

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 8 2013

Симпозиум



УРОНЕФРОЛОГИЯ

Коллоквиум



ПЕДИАТРИЯ. НЕОНАТОЛОГИЯ

- **Нарушения обмена пуринов** • Уретрит у женщин • Нефропротективная стратегия
- **Пиелонефрит** • Урогенитальные инфекции
- **Остеопороз у детей** • Инфекционные диареи • Пеногасители в педиатрической практике • **Железодефицитные анемии** • Кашель у детей дошкольного возраста • Грипп у детей • Пищевая аллергия • **Проблемы пробиотикотерапии**
- **Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей** • Питание ребенка и иммунитет

Актуальная тема

- Коморбидность • Гиперчувствительность к пищевым наполнителям лекарственных препаратов

Клинические исследования

- Питание детей раннего возраста • Терапия ОРВИ и гриппа у детей • Дистанционная ударно-волновая литотрипсия у пациентов с уролитиазом
- Непродуктивный кашель

ISSN 1560-5175



Подписные индексы по каталогам: «Пресса России» 38300,
«Почта России» 99479

ПОДПИСЧИКАМ БОНУСЫ –

спасибо

ОТ СБЕРБАНКА

Вы - участник бонусной программы «Спасибо от Сбербанка»? Оплатите любую подписку картой Сбербанка и получите 5% от ее стоимости бонусами СПАСИБО! Узнайте больше о «Спасибо от Сбербанка»: www.spasibosberbank.ru

ПОДПИСАТЬСЯ

+7 495 725-47-85

e-mail: xpress@osp.ru

www.lvrach.ru/subscribe/



ОТКРЫТЫЕ СИСТЕМЫ
Открыты для вас. 20 лет

Эксперты советуют – Врачи выбирают

Извещение

ЗАО «Издательство «Открытые системы»
ИНН 7706128372
(получатель платежа)
р/с 40702810438170101424 в Московском банке ОАО «Сбербанк России»
к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва
(наименование банка, другие банковские реквизиты)
Оплата годовой подписки ЛВ 08
(наименование платежа)

Кассир

(ФИО, адрес, контакты подписчика)

Сумма платежа 1210 руб. 00 коп.

Итого _____ руб. _____ коп.

« _____ » _____ 20 _____ г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен

Подпись плательщика _____

Квитанция

Кассир

ЗАО «Издательство «Открытые системы»
ИНН 7706128372
(получатель платежа)
р/с 40702810438170101424 в Московском банке ОАО «Сбербанк России»
к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва
(наименование банка, другие банковские реквизиты)
Оплата годовой подписки ЛВ 08
(наименование платежа)

Форма № ПД-4

(ФИО, адрес, контакты подписчика)

Сумма платежа 1210 руб. 00 коп.

Итого _____ руб. _____ коп.

« _____ » _____ 20 _____ г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен

Подпись плательщика _____

В стоимость входят 10% НДС. Журналы доставляются с месяца, следующего за месяцем оплаты.

Подписка производится с любого месяца текущего полугодия.

Цены действительны до 31 декабря 2013 г.

Организатором Акции является ЗАО «Издательство «Открытые системы» ОГРН 1027700120886. Акция проводится на территории Российской Федерации в период с «01» августа 2013 г. и не ограничена сроком действия. На Бонусный счет Участника в виде Бонуса начисляется 5% от суммы покупки в дополнение к Бонусу, начисляемому в рамках Программы «Спасибо от Сбербанка». С Правил Акции можно ознакомиться на Сайте Организатора Акции www.osp.ru. Акция проводится на Банк Программы «Спасибо от Сбербанка», а также на Внутренний счет Участника и в виде Бонуса начисляется 0,5% от суммы покупки (новые участники программы в течение первых 3-х месяцев получают 1,5% от суммы покупки). Организатор Программы является ОАО «Сбербанк России» (Генеральная лицензия Банка России № 1481 от 06.08.2012). С Правилами Программы, порядком начисления и списания Бонуса можно ознакомиться на сайте www.sberbank.ru.

16+

Реклама

Лечащий Врач

№8/23.09.2013

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Ирина Ахметова, proektlv@osp.ru

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Владимир Новак

КОРРЕКТОР

Наталья Данилова

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Марина Чиркова

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА

Оксана Шуранова

Тел.: (495) 619-1130, 725-4780

Факс: (495) 725-4783, E-mail: pract@osp.ru

<http://www.lvrach.ru>

МАРКЕТИНГ

Екатерина Сергеева

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ

Галина Блохина

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Издательство «Открытые Системы»

123056, Москва, Электрический пер.,

д. 8, строен. 3

© 2013 Издательство «Открытые Системы»

Все права защищены.

