер в 1888 году, однако прошло еще много лет, прежде чем в 1963 году группа ученых под руководством Вирджинии Дональдсон установила биохимическую причину этого заболевания – отсутствие ингибитора С1. На рубеже 1990–2000-х годов был выявлен ген, мутации в котором приводят к развитию заболевания; процесс изучения и выявления генов, ответственных за возникновение наследственного ангионевротического отека продолжается и в наши дни.

Клинические проявления НАО характеризуются рецидивирующими отеками различной локализации: кожи лица (губы, периорбитальная область), шеи, туловища, конечностей, слизистых оболочек верхних отделов дыхательных путей, желудочно-кишечного (приступообразная боль в животе) и урогенитального трактов. Для отеков кожи характерна асимметрия.

Особенности манифестации НАО у детей

Несмотря на то, что дефицит С1-INH присутствует с рождения, первые симптомы заболевания чаще всего проявляются между



5 и 11 годами. Докладчик сообщил, что по данным некоторых исследований 13,7% детей имели симптомы заболевания уже на первом году жизни, 53% – в период между 1 и 5 годами. Однако, в целом, приблизительно в половине случаев начало заболевания приходится на 10-летний возраст, при этом тяжесть и частота приступов увеличивается в период полового созревания. Существует прямая связь между ранним появлением симптомов и тяжестью заболевания.

НАО с нормальным содержанием C1-INH (II тип НАО, со снижением функциональной активности C1-INH и сохранением его нормального уровня) у детей встречается редко. В таких случаях болезнь манифестирует в подростковом возрасте – исследования демонстрируют, что у 72% пациентов с нормальным содержанием C1-INH первый приступ произошел в возрасте 12-25 лет.

Как и у взрослых, так и у детей НАО проявляется в виде повторяющихся эпизодов подкожного и/или подслизистого отека, длящегося 2-5 дней.

Наиболее часто поражаются

- кожа;
- желудочно-кишечный тракт;
- дыхательные пути.

НАО не сопровождается крапивницей, однако около 60% пациентов в продромальном периоде имеют макулярную, эритематозно-серпигинозную кратковременную не зудящую сыпь, известную как *erythema marginatum*. У детей младшего возраста *erythema marginatum* описывается как самостоятельное явление, без последующего ангионевротического отека и как первое проявление НАО.

Наиболее распространенным отеком у детей является подкожный отек конечностей. Докладчик отметил, что рецидивирующий, деформирующий и не зудящий отек часто ошибочно принимают за аллергию.

Острая боль в животе неизвестной этиологии является частой жалобой в педиатрических неотложных ситуациях и в таких

случаях при дифференциальной диагностике обязательно следует учитывать возможность наличия у пациента НАО. Отек кишечника является вторым наиболее распространенным вариантом манифестации НАО у детей. Он может проявляться в виде кишечной колики, вздутия живота, тошноты, рвоты, водянистой диареи, слабости, обезвоживания, а в некоторых случаях – прогрессирующей кишечной непроходимости.

Если отек кожи обычно является безболезненным, то при абдоминальных приступах имеется выраженный болевой синдром, имитирующий острый живот, что часто приводит к ненужным хирургическим вмешательствам, например, к аппендэктомии. В таких ситуациях могут помочь УЗИ или КТ брюшной полости – во время приступа НАО можно выявить наличие асцита и отека кишечной стенки. Эти проявления неспецифичны для НАО, но такая информация может быть полезной для исключения острой хирургической патологии.

Выступающий отметил, что отек гортани при НАО в детском возрасте встречается реже, однако он может быть первым симптомом заболевания и состоянием, угрожающим жизни. Из-за меньших размеров дыхательных путей асфиксия у детей развивается чаще, чем у взрослых. Клинически отек гортани при НАО невозможно отличить от отека воспалительной либо аллергической этиологии, однако он рефрактерен к лечению кортикостероидами, антигистаминами препаратами и адреналином.

У детей возможна и другая локализация отеков – половые органы, мочевой пузырь, почки, мышцы, суставы, перикард, плевра и центральная нервная система.

Триггерами приступов наследственного ангионевротического отека у детей являются:

- инфекции верхних дыхательных путей;
- механическая травма;
- стресс, особенно психоэмо-

циональный (поскольку дети очень эмоциональны);

- менструация и/или овуляция у девочек-подростков;
- прием лекарственных препаратов.

Этиопатогенез заболевания

Мутация в гене SERPING1 приводит к снижению количества C1-INH и/или его функциональной активности. C1-ингибитор – это полифункциональный фермент, который участвует в реализации функций калликреин-кининовой системы, системы свертывания крови и системы комплемента. Следствием активации данных систем является каскад реакций, приводящий к расщеплению высокомолекулярного кининогена с образованием брадикинина, ключевого медиатора отеков. Брадикинин, связываясь с соответствующим рецептором (β_2 -рецептор) на эндотелии сосудов, повышает проницаемость сосудистой стенки с экстравазацией жидкости, обуславливающей развитие отека различной локализации.

В настоящее время выявляют редкие случаи НАО, связанные с мутациями в гене F12, в гене плазминогена, в гене калликреина.

Далее выступающий представил **последовательность диагностики и критерии, которые необходимо учитывать при постановке диагноза НАО:**

- наличие вышеуказанных характерных симптомов;
- положительный семейный анамнез. Следует помнить, что в 25% случаев он может отсутствовать (мутации *de novo*);
- диагностический алгоритм рекомендует проводить первичный скрининг с сывороточным или плазменным уровнем компонента комплемента C4. Определение C4 является отличным скрининговым тестом для пациентов с дефицитом C1-INH. Почти 100% пациентов с НАЕ- C1-

ИНH имеют дефицит этого компонента;

- если С4 в норме, а анамнез не позволяет полностью исключить НАО, тест следует повторить во время приступа ангионевротического отека, так как в этой ситуации С4 всегда снижается;
- если уровень С4 ниже 50% от референтных значений, далее следует оценка уровня С1-ингибитора (уровень С1-ИНH в плазме или в сыворотке крови ниже 50%);
- при нормальном уровне С1-ингибитора оценивают его функциональную активность.

Особый акцент докладчик сделал на том, что С1-ИНH является белком острой фазы воспаления, поэтому забор крови для лабораторной диагностики должен проводиться при отсутствии воспалительного процесса.

Особенности диагностики НАО у детей

- Иммунная система, система комплемента на первом году жизни являются незрелыми и, следовательно, уровни С4 и С1-ингибитора, а также функциональная активность С1-ингибитора в этом возрасте физиологически низкие.
- Сывороточные концентрации С1-ингибитора достигают взрослого уровня в возрасте от 6 до 12 месяцев, С4 – в возрасте от 2 до 3 лет.
- Определение С4 не является точным инструментом скрининга для диагностики НАО у детей до 12 месяцев.
- Большинство показателей комплемента не имеют установленных референтных значений для детей.
- Каждый ребенок первого года жизни с семейным анамнезом НАО даже при отсутствии симптомов должен рассматриваться как имеющий НАО, пока диагноз не будет исключен.

Спикер подчеркнул, что пренатальная диагностика НАО нецелесообразна в связи с тем, что установленный диагноз не является показанием для прерывания беременности и, кроме того, НАО хорошо поддается лечению. В 5-10% случаев генетический дефект не удается идентифицировать даже в семьях, в которых был четко установлен диагноз НАО.

- Основным методом выявления мутаций в гене SERPING1 является классическое секвенирование по Сэнгеру.
- Если мутация не обнаружена, требуются более современные методы, такие как секвенирование следующего поколения (NGS).
- Необходимо проанализировать и другие гены – F12, PLG, ANGPT1 и KNG1.
- После обнаружения генетической мутации рекомендуется генетическое консультирование и проведение семейного скрининга.

Выступающий отметил, что растущий спрос и широкое внедрение генетических тестов позволили снизить их стоимость и сделать тесты более доступными.