Издание зарегистрировано в Государственном

комитете Российской Федерации по печати

25.12.97. Регистрационный номер 016432

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК

Подписные индексы по каталогам:

Почта России — 99479, Пресса России — 38300

РЕКЛАМА

ООО «Рекламное агентство «Чемпионс»

Светлана Иванова, Майя Андрианова,

Елена Бахирева

Тел.: (499) 253-7273

РАСПРОСТРАНЕНИЕ

ООО «ОСП-Курьер», тел.: (495) 725-4785

Отпечатано в ООО «Богородский

полиграфический комбинат»

142400, Московская область, г. Ногинск,

ул. Индустриальная, д. 40б,

тел.: (495) 783-9366, (49651) 73179

Журнал выходит 11 раз в год.

Заказ № 1075

Тираж 50 000 экземпляров.

Цена свободная.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Все исключительные (имущественные) права с момента получения материалов от авторов принадлежат редакции.

Редакция оставляет за собой право на корректуру, редактуру и сокращение текстов.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Полное или частичное воспроизведение или размножение каким бы то ни было способом материалов, опубликованных в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения издательства «Открытые Системы».

Иллюстрации — FotoLia.com



ПРЕЗИДЕНТ

Михаил Борисов

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Галина Герасина

КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР

Татьяна Филина



Уважаемые коллеги!

Перед вами свежий выпуск журнала «Лечащий Врач», посвященный двум главным темам: педиатрии и уро-нефрологии.

Хотела бы обратить ваше внимание на прекрасную статью к.м.н. В.М.Ганузина «Принципы этапного лечения, диспансеризации и реабилитации детей с пиелонефритом», в которой детально указаны не только задачи участкового терапевта по ведению таких детей, но и базовые лабораторные исследования для характеристики функционального состояния почек и кратность их назначения. Подробно описаны мероприятия в период реабилитации, а также медикаментозная терапия.

Нашу многочисленную читательскую аудиторию врачей-педиатров обязательно заинтересует статья проф. С.В.Бельмера и проф. В.Ф.Приворотского «Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей: отечественный рабочий протокол 2013 года». Документ, который лег в основу этой статьи, был принят на XX Конгрессе детских гастроэнтерологов России и стран СНГ в марте этого года.

Желаю вам увлекательного чтения.

*С уважением,
главный редактор
и руководитель проекта «Лечащий Врач»
Ирина Брониславовна Ахметова*

Редакционный совет

А. А. Баранов, д. м. н., профессор, академик РАН и РАМН, кафедра педиатрии с курсом детской ревматологии факультета ФППО педиатров, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Н. И. Брико, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра эпидемиологии и доказательной медицины, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

А. Л. Верткин, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и внутренних болезней, МГМСУ, ННПО скорой медицинской помощи, Москва

В. Л. Голубев, д. м. н., профессор, кафедра нервных болезней ФППО врачей, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

И. Н. Денисов, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра семейной медицины, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

И. Я. Конь, д. м. н., профессор, академик РАЕН, НИИ питания РАМН, Москва

Н. А. Коровина, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РМАПО, Москва

В. Н. Кузьмин, д. м. н., профессор, кафедра репродуктивной медицины и хирургии, МГМСУ, Москва

Г. А. Мельниченко, д. м. н., профессор, академик РАМН, Институт клинической эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва

Т. Е. Морозова, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ФППОВ, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Л. С. Намазова-Баранова, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, НЦЗД РАМН, кафедра аллергологии и клинической иммунологии ФППО педиатров, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Е. Л. Насонов, д. м. н., профессор, академик РАМН, Институт ревматологии, Москва

Г. И. Нечаева, д. м. н., профессор, кафедра внутренних болезней и семейной медицины, ОмГМА, Омск

В. А. Петеркова, д. м. н., профессор, Институт детской эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва

В. Н. Прилепская, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва

Г. Е. Ройтберг, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра семейной медицины, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

Г. А. Самсыгина, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

В. И. Скворцова, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, кафедра неврологии и нейрохирургии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

В. П. Сметник, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва

Г. И. Сторожаков, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра госпитальной терапии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

В. М. Студеникин, д. м. н., профессор, Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

А. Г. Чучалин, д. м. н., профессор, академик РАМН, НИИ пульмонологии, Москва

Н. Д. Ющук, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра инфекционных болезней, МГМСУ, Москва

Состав редакционной коллегии:

М. Б. Анциферов /Москва/

Н. Г. Астафьева /Саратов/

З. Р. Ахмедов /Махачкала/

С. В. Бельмер /Москва/

Ю. Я. Венгеров /Москва/

Н. В. Болотова /Саратов/

Г. В. Волгина /Москва/

Ю. А. Галлямова /Москва/

Н. А. Геппе /Москва/

Т. М. Желтикова /Москва/

С. Н. Зоркин /Москва/

Г. Н. Кареткина /Москва/

С. Ю. Калинин /Москва/

Е. Н. Климова /Москва/

Е. И. Краснова /Новосибирск/

Я. И. Левин /Москва/

М. А. Ливзан /Омск/

Е. Ю. Майчук /Москва/

Д. Ш. Мачарадзе /Москва/

С. Н. Мехтеев /С.-Петербург/

Ю. Г. Мухина /Москва/

Ч. Н. Мустафин /Москва/

А. М. Мкртумян /Москва/

С. В. Недогода /Волгоград/

Г. А. Новик /С.-Петербург/

В. А. Ревякина /Москва/

Е. Б. Рудакова /Москва/

А. И. Синопальников /Москва/

А. С. Скотников /Москва/

В. В. Смирнов /Москва/

Ю. Л. Солдатский /Москва/

Т. В. Сологуб /С.-Петербург/

Г. Д. Тарасова /Москва/

Л. Г. Турбина /Москва/

Н. В. Торопцова /Москва/

Е. Г. Филатова /Москва/

Н. В. Чичасова /Москва/

М. Н. Шаров /Москва/

В. Ю. Шило /Москва/

А. М. Шилов /Москва/

Л. Д. Школьник /Москва/

П. Л. Щербаков /Москва/

Л. А. Щеплягина /Москва/

П. А. Щеплев /Москва/

Лечащий Врач

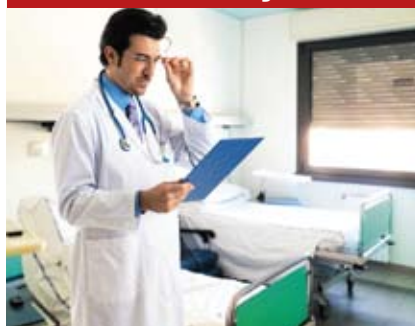
Medical Journal

Нам 15 лет

Сентябрь 2013, № 8

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

Новости Симпозиум



Коллоквиум



Актуальная тема

Новости фармрынка Клинические исследования

Alma mater

Достижения, события, факты	4
Медикаментозная терапия поражений почек, обусловленных нарушениями обмена пуринов/ С. К. Яровой, Р. Р. Максудов	6
Уретрит у женщин под маской хронического цистита. Современный выбор терапии/ Е. В. Кульчавеня, А. А. Бреусов	11
Достоинства и недостатки нефропротективной стратегии (обзор литературы)/ А. Ю. Николаев	15
Принципы этапного лечения, диспансеризации и реабилитации детей с пиелонефритом/ В. М. Ганузин	18
Комплексная терапия хронических и вялотекущих форм урогенитальных инфекций с использованием Мирамистина/ И. М. Кириченко	22
Под стекло	24
Остеопороз у детей и подростков с эндокринной патологией (часть 2)/ В. В. Смирнов, А. Г. Зубовская	26
Антибактериальная терапия инфекционных диарей у детей/ М. К. Бехтерева, О. А. Волохова, А. В. Вахнина	31
Использование пеногасителей в педиатрической практике/ П. Л. Щербаков, Н. Д. Чернова, Б. А. Медведев	36
Эффективность и безопасность препаратов трехвалентного железа в лечении железодефицитной анемии/ В. М. Чернов, И. С. Тарасова	40
Особенности кашля у детей дошкольного возраста, посещающих детский сад и находящихся на дому, и его лечение/ М. В. Лебедева	44
Грипп у детей — причины возникновения, течение и возможности лечения/ Е. И. Краснова, С. А. Лоскутова, Л. М. Панасенко	48
Пищевая аллергия, гастроинтестинальные проявления (часть 2)/ В. А. Ревякина	55
Актуальные и нерешенные проблемы пробиотикотерапии/ Н. И. Урсова	60
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей: отечественный рабочий протокол 2013 года/ С. В. Бельмер, В. Ф. Приворотский	66
Питание ребенка и иммунитет: в погоне за идеалом/ С. Г. Грибакин, О. А. Боковская, А. А. Давыдовская	72
Коморбидность (часть 2)/ А. Л. Вёрткин, А. С. Скотников	78
Гиперчувствительность к пищевым наполнителям лекарственных препаратов (часть 1)/ Д. Ш. Мачарадзе	83
Ранекса — новая веха в лечении стабильной стенокардии	86
Питание детей раннего возраста/ Н. Н. Таран, Т. А. Филатова	87
Опыт применения различных курсов препарата инозин пранобекс в терапии ОРВИ и гриппа у детей/ О. В. Шамшева, В. П. Бойцов	92
Применение фитотерапии после эндоскопического лечения и дистанционной ударно-волновой литотрипсии у пациентов с уролитиазом/ О. В. Теодорович, А. А. Медведев, М. Н. Шатохин	96
Тактика лечения непродуктивного кашля у детей при заболеваниях респираторного тракта вирусной этиологии/ Е. П. Селькова, А. С. Лапицкая, Н. В. Гудова, Е. Ю. Радциг, Н. В. Ермилова	99
Последипломное образование	104