Что касается молекулярно-генетических исследований, то важнейшим исследованием для постановки точного диагноза НАО является определение мутаций в гене SERPING1. Во-первых, это позволяет врачу быть уверенным в точности диагноза, во-вторых позволяет отслеживать и контролировать данную мутацию в семье.

Базовое обследование пациентов с НАО должно включать также:

- общий анализ крови;
- оценку биохимических показателей (уровни холестерина, АЛТ, АСТ, билирубина и др.);
- обследование на вирусные гепатиты;
- тестирование на беременность (для взрослых девушек).

Подходы к лечению НАО:

- купирование симптомов;
- краткосрочная профилактика (перед оперативными вмешательствами и стоматологическими манипуляциями);
- долгосрочная профилактика (профилактика рецидивов).

Для этого применяют следующие лекарственные препараты:

1. Концентрат С1-ингибитора (человеческий).
2. Антагонисты рецепторов брадикинина 2.
3. Рекомбинантный С1-ингибитор.
4. Ингибиторы каллекриина.
5. Антигонадотропные препараты (андрогены в малых дозах – применяются редко, много побочных эффектов), доназол.
6. Антифибринолитики (не одобрены FDA для профилактики отеков).
7. Свежезамороженная плазма – только в крайних случаях, при недоступности концентрата ингибитора С1-эстеразы или антагониста рецепторов брадикинина 2. Плазма не стандартизирована по количеству входящего в нее ингибитора С1-эстеразы и компонентов, потенциально способных вызвать ангиоотек у пациента с НАО. Кроме того, введение плазмы сопряжено с риском трансмиссивных инфекций.

Спикер подчеркнул, что при НАО глюкокортикостероиды и антигистаминные препараты неэффективны!

- В качестве препаратов выбора для купирования атак рекомендуется назначать концентрат ингибитора С1-эстеразы, антагонист рецепторов брадикинина 2, рекомбинантный С1-ингибитор. Терапию рекомендуется начинать максимально быстро от момента появления



симптомов, так как раннее введение повышает эффективность терапии и уменьшает продолжительность и тяжесть клинических проявлений.

- Пациентам с НАО I/II типов настоятельно рекомендуется проводить краткосрочную профилактику перед любыми оперативными вмешательствами (в том числе малыми, такими как стоматологические манипуляции) – внутривенное введение концентрата ингибитора С1-эстеразы человека как можно ближе к моменту проведения процедуры.
- Основная задача *долгосрочной профилактики* – уменьшение частоты и интенсивности атак НАО и минимизация влияния заболевания на повседневную активность пациента.

Терапия подбирается индивидуально в зависимости от особенностей течения, наличия противопоказаний, технических возможностей для получения того или иного лечения.

Помощь пациентам с НАО

С целью адекватной профилактики обострений НАО необходимо информирование пациента и членов его семьи о заболевании, а также обучение тактике поведения в случае возникновения приступа. Семье должна быть предоставлена полная информация о специализированных организациях помощи пациентам с НАО.

Пациентам рекомендуется соблюдение правил, которые позволят предупредить обострение:

- избегать механического воздействия на мягкие ткани и слизистые оболочки (в том числе при занятиях спортом);

- ограничить воздействие холодного и теплового факторов;
- избегать психоэмоциональной и физической нагрузки;
- не принимать препараты, способные спровоцировать приступ (эстрогены, ингибиторы АПФ и др.)

Важно заранее планировать оказание помощи при острых атаках – использовать информационные браслеты, бусы, медальоны, на которых есть сведения о заболевании пациента и терапевтической тактике; подготовить для пациента план медикаментозной помощи в случае острой атаки для использования в медицинских учреждениях. Своевременная диагностика НАО и рационально подобранная терапия позволяют снизить число неблагоприятных исходов при данной патологии и значительно повысить качество жизни пациентов.

*Мойсеенко Л.В.,
корреспондент*

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг
Министерства здравоохранения Республики Казахстан»
от «04» декабря 2020 г.
№ N034500

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Цинрайз, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 500 МЕ, в комплекте с растворителем (вода для инъекций)

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

Ингибитор С1 эстеразы (человеческий)

2.2 Качественный и количественный состав

Один флакон содержит

активное вещество - Ингибитор С1 эстеразы (человеческий) 500 МЕ

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата в одном флаконе: содержание натрия около 11.5 мг (натрия хлорид, натрия цитрат), сахара 0.1 г.
Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Ллиофилизат для приготовления раствора для инъекций, в комплекте с растворителем (вода для инъекций). Порошок белого цвета без инородных частиц.
После растворения в воде для инъекций – прозрачная, бесцветная жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Лечение, предпроцедурная и предоперационная профилактика приступов ангионевротического отека у взрослых, подростков и детей (от 2 лет и старше) с наследственным ангионевротическим отеком.
Рутинная профилактика приступов ангионевротического отека у взрослых, подростков и детей (от 6 лет и старше) с тяжелыми и рецидивирующими приступами наследственного ангионевротического отека (НАО), которые не переносят или недостаточно защищены пероральными профилактическими средствами, или у пациентов, при неэффективности повторного лечения острого приступа.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Препарат назначается под наблюдением врача.

Взрослые

Лечение приступов ангионевротического отека

- 1000 МЕ препарата Цинрайз при первых признаках начала ангионевротического отека.

- Вторая доза 1000 МЕ может быть введена, если у пациента не наблюдается адекватного ответа через 60 мин после введения первой дозы.

- У пациентов с ларингеальным приступом или если первая доза была введена с задержкой, вторая доза может быть введена ранее, чем через 60 мин.

Рутинная профилактика ангионевротического отека

- Начальная доза для рутинной профилактики ангионевротического приступа: по 1000 МЕ препарата Цинрайз каждые 3-4 дня; интервал между дозами устанавливается в зависимости от индивидуального ответа пациента. Продолжительная постоянная профилактика должна пересматриваться на регулярной основе.

Предпроцедурная и предоперационная профилактика ангионевротического отека

- 1000 МЕ препарата Цинрайз за 24 ч до медицинских, стоматологических и хирургических процедур.

Особые группы пациентов

Дети

Безопасность и эффективность Цинрайза у детей младше 2 лет не установлена. Данные, подтверждающие режим дозирования, у детей младше 6 лет ограничены. Вся имеющаяся информация представлена в разделах 4.8, 5.1, 5.2.

Лечение ангионевротического отека	Предоперационная профилактика ангионевротического отека	Рутинная профилактика ангионевротического отека
От 2 до 11 лет >25 кг 1000 МЕ Цинрайза при первых симптомах ангионевротического отека. Вторая доза 1000 МЕ может быть назначена, если у пациента не наблюдается адекватного ответа через 60 мин после введения первой дозы.	От 2 до 11 лет >25 кг По 1000 МЕ Цинрайза за 24 ч до медицинских, стоматологических и хирургических процедур.	От 6 до 11 лет начальная доза для рутинной профилактики ангионевротического отека: по 500 МЕ Цинрайза каждые 3-4 дня; интервал между дозами устанавливается в зависимости от индивидуального ответа пациента. Продолжение постоянной профилактики должно пересматриваться регулярно.
От 2 до 11 лет, 10-25 кг 500 МЕ Цинрайза при первых симптомах ангионевротического отека. Вторая доза 500 МЕ может быть назначена, если у пациента не наблюдается адекватного ответа через 60 мин после введения первой дозы.	От 2 до 11 лет, 10-25 кг По 500 МЕ Цинрайза за 24 ч до медицинских, стоматологических и хирургических процедур	

Подростки

Для лечения, рутинной профилактики, предпроцедурной и предоперационной профилактики у подростков от 12 до 17 лет в тех же дозах, что и у взрослых.

Пациенты пожилого возраста

Специальные исследования не проводились. Пациентам пожилого возраста от 65 лет и старше, Цинрайз назначают для лечения, рутинной профилактики, предпроцедурной и предоперационной профилактики в тех же дозах, что и взрослым.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Специальные исследования не проводились. Цинрайз назначают для лечения, рутинной профилактики, предпроцедурной и предоперационной профилактики в тех же дозах, что и взрослым

Пациенты с почечной недостаточностью

Специальные исследования не проводились. Цинрайз назначают для лечения, рутинной профилактики, предпроцедурной и предоперационной профилактики в тех же дозах, что и взрослым

Способ применения

Для внутривенного применения. Инструкция по восстановлению препарата перед использованием см. в разделе 6.6. Восстановленный препарат должен вводиться внутривенно со скоростью 1 мл/мин.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Тромботические события

Сообщалось о тромботических событиях у новорожденных и детей, перенесших операцию шунтирования сердца и получавших в этот период высокие дозы другого препарата С1 ингибитора (до 500 Ед^{*}/кг) по неутвержденным показаниям для предотвращения синдрома повышенной проницаемости капилляров. Исследования на животных показали, что существует потенциальный тромбогенный порог в дозах, превышающих 200 Ед^{*}/кг. Пациенты с известными факторами риска тромботических явлений (включая постоянные катетеры) должны тщательно контролироваться.

(*) Исторически установленные значения эффективности были соотнесены с внутренним эталонным стандартом, согласно которому 1 единица (Ед) равна среднему количеству С1-ингибитора, присутствующего в 1 мл нормальной человеческой плазмы.]

Международный эталонный стандарт (МЕ) применяемый в настоящее время, определяет МЕ как количество С1-ингибитора, присутствующего в 1 мл нормальной человеческой плазмы.

Трансмиссивные агенты

Стандартные меры по предотвращению инфекций, возникающих в результате использования лекарствен-

ных препаратов, приготовленных из человеческой крови или плазмы, включают отбор доноров, скрининг отдельных донаций и пулов плазмы на специфические маркеры инфекции и включение эффективных производственных этапов для инактивации/удаления вирусов. Несмотря на это, когда вводятся лекарственные препараты, приготовленные из человеческой крови или плазмы, нельзя полностью исключить возможность передачи инфекционных агентов. Это также относится к неизвестным или появляющимся вирусам и другим патогенам.

Применяемые меры эффективны в отношении оболочечных вирусов, таких как ВИЧ, ВГБ и ВГС и для безоболочечных вирусов, таких как ВГА и парвовирус В19.

Для пациентов, находящихся на регулярном/повторяющемся лечении С1 ингибитора, полученного из человеческой плазмы, необходимо рассмотреть применение вакцинации против гепатитов А и В. Настоятельно рекомендовано, в каждом случае использования препарата Цинрайз, записывать имя пациента и номер серии препарата для поддержания связи между пациентом и серией препарата.

Гиперчувствительность

Как и с любым биологическим продуктом, могут возникнуть реакции гиперчувствительности. Реакции гиперчувствительности могут иметь симптомы, похожие на приступы ангионевротического отека. Пациентов следует информировать о ранних признаках реакций гиперчувствительности, включая крапивницу, генерализованную крапивницу, стеснение в груди, одышку, гипотонию и анафилаксию. Если эти симптомы возникают после применения препарата, пациент должен обратиться к своему врачу. В случае возникновения анафилактических реакций или шока должна быть оказана неотложная медицинская помощь.

Лечение на дому и применение самостоятельно пациентом.

Имеются ограниченные данные об использовании этого лекарственного средства в домашних условиях или самостоятельно. Потенциальные риски, связанные с домашним лечением, связаны с самим применением, а также с лечением побочных реакций, особенно гиперчувствительности. Решение о применении домашнего лечения для отдельного пациента должно приниматься лечащим врачом, который должен обеспечить проведение соответствующей подготовки и периодический контроль применения.

Применение у детей

Сообщалось о тромботических явлениях у новорожденных и детей, перенесших процедуры шунтирования сердца и получавших в этот период высокие дозы другого препарата С1-ингибитора (до 500 Ед^{*}/кг) по неутвержденным показаниям для профилактики синдрома повышенной проницаемости капилляров.

Сахарный диабет

Каждый флакон содержит около 0.1 г сахара.

Другие состояния

Надрий

Каждый флакон Цинрайза содержит около 11.5 мг натрия. Это необходимо учитывать при назначении лечения пациентам, находящимся на бессолевой диете.

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследований взаимодействия препарата Цинрайз с другими лекарственными средствами не проводилось.

4.6 Фертильность, беременность и лактация.

Беременность

Данные, по ограниченному числу подвергнутых воздействию препарата беременностей, указывают на отсутствие неблагоприятного воздействия С1-ингибитора на беременность или на здоровье плода/новорожденного ребенка. На сегодняшний день никаких других соответствующих эпидемиологических данных не имеется. В исследованиях репродуктивной функции у крыс при дозах, превышающих рекомендуемую человеческую дозу в 28 раз (1000 МЕ) в расчете на среднюю массу тела взрослого человека 70 кг, не наблюдалось эмбриофетальных эффектов или воздействий на организм матери не отмечалось. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Таким образом, Цинрайз следует назначать беременным женщинам только при четких показаниях.

Кормление грудью

Неизвестно, выделяется ли С1-ингибитор в грудное молоко. Риск для новорожденных / младенцев не может быть исключен. Необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания или прекращении/воздержании от терапии препаратом Цинрайз с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для женщины.

Фертильность

Никаких конкретных исследований репродуктивности, раннего эмбрионального и постнатального развития или канцерогенности не проводилось (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Основываясь на клинических данных, доступных в настоящее время, Цинрайз оказывает незначительное влияние на способность управлять и использовать машины.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Очень распространенными нежелательными явлениями, наблюдаемыми после инфузии Цинрайз в клинических исследованиях, были головная боль и тошнота.

Частота нежелательных явлений оценивалась по результатам 2 основных плацебо контролируемых и 2 открытых исследований в 251 уникальном субъекте. Для определения частоты используются отчеты клинических испытаний.

Количественные критерии частоты нежелательных реакций и классификация нежелательных реакций в соответствии с системно-органный классификацией и с частотой их возникновения (*Определение частоты побочных явлений проводится в соответствии со следующими критериями: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ от 1/100 до < 1/10), нечасто (≥ от 1/1000 до < 1/100), редко (≥ 1/10000 до < 1/1000), очень редко (< 1/10000), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).*)

Таблица 1. Нежелательные явления, сообщенные в клинических исследованиях и в постмаркетинговых отчетах

Класс системы органов	Частота	Нежелательные явления
Расстройства иммунной системы	Часто	Гиперчувствительность
Нарушения обмена веществ и питания	Нечасто	Гипергликемия
Расстройства нервной системы	Очень часто Часто	Головная боль Головокружение
Сосудистые расстройства	Нечасто	Венозный тромбоз, флебит, жжение по ходу вен, приливы
Респираторные, расстройства в грудной клетке и средостении	Нечасто	Кашель
Желудочно-кишечные расстройства	Очень часто Часто	Тошнота Рвота
Заболевания кожи и подкожной клетчатки	Часто Нечасто	Сыпь, эритема, зуд Контактный дерматит
Скелетно-мышечная система и соединительная ткань	Нечасто	Отек суставов, артралгия, миалгия
Общие расстройства и состояние в месте введения препарата	Часто Нечасто	Сыпь / эритема в месте инъекции, боль в месте введения, гипертермия Дискомфорт в груди

Описание отдельных нежелательных явлений

Среди сообщений о венозном тромбозе наиболее распространенным фактором риска было наличие постоянного катетера.

Местные реакции в месте введения были редкими. В клинических исследованиях местные реакции (опи-санные как боль, кровоподтек или сыпь в месте инъекции / катетера, жжение или воспаление вен) возникали приблизительно в 0.2% случаев инфузий.

Пациенты детского возраста

В ходе клинических исследований участвовали 61 пациент детского возраста, которым было введено более 2500 инфузий Цинрайз (2-5 лет, n = 3; 6-11 лет, n = 32; 12-17 лет, n = 26). Среди этих детей единственными нежелательными явлениями на Цинрайз были головная боль, тошнота, гипертермия и эритема в месте инфузии. Ни одно из этих нежелательных явлений не было серьезным, и ни одно из них не привело к отмене лекарственного средства.

В целом, безопасность и переносимость Цинрайз одинаковы у детей, подростков и взрослых. В отношении безопасности трансмиссивных агентов см. Раздел 4.4.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»
<http://www.ndda.kz>

4.9 Передозировка

О случаях передозировки не сообщалось.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Другие гематологические препараты. Другие гематологические препараты. Препараты, применяемые при наследственном ангионевротическом отеке. Ингибитор С1, полученный из плазмы.

Код АТХ: В06АС01.

Механизм действия

Ингибитор С1 входит в группу ингибиторов сериновой протеазы, или серпина, надсемейства белков. Основная функция серпинов заключается в регуляции активности сериновых протеаз. Ингибитор С1 представляет собой одноцепочечный гликопротеин, обнаруженный в плазме, который в зрелом состоянии состоит из 478 аминокислот с средней молекулярной массой 105 кДа.

Ингибитор С1 ингибирует систему комплемента путем связывания С1г и С1с, двух активных субъединиц фермента первого компонента системы комплемента (С1) в классическом пути, а также с маннозо-связывающими лектин-ассоциированными сериновыми протеазами в пути лектина. Первичным субстратом активированного фермента С1 является С4; неингибированный С1 приводит к снижению уровня С4. С1 является наиболее важным ингибитором активации контактов и регулирует систему контактов и собственный путь коагуляции путем связывания и инактивации калликреина и фактора XIIa. Поскольку эти пути являются частью каскадов амплификации ферментов, без ингибитора С1, спонтанная или вызванная триггером активация этих путей может привести к беспрепятственной активации и набуханию.

Фармакодинамические эффекты

В клинических исследованиях внутривенное введение Цинрайз привело к значительному увеличению системных уровней антигенного и функционального ингибитора С1 в течение 1 часа после введения. Введение ингибитора С1 повышает сывороточные уровни активности ингибитора С1 и временно восстанавливает естественную регуляцию контактной, комплементарной и фибринолитической систем, тем самым контролируя отечность или склонность к набуханию.

Низкие уровни С4 в сыворотке тесно коррелируют с приступами НАО. Введение Цинрайз привело к повышению уровня С4 через 12 часов. Существовала статистически значимая ($p = 0.0017$) разница в изменении средних значений по сравнению с исходным уровнем между группами лечения через 12 часов, демонстрируя связь лечения Цинрайз с увеличением активности С4 (Цинрайз + 2.9 мг / дл по сравнению с плацебо + 0.1 мг/дл).

Клиническая эффективность и безопасность

Данные из двух рандомизированных, двойных-слепых, плацебо-контролируемых исследований (LEVP 2005-1 / А и LEVP 2005-1 / В), данные из двух открытых исследований (LEVP 2006-1 и LEVP 2006-4) и 2 педиатрических клинических исследований (0624-203 и 0624-301) продемонстрировали эффективность Цинрайз для лечения и профилактики приступов ангионевротического отека у пациентов с НАО.

Цинрайз для лечения приступов НАО

Исследование LEVP 2005-1 / А рандомизированное двойное-слепое плацебо-контролируемое с параллельными группами; 71 субъект с острыми приступами НАО были отобраны рандомизированным методом (Цинрайз-36, плацебо-35). Исследование показало, что лечение Цинрайз в течение 4 часов после начала приступа НАО привело к более чем двукратному уменьшению времени до начала однозначного облегчения определяющего симптома приступа НАО по сравнению с плацебо (в среднем 2 часа для Цинрайз, и более 4 часов для плацебо, $p = 0.048$). Лечение с Цинрайз также привело к более чем двукратному уменьшению времени для полного разрешения приступа НАО по сравнению с плацебо (медиана 12.3 часа против 31.6 часа, $p = 0.001$). Процент субъектов с началом однозначного облегчения определяющего симптома в течение 4 часов после введения дозы составлял 60% для Цинрайз и 42% для плацебо ($p = 0.062$). Среди 15 субъектов, получавших Цинрайз от приступов НАО гортани, никому не потребовалась интубация.

В открытом исследовании LEVP 2006-1 101 субъект был подвергнут лечению в общей сложности 609 острых приступов НАО (в среднем 3 приступа на субъекта; диапазон: 1-57). В течение 4 часов после введения Цинрайз 87% приступов достигли однозначного облегчения определяющего симптома. В 95% случаев наблюдалось клиническое облегчение, и / или субъекты выписывались домой в течение 4 часов. Для субъектов с > 1 приступом доля приступов, ответивших в течение 4 часов после введения дозы Цинрайз, и время реакции были сопоставимы независимо от количества обработанных приступов. Среди 84 отдельных приступов гортани на фоне гормонов ни один не требовал интубации после лечения Цинрайзом.

Цинрайз для рутинной профилактики приступов НАО

В исследовании LEVP 2005-1 / В использовалась рандомизированная двойная-слепая плацебо-контролируемая перекрестная схема; 22 субъекта были оценены по эффективности (рандомизированы и пролечены в обоих перекрестных периодах). Исследование показало, что профилактика с помощью Цинрайз привела к более чем двукратному снижению числа приступов НАО по сравнению с плацебо (среднее значение - 6.3 для Цинрайз против 12.8 для плацебо, $p < 0.0001$). Приступы ангионевротического отека были также менее серьезными во время профилактической терапии Цинрайз по сравнению с плацебо (средний балл тяжести 1.3 против 1.9 или снижение на 32%, $p = 0.0008$) и более короткой продолжительностью (в среднем 2 дня против 3.4 дня или снижение на 38%, $p = 0.0004$). Общее количество дней отека во время профилактической терапии Цинрайз было уменьшено по сравнению с плацебо (в среднем 10.1 день против 29.6 дня или 66% снижение, $p < 0.0001$). Кроме того, меньшее количество открытых инфузий Цинрайз потребовалось для лечения приступов НАО во время терапии Цинрайз по сравнению с плацебо (в среднем 4.7 инфузии против 15.4 инфузий или 70% снижения, $p < 0.0001$).

В открытом исследовании LEVP 2006-4 146 субъектов получали Цинрайз в качестве профилактики НАО в течение периодов от 8 дней до приблизительно 32 месяцев (в среднем 8 месяцев). До включения в исследование субъекты сообщали о среднем ежемесячной частоте приступов НАО 3,0 (диапазон от 0.08 до 28.0); во время терапии профилактическим Цинрайз этот показатель составлял 0.21 (диапазон: 0-4.56), и 86% субъектов испытывали в среднем приступ в месяц. Для субъектов, получающих профилактику Цинрайз в течение по крайней мере 1 года, ежемесячная частота приступов на одного субъекта оставалась стабильно низкой (0.34 атаки в месяц) по сравнению с частотой до исследования.

Цинрайз для предварительной процедуры предотвращения приступов НАО

В рамках клинической программы Цинрайз вводили (без контроля плацебо) в течение 24 часов до проведения 91 медицинской, стоматологической или хирургической процедуры (40 процедур у детей и 51 процедура у взрослых). В 98% процедур у приступах НАО не сообщалось в течение 72 часов после введения препарата Цинрайз.

Дети

Возрастная группа 6-11 лет:

Лечение:

Исследование LEVP 2006-1: 22 педиатрических субъекта прошли курс лечения от 121 острого приступа НАО. Доля приступов НАО, достигающих однозначного облегчения определяющего симптома в течение 4 часов после введения Цинрайз, была сопоставимой среди 22 детей (возрастной диапазон 2-17 лет) и взрослых, причем 89% и 86% приступов достигли разрешения, соответственно.

Исследование 0624-203: 9 субъектов (возрастной диапазон: 6 - 11) были зарегистрированы и получали однократную дозу Цинрайз: 3 субъекта (10-25 кг) получали 500 единиц (*); 3 субъекта (> 25 кг) 1000 единиц (*) и 3 субъекта (> 25 кг) 1500 единиц (*). Все 9 (100%) субъектов достигли однозначного начала уменьшения определяющего симптома в течение 4 часов после начала лечения препаратом Цинрайз. Средний интервал составлял 0.5 часа (диапазон: 0.25-2.5 часа); 1.25, 0.25 и 0.5 часа в группах 500 единиц (*), 1000 единиц (*) и 1500 единиц (*), соответственно. Средний интервал для полного разрешения приступа НАО для 9 субъектов составил 13.6 часа (диапазон: 1.6-102.3 часа).

Профилактика:

Исследование LEVP 2006-4: до регистрации 23 ребенка (возраст от 3 до 17 лет) сообщили о среднем ежемесячной частоте приступов НАО 3.0 (диапазон: 0.5-28.0). Во время исследования при приеме профилактики Цинрайз (1000 единиц (*) каждые 3-7 дней; за исключением 3-летнего ребенка, получающего 500 единиц (*) каждые 3-7 дней), дети в различных возрастных подгруппах испытывали средние месячные темпы приступов НАО 0.4 (диапазон: 0-3, 4), и 87% детей сообщили о среднем приступе в месяц; эти результаты были сопоставимы с наблюдаемыми у взрослых.

Исследование 0624-301: 6 детей (от 6 до 11 лет) были зарегистрированы и рандомизированы на дозирование дважды в неделю в течение 12 недель в 2 последовательных лечения (500/1000 единиц (*) или 1000/500 единиц (*) Цинрайз).

Обе дозы привели к одинаковому снижению частоты приступов и продемонстрировали клиническую пользу в отношении тяжести, продолжительности и потребности в лечении приступов.

Возрастная группа < 6 лет:

Для 3 субъектов меньше 6 лет применение Цинрайз (500 единиц (*) или 1000 единиц (*)) было связано с повышением уровней С1 INH и клинической эффективности при остром лечении и профилактике приступов. В целом, лечение при помощи Цинрайз переносилось хорошо.

Во всех исследованиях введение препарата Цинрайз приводило к повышению уровней антигенных и функциональных ингибиторов С1 после инфузии по сравнению со значениями до инфузии как у детей, так и у взрослых.

5.2 Фармакокинетические свойства

Рандомизированное открытое фармакокинетическое исследование Цинрайз в параллельных группах было проведено у пациентов с бессимптомным НАО. Субъекты получали либо одну внутривенную дозу 1000 единиц (*), либо 1000 единиц (*), а затем вторую дозу 1000 единиц (*) через 60 минут. Средние фармакокинетические параметры для функционального ингибитора С1, полученные на основе данных о скорректированной базовой линии, представлены в таблице 2.

Таблица 2. Средние фармакокинетические параметры для функционального ингибитора С1 после введения Цинрайз

Параметры	Однократная доза (1000 единиц *)	Двойная доза (Первая доза 1000 единиц, за которой следует вторая доза в 1000 единиц через 60 минут)
$C_{\text{максимум}}$ (Ед/мл)	0.31±0.20 (n=12)	0.33±0.20 (n=12)
$C_{\text{среднее}}$ (Ед/мл)	0.68±0.08 (n=12)	0.85±0.12 (n=13)
Корректированная базовая линия $C_{\text{максимум}}$ (Ед/мл)	0.37±0.15 (n=12)	0.51±0.19 (n=12)
$t_{1/2}$ (ч) [медиана(значении)]	[1.2(0.3-26.0)] (n=12)	[2.2(1.0-7.5)] (n=13)
Площадь под фармакокинетической кривой AUC_{0-24} (Ед*ч/мл)	74.5±30.3 (n=12)	95.9±19.6 (n=13)
Скорректированная базовая линия площади под фармакокинетической кривой AUC_{0-24} (Ед*ч/мл)	24.5±19.1 (n=12)	39.1±20.0 (n=12)
Выведение (мл/мин)	0.85±1.07 (n=7)	1.17±0.78 (n=9)
Период полувыведения (ч)	56±35 (n=7)	62±38 (n=9)

n = количество оцениваемых пациентов.

* Исторически назначенные значения активности выражены во внутренних единицах (Ед).

После внутривенного введения однократной дозы Цинрайз испытуемым с НАО концентрация функционального ингибитора С1 в сыворотке крови удваивалась в течение 2 часов. Максимальная концентрация сыворотки ($C_{\text{максимум}}$) и площадь под фармакокинетической кривой (AUC), по-видимому, увеличивались от однократной до двойной дозы, хотя увеличение не было пропорционально дозе. Средний период полувыведения функционального ингибитора С1 после введения Цинрайз составил 56 часов для однократной дозы и 62 часа для двойной дозы.

Поскольку ингибитор С1 является эндогенным белком плазмы человека, он не подвержен метаболизму изоферментами цитохрома P450, экскреции или фармакокинетическому взаимодействию лекарственных средства с другими препаратами, которые проявляют многие низкомолекулярные соединения. Ожидаемое последствие метаболизма гликопротеина - разложение до небольших пептидов и отдельных аминокислот. Таким образом, фармакокинетика и выведение Цинрайз, не меняются при почечной или печеночной недостаточности.

Пациенты детского возраста

Функциональная активность ингибитора С1 была измерена у детей в двух открытых исследованиях (см. Раздел 5.1). Среднее увеличение по сравнению с исходным уровнем активности функционального ингибитора С1, измеренной через 1 час после введения дозы у детей в возрасте от 2 до <18 лет, варьировалось от 20% до 88% в исследовании LEVP 2006-1 (лечение) и от 22% до 46% в исследовании LEVP 2006-4 (профилактика) по сравнению с 21% до 66% и 25% до 32% у взрослых соответственно. Два дополнительных исследования оценивали уровни в плазме у детей (6-11 лет).

В исследованиях 624-203, антиген С1 ингибитора в плазме и функциональная активность были получены у 9 пациентов после однократного внутривенного введения Цинрайз 500 единиц (*), 1000 единиц (*) или 1500 единиц (*) в зависимости от массы тела (см. Раздел 5.1). Было продемонстрировано увеличение уровней антигена С1 ингибитора и функциональной активности выше базовых значений через 1 час и 24 часа после введения дозы.

В исследованиях 0624-301 антиген и функциональную активность С1 ингибитора в плазме крови измеряли у 6 пациентов до введения дозы и через 1 ч после внутривенного введения двух уровней дозы Цинрайз (500 единиц (*) и 1000 единиц (*)) каждые 3 или 4 дня в течение 12 недель. Обе дозы Цинрайз привели к соответствующим уровням антигена С1 ингибитора в плазме и функциональной активности.

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические данные не выявили особой опасности для человека, основанной на традиционных исследованиях общей токсичности и токсичности для репродукции. Исследования генотоксичности не проводились, поскольку действующее вещество вряд ли будет взаимодействовать непосредственно с ДНК или другим хромосомным материалом. Исследования репродуктивной функции, раннего эмбрионального и постнатального развития или канцерогенности не проводились, поскольку предполагалось, что хроническая дозировка у животных будет связана с выработкой нейтрализующих антител к человеческому белку.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Людифиант:

Натрия хлорид

Сукроза

Натрия цитрат

L-валин

L-аланин

L-треонин

Растворитель:

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными средствами, кроме указанных в разделе 6.6.

Для введения препарата используйте только несиликоновый шприц (входит в комплект).

6.3 Срок годности

2 года. После разбавления продукт следует использовать немедленно. Химическая и физическая стабильность при использовании была продемонстрирована в течение 3 часов при комнатной температуре (15-25°С). Не применять по истечении срока годности.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 до 25°С. Не замораживать. Хранить в оригинальной упаковке в защищенном от света месте. Хранить в недоступном для детей месте.

Условия хранения после разбавления лекарственного средства см. в разделе 6.3.

6.5 Форма выпуска и упаковка

По 500 МЕ препарата помещают во флакон стеклянный. По 5 мл растворителя - воды для инъекций помещают во флакон стеклянный. По 2 флакона с препаратом в комплекте с 2 флаконами растворителя (вода для инъекций) и набором для растворения и введения препарата (2 фильтр-изделия для переноса, 2 одно-разовых шприца, 2 набора для венопункции, 2 защитных салфетки) вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в картонную пачку.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Каждый набор содержит материал для одной дозы 1000 МЕ или двух доз 500 МЕ.

Растворение и введение Цинрайз

Растворение, введение продукта и обращение с набором и иглами должно осуществляться с осторожностью. Используйте либо устройство для переноса фильтра, поставляемое с Цинрайз, либо имеющуюся в продаже двустороннюю иглу.

Подготовка и обработка

Цинрайз предназначен для внутривенного введения после разбавления водой для инъекций. Флакон Цинрайз предназначен только для однократного использования.

Растворение

Один флакон с порошком, флакон с растворителем, устройство для переноса фильтра, одноразовый шприц на 10 мл, набор для венеопункции и защитный материал необходимы для приготовления одной дозы 500 МЕ. Для приготовления одной дозы 1000 МЕ требуется два флакона с порошком, 2 флакона с растворителем, 2 устройства для переноса фильтра, 1 одноразовый шприц на 10 мл, набор для венеопункции и защитная салфетка. Каждый флакон продукта должен быть разбавлен с 5 мл воды для инъекций.

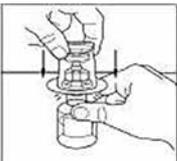
Один флакон разбавленного Цинрайз соответствует дозе в 500 МЕ

Два флакона разбавленного Цинрайз соответствуют дозе 1000 МЕ. Поэтому два флакона должны быть объединены для одной дозы 1000 МЕ.

1. Работайте на предоставленном материале и мойте руки перед выполнением следующих процедур.
2. Во время процедуры разбавления должна использоваться асептическая техника.
3. Убедитесь, что флакон с порошком и растворяющий слой находятся при комнатной температуре (15–25 °C).
4. Удалите этикетку флакона с порошком, оторвав полоску, обозначенную перевернутым треугольником.
5. Снимите пластиковые колпачки с флаконов с порошком и растворителем.
6. Очистите пробки дезинфицирующим тампоном и дайте им высохнуть перед использованием.
7. Снимите защитное покрытие с верхней части упаковки устройства переноса. Не вынимайте устройство из упаковки.



8. Примечание: перед тем, как прикрепить его к порошковому флакону, устройство для переноса должно быть прикреплено к флакону с растворителем, чтобы вакуум в порошковом флаконе не был потерян. Поместите пробирку с растворителем на плоскую поверхность и вставьте синий конец устройства переноса в пробирку с растворителем, нажимая вниз до тех пор, пока шип не проникнет через центр стопора пробирки с растворителем и устройство не защелкнется на месте. Устройство для переноса должно находиться в вертикальном положении до проникновения в крышку уплотнительного кольца.



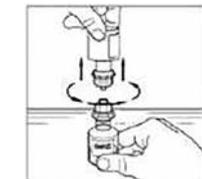
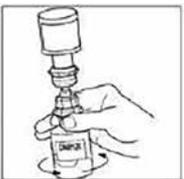
9. Снимите пластиковую упаковку с устройства для переноса и выбросьте ее. Будьте осторожны, чтобы не коснуться открытого конца устройства для переноса.



10. Поместите флакон с порошком на ровную поверхность. Для инъекций переверните устройство для переноса и флакон с растворителем для инъекций и вставьте прозрачный конец устройства для переноса в пузырек с порошком, толкая вниз, пока острое не проникнет в резиновую пробку, и устройство для переноса не защелкнется на месте. Устройство для переноса должно находиться в вертикальном положении до проникновения в крышку пробки порошкового флакона, вакуум в порошковом флаконе вытянет растворитель. Если во флаконе нет вакуума, продукт не пригоден для использования.



11. Осторожно перемешивайте флакон с порошком, пока весь порошок не растворится. Не встряхивайте флакон с порошком. Убедитесь, что весь порошок полностью растворен.



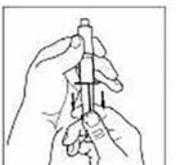
12. Отсоедините флакон с растворителем, повернув его против часовой стрелки. Не вынимайте прозрачный конец устройства переноса из флакона с порошком.

Один флакон растворенного Цинрайз содержит 500 МЕ ингибитора C1 в 5 мл, что приводит к концентрации 100 МЕ/мл. Начать процесс введения, если пациенты получают дозу 500 МЕ.

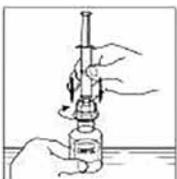
Два флакона порошка Цинрайз должны быть растворены, чтобы получить одну дозу (1000 МЕ/10 мл). Поэтому повторите инструкции до п.12 выше, используя дополнительную упаковку, содержащую устройство для переноса, чтобы воссоздать второй из двух порошковых флаконов. Не используйте повторно устройство для переноса. Как только два флакона будут разбавлены, перейдите к процессу введения для дозы 1000 МЕ.

Процесс введения для дозы 500 МЕ

1. Во время процедуры введения должна использоваться асептическая техника.
2. После разбавления растворы Цинрайз становятся бесцветными или слегка голубыми и прозрачными. Не используйте продукт, если растворы мутные или обесцвеченные.

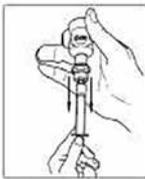


3. Используя стерильный одноразовый шприц на 10 мл, вытяните поршень, чтобы в шприц вошло приблизительно 5 мл воздуха.



4. Прикрепите шприц к верхней части прозрачного конца устройства для переноса, повернув его по часовой стрелке.

5. Аккуратно переверните флакон и введите в раствор воздух, а затем медленно извлеките раствор шприца в шприц.



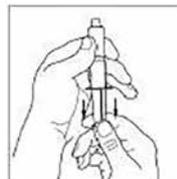
6. Отсоедините шприц от флакона, повернув его против часовой стрелки и освободив его от прозрачного конца устройства для переноса.



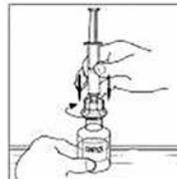
7. Осмотрите раствор Цинрайз на наличие частиц до введения; не используйте продукт, если в нем наблюдаются частицы.
8. Прикрепите набор для венеопункции к шприцу, содержащему раствор Цинрайз, и введите его пациенту внутривенно. Введение 500 МЕ (раствор в 5 мл воды для инъекций) Цинрайз путем внутривенного введения со скоростью 1 мл в минуту в течение 5 минут.

Процесс введения для дозы 1000 МЕ

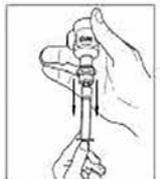
1. Во время процедуры введения должна использоваться асептическая техника.
2. После растворения растворы Цинрайз становятся бесцветными или слегка голубыми и прозрачными. Не используйте продукт, если растворы мутные или обесцвеченные.
3. Используя стерильный одноразовый шприц на 10 мл, вытяните поршень, чтобы в шприц вошло приблизительно 5 мл воздуха.



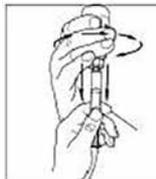
4. Прикрепите шприц к верхней части прозрачного конца устройства для переноса, повернув его по часовой стрелке.



5. Аккуратно переверните флакон и введите в раствор воздух, а затем медленно извлеките раствор шприца в шприц.



6. Отсоедините шприц от флакона, повернув его против часовой стрелки и освободив его от прозрачного конца устройства для переноса.



7. Используя тот же шприц, повторите шаги с 3 по 6 со вторым флаконом разбавленного Цинрайз, чтобы сделать одну полную дозу 10 мл.

8. Осмотрите разбавленный раствор Цинрайз на наличие частиц до введения; не используйте продукт, если в нем наблюдаются частицы.

9. Прикрепите набор для венеопункции к шприцу, содержащему раствор Цинрайз, и введите его пациенту внутривенно. Введение 1000 МЕ (раствор в 10 мл воды для инъекций) Цинрайз путем внутривенной инъекции со скоростью 1 мл в минуту в течение 10 минут.

Любые неиспользованные лекарственные средства или отходы должны быть утилизированы в соответствии с местными требованиями.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Шайер Сервис БББА, Бельгия
Ру Монтойер 47, В-1000, Брюссель, Бельгия
Телефон: +43 1 201002472819
Факс: +43 1 71120-2451020
PV.CentralEurope@shire.com

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Казахстан
ТОО Такеда Казахстан
ул. Шашина 44, 050040, Алматы, Республика Казахстан
телефон: +7 7272444004
PV.CentralEurope@shire.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: ДД месяц ГГГГ
Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):
ДД месяц ГГГГ

10. Дата пересмотра текста

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>

Эффективность дополнительного приема витамина D по профилактике рахита

Приведены результаты исследования по оценке влияния дополнительного приема витамина D роста и развитие рахита у детей

Актуальность

Статистические данные свидетельствуют, что в Афганистане высокий уровень детской смертности в возрасте до 5 лет. И несмотря на улучшение уровня питания и борьбы с бедностью, недоедания, по-прежнему остается высоким и составляет значительную угрозу для жизни, особенно среди детской популяции. Кроме того, в связи с недоеданием среди детей также имеется задержка роста, диапазон которой составляет в популяции от 40 до 80 %. Факторами, которые связаны с задержкой роста, является



не только недостаточное количество пищи, но и проблемы с санитарными нормами. Соответственно, в связи с проблемами по питанию у детей отмечают анемию и гиповитаминоз А и D.

Как известно, витамин D является биологическим веществом, необходимым детям. Рахит – состояние, при котором у ребенка наблюдаются нарушения минерализации костей, возникает в основном как результат пищевого дефицита витамина D, но может также быть связано с пищевым дефицитом

кальция или фосфора. В будущем рахит может привести к деформации нижних конечностей и костей таза. Результаты предыдущих рандомизированных контролируемых исследований по оценке влияния дополнительного приема витамина D показали, что прием витамина D в течение 6-месячного периода у детей раннего возраста (6-24 мес) приводил к значительному улучшению роста и предотвращал развитие рахита [1, 2].

Учитывая тот факт, что дефицит витамина D и недоедания являются общими проблемами Афганистана, это создает идеальные условия для проведения исследования по оценке влияния витамина D на рост и развитие костей у детей. Проведено исследование с целью оценки влияния добавок витамина D на риск развития рахита [3].

Дизайн исследования

Проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 3046 детей в возрасте от 1 до 11 мес, которые жили в Кабуле. Дети были рандомизированы на две группы, 1-я группа приема витамина D в дозе 100 000 МЕ, 2-я – плацебо – в течение 18 мес.

Для оценки рахита исследователи использовали критерии Rickets Severity Score (RSS) (> 1,5 балла). Массу тела и рост детей оценивали перед началом исследования и через 18 мес.

Результаты исследования

Средний уровень 25-гидрокси-витамина-D в сыворотке крови составлял 37 (35-39) ммоль/л.

Распространенность рахита составила 5,5 % в группе плацебо и 5,3 % - в группе приема витамина D, отношение шансов (ОШ) 0,96 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,48-1,92; $p = 0,9$).

Среднее отличие в Z-score рост-возраст составляло ВШ 0,05 (95 % ДИ 0,05 ... 0,15), $p = 0,3$. При этом эффективность приема витамина D была более выраженной у детей, получавших с пищей > 300 мг/сут кальция 0,14 (95 % ДИ 0-0,29; $p = 0,05$). Различия по Z-score рост-возраст между группами не отмечено.

Вывод

Результаты проведенного исследования показали, что дополнительный прием добавок витамина D не влияет на рост детей или развитие рахита, за исключением детей, получающих кальций с пищей в высокой дозе (> 300 мг/сут).

Vervel C., Zegboud F., Boutignon H. et al. (1997) Fortified milk and supplements of oral vitamin D. Comparison of the effect of two doses of vitamin D (500 and 1,000 UI/d) during the first trimester of life [in French.]. Arch. Pediatr., 4 (2): 126-132.

G allo S., Jean-Philippe S., Rodd C. et al. (2010) Vitamin D supplementation of Canadian infants: practices of Montreal mothers. Appl. Physiol. Nutr. Metab., 35 (3): 303-309.

Crowe FL, Mughal MZ, Maroof Z. et al. (2021) Vitamin D for Growth and Rickets in Stunted Children: A Randomized Trial. Pediatrics, 147 (Issue 1): e20200815. doi: 10.1542/peds.2020-0815.

А.Р. Хиць

Редакция журнала «Украинский медицинский журнал»

Инфекции мочевыводящих путей у детей

Акценты на лабораторных условиях, которые помогают принимать клинические решения в назначении антибиотикотерапии у детей раннего возраста.

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) бактериальной этиологии диагностируются почти у 7 % детей до 2 лет с лихорадкой. Очень часто, несмотря на неспецифичность клинических проявлений, диагностика и лечение указанных заболеваний могут быть затруднены. Зато своевременное выявление и терапия ИМП имеют решающее значение для уменьшения выраженности и предупреждения развития ранних и поздних осложнений со стороны выделительной системы, в частности формирование рубцовых изменений в почках [4, 5]. Бактериологическое исследование мочи считается стандартным критерием диагностики ИМП. Однако скрининговый клинический анализ мочи используется для установления предварительного диагноза, поскольку получение результатов бактериологического исследования требует от 24 до 48 часов. Характеристики указанных тестов и клинические особенности анализа мочи широко освещены в литературе. Вместе с тем существует разница трактовок клинических результатов, и причины такой вариабельности недостаточно понятны [1].

Несмотря на определение состояния ИМП, предложенное Американской академией педиатрии (American Academy of Pediatrics), США, которое требует как наличия пиурии, так и положительного результата бактериологического посева, клинически описаны случаи ИМП при отсутствии пиурии. Около 10 % детей с положительным результатом бактериологического посева мочи и ИМП не имеют пиурии [2, 6]. При подобных обстоятельствах одним из решающих параклинических тестов в диагностике предполагаемой ИМП может быть определение лейкоцитарной эстеразы (ЛЕ) и/или нитрита в анализе мочи с помощью тест-ленты и/или микропиурии. Обычно большее количество ЛЕ или высокие показатели пиурии более показательны для ИМП. В то же время концентрационная способность почек у новорожденных является относительно пониженной, что может углубляться на фоне ИМП, служа своеобразным фактором риска ИМП при отсутствии явной пиурии. В одном из исследований [1], изучая связь между концентрационной способностью почек и диагностической ценностью клинического анализа мочи при предполагаемой ИМП, авторы отметили снижение положительной вероятности развития ИМП с повышением концентрации мочи. Было предложено внести показатель концентрации мочи в интерпретацию клинического анализа мочи, особенно у новорожденных.

Итак, точность определения пиурии при ИМП зависит от концентрации исследуемого материала. Задачей недавнего исследования сотрудников кафедр педиа-

три и патологии Юго-западного медицинского центра Техасского университета (Department of Pediatrics and Department of Pathology, The University of Texas Southwestern Medical Center), США, стало определение предельного уровня лейкоцитов на фоне микропиурии в условиях различной концентрационной способности почек у младенцев [3]. Кроме того, оценивали соответствие уровня ЛЕ при различной концентрационной способности почек в условиях положительного результата бактериологического посева мочи. Статья по результатам исследования опубликована в журнале «Педиатрия» («Pediatrics») 1 февраля 2021.

Материалы и результаты исследования

Цель работы – установление лечебно значимого уровня уровня лейкоцитов при ИМП у детей раннего возраста при различных концентрациях мочи, определенных на основе удельного веса. В рамках поставленной задачи было осуществлено ретроспективное кросс-секционное исследование с участием детей в возрасте до 24 мес, которым при поступлении в отделение неотложной помощи с подозрением на ИМП проводили клинический анализ мочи и бактериологическое исследование мочи. Первичным результатом считали положительный результат бактериологического посева мочи, согласно рекомендациям Американской академии педиатрии по клинической практике, оценки предельных значений посева. Характеристики теста для определения границ микропиурии и положительной ЛЕ рассчитывали для трех уровней удельного веса мочи: низкий <1,011, средний 1,011-1,020 и высокий > 1,020.

В целом за период 6 лет проанализированы истории болезни 24 171 ребенка. Положительные результаты бактериологического исследования зафиксированы у 8,3 % детей в 2003 г. По результатам проведенной оценки лечебно важные предельные значения лейкоцитов составили 3 клетки в поле зрения в условиях среднего уровня удельного веса мочи и 8 клеток в поле зрения в условиях высокого уровня концентрации мочи. Вместе с тем вероятность разницы показателей ЛЕ оставалась весомой, несмотря на изменения концентрационной способности почек.

Вывод

Учитывая полученные данные, авторы работы пришли к выводу о том, что диагностически важная черта определения пиурии в сопоставлении с положительными результатами бактериологического исследования мочи меняется в зависимости от концентрационной способности почек у детей раннего возраста. Предельные значения пиурии на уровне 3 и 8 клеток в поле зрения в сочетании с низкой и высокой концентрационной способностью соответственно имеют оптимальную прогностическую ценность в диагностике ИМП у новорожденных. Вместе с тем положительный тест на ЛЕ является весомым маркером ИМП независимо от удельного веса исследуемого биоматериала.

Н.А. Савельева-Кулик

Редакция журнала «Украинский медицинский журнал»

Кагоцел®

Для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ у взрослых и детей с трех лет!



Работает ПРИ ГРИППЕ И ОРВИ!

Состав: Активное вещество: Кагоцел 12 мг. Вспомогательные вещества: крахмал картофельный 10 мг, кальций стеарат 0,65 мг, Лудипресс (состав: лактозы моногидрат, повидон (Коллидон 30), кросповидон (Коллидон CL)) до получения таблетки массой 100 мг.

Показания к применению. Кагоцел® применяют у взрослых и детей в возрасте от 3 лет в качестве профилактического и лечебного средства при гриппе и других острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ), а также как лечебное средство при герпесе у взрослых.

Способ применения и дозы. Для приема внутрь.

- Для лечения гриппа и ОРВИ взрослым назначают в первые два дня - по 2 таблетки 3 раза в день, в последующие два дня - по 1 таблетке 3 раза в день. Всего на курс - 18 таблеток, длительность курса - 4 дня.
- Профилактика гриппа и ОРВИ у взрослых проводится 7-дневными циклами: два дня - по 2 таблетки 1 раз в день, 5 дней перерыв, затем цикл повторить. Длительность профилактического курса - от одной недели до нескольких месяцев.
- Для лечения герпеса у взрослых назначают по 2 таблетки 3 раза в день в течение 5 дней. Всего на курс - 30 таблеток, длительность курса - 5 дней.
- Для лечения гриппа и ОРВИ детям в возрасте от 3 до 6 лет назначают в первые два дня - по 1 таблетке 2 раза в день, в последующие два дня - по 1 таблетке 1 раз в день. Всего на курс - 6 таблеток, длительность курса - 4 дня.
- Для лечения гриппа и ОРВИ детям в возрасте от 6 лет назначают в первые два дня - по 1 таблетке 3 раза в день, в последующие два дня - по 1 таблетке 2 раза в день. Всего на курс - 10 таблеток, длительность курса - 4 дня.
- Профилактика гриппа и ОРВИ у детей в возрасте от 3 лет проводится 7-дневными циклами: два дня - по 1 таблетке 1 раз в день, 5 дней перерыв, затем цикл повторить. Длительность профилактического курса - от одной недели до нескольких месяцев.

Побочные эффекты. Возможно развитие аллергических реакций. Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются или вы заметили другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Противопоказания. Беременность, период лактации, детский возраст до 3 лет, повышенная чувствительность к компонентам препарата, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Особые указания. Для достижения лечебного эффекта прием Кагоцела® следует начинать не позднее четвертого дня от начала заболевания.

Возможность и особенности применения беременными женщинами, женщинами в период грудного вскармливания. В связи с отсутствием необходимых клинических данных Кагоцел® не рекомендуется принимать в период беременности и лактации.

Условия отпуска. Без рецепта.

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАЙТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ. САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ.

Производитель:
ООО «НИАРМЕДИК ФАРМА», Россия, 249030, Калужская область,
г. Обнинск, ул. Королева, дом 4, офис 402; Тел./факс: +7 (495) 741-49-89.
Владелец регистрационного удостоверения:
ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС», Россия, 125252, г. Москва,
ул. Авиаконструктора Микояна, дом 12; Тел./факс: +7 (495) 741-49-89.

Рег. уд. РК-ЛС-5№122075 от 03.04.2021 года бессрочно
Торговый представитель в Республике Казахстан:
ТОО «Казахская фармацевтическая компания «МЕД-СЕРВИС ПЛЮС»,
Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Мамаевой, дом 54;
Тел./факс: +7 (727) 323-21-92.
www.kagocel.ru

Граммидин®

ДЕТСКИЙ



СО ВКУСОМ СПЕЛОЙ МАЛИНЫ

НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Граммидин детский, таблетки для рассасывания, 1,5 мг + 1 мг

Фармакотерапевтическая группа: Препараты для лечения заболеваний горла. Антисептики. Прочие препараты.

Код АТХ: R02AA20

СОСТАВ

Одна таблетка содержит

активные вещества:

граммицидин С дигидрохлорид – 1,60 мг (в пересчете на граммидин С – 1,50 мг);

цетилпиридиния хлорида моногидрат – 1,05 мг (в пересчете на цетилпиридиния хлорид – 1,00 мг);

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки для рассасывания.

Показания к применению

Симптоматическое лечение инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и горла, сопровождающихся болью в горле и в ротовой полости: фарингит, тонзиллит, пародонтит, гингивит, стоматит.

Режим дозирования и способ применения

Взрослые: по 2 таблетки (одну за другой в течение 20-30 минут) 4 раза в день. Максимальная суточная доза – 8 таблеток.

Особые группы пациентов

Дети

Дозировка для детей старше 12 лет: по 2 таблетки (одну за другой в течение 20-30 минут) 4 раза в день. Максимальная суточная доза – 8 таблеток.

Дозировка для детей от 4 до 12 лет: по 1 таблетке 4 раза в день. Максимальная суточная доза – 4 таблетки.

Пациенты пожилого возраста

Нет данных о применении у пациентов пожилого возраста

Пациенты с печеночной недостаточностью

Нет данных о применении у пациентов с печеночной недостаточностью

Пациенты с почечной недостаточностью

Нет данных о применении у пациентов с почечной недостаточностью.

Противопоказания

гиперчувствительность к действующему веществу (веществам) или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1; фенилкетонурия (препарат содержит аспартам); период лактации; детский возраст до 4 лет.

Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Беременным женщинам необходимо проконсультироваться с врачом перед применением препарата. Применение препарата возможно, если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода.

Кормление грудью

На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

Фертильность

Контролируемые исследования нарушения фертильности у людей не проводились.

Нежелательные реакции

Возможны аллергические реакции на компоненты препарата, желудочно-кишечные расстройства (тошнота, диарея).

Срок годности 2 года.

Не применять после истечения срока годности.

Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте при температуре не выше 25° С. Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

Без рецепта.

ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

АО «Валента Фарм»

141101, Россия, Московская область, г. Щелково, ул. Фабричная, д. 2.

Телефон: +7 (495) 933-48-62, факс +7 (495) 933-48-63

Электронный адрес: moscowoffice@valentapharm.com

ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ТОО «Валента Азия»

Республика Казахстан, 050009, город Алматы, Алмалинский район, проспект Абая, дом № 151, офис № 1102

Тел./факс: +7 (727) 3341551 вн.4027

Моб. +7 771 779 79 37

Электронный адрес: asia@valentapharm.com

НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РК-ЛС-5N°021407 от 12.08.2020

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАЙТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