Новейшая гибридная операционная: будущее кардиохирургии сегодня

В Российском кардиологическом научно-производственном комплексе МЗ РФ (РКНПК), Москва, состоялось открытие первой гибридной операционной Philips. Новое помещение оборудовано инновационными решениями для визуализации и передовыми интервенционными инструментами для синхронизированной работы медицинского персонала. Установленный в операционной уникальный ангиограф Allura Xper FD20 OR с системой FlexMove и программой для имплантации аортальных клапанов HeartNavigator позволит проводить эндоваскулярное лечение аневризм, стентирование, электрофизиологические исследования, имплантации клапана аорты и баллонную ангиопластику.

«Малотравматичный и почти бескровный метод гибридного вмешательства в сердечно-сосудистой хирургии позволяет добиваться положительных успехов в 95–97% случаев, — подчеркнул академик РАМН, профессор Акчурин Р.С. — Результаты этих операций многообещающие, пациенты быстро активизируются и выписываются из стационара».

Установленное в РКНПК оборудование создает максимально комфортные условия для проведения малоинвазивных операций. Использование программного интегрированного аппаратного решения HeartNavigator с ангиографической системой Allura Xper позволяет создавать 3D-изображение на основе данных компьютерной томографии. Полученная 3D-модель совмещается с рентгеноскопией в реальном времени и обеспечивает навигацию в течение имплантации аортального клапана. Для обеспечения предельно эффективной работы хирургической бригады при высокой концентрации аппаратуры в помещении была установлена система FlexMove. Данная конструкция позволяет перемещать ангиографическую систему в любую точку операционной, проводить рентгеновскую съемку без изменения положения стола и без риска негативного воздействия на другое оборудование, гарантируя свободный доступ к пациенту.

35-й Конгресс Европейского общества по клиническому питанию и метаболизму собрал рекордное число специалистов

С 30 августа по 2 сентября 2013 года в Лейпциге, Германия, прошел 35-й Кон-

гресс по клиническому питанию и метаболизму ESPEN (The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism). За последние пять лет число участников конгресса увеличилось в три раза и составило в этом году более 4000 человек. Конгресс объединил на одной площадке не только ведущих врачей-нутрициологов, но и других специалистов, сталкивающихся в своей повседневной клинической практике с оказанием нутритивной поддержки тяжелобольным пациентам. Среди специалистов, посетивших конгресс, — анестезиологи-реаниматологи, неонатологи, хирурги, онкологи, а также фармацевты и средний медицинский персонал.

В той или иной степени клиническое питание является жизненно необходимой составляющей лечения соответствующих категорий больных практически во всех отделениях стационаров. Именно поэтому в программу конгресса были включены обсуждения проблем нутритивной недостаточности у различных групп пациентов. На специальных сессиях рассматривались вопросы, связанные с назначением парентерального питания пациентам с нозокомиальными инфекциями и сепсисом, представлены доклады, посвященные преимуществам раннего назначения парентерального питания пациентам в критических состояниях и послеоперационной нутритивной поддержке. Отдельное внимание было уделено организации клинического питания в педиатрии и неонатологии.

Российские специалисты, принявшие участие в конгрессе, отмечают важность компенсации нутритивной недостаточности, напрямую связывая своевременное назначение клинического питания соответствующим категориям пациентов в тяжелых состояниях с улучшением их прогностических показателей.

Европейский опрос врачей: профилактика ишемического инсульта — главная задача терапии пациентов с фибрилляцией предсердий

Результаты общеевропейского онлайн-опроса с участием 1000 врачей показывают, что более двух третей врачей считают профилактику ишемического инсульта наиболее важной задачей в терапии пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Ишемический инсульт является наиболее распространенным типом

инсульта у пациентов с ФП. Результаты опроса были объявлены во время Европейской конференции по инсульту, прошедшей в Лондоне 28–31 мая. Согласно данным опроса, врачи считают необходимыми предоставление пациентам дополнительной информации и просветительскую работу, посвященную информированию общественности о степени риска и влиянию ишемического инсульта на жизнь пациентов с ФП.

Участниками онлайн-опроса MedLIVE PULSE стали кардиологи и врачи общей практики (ВОП) семи европейских стран, которые выразили свое мнение относительно основных приоритетов в терапии ФП. В ходе опроса, в том числе, были изучены факторы, влияющие на назначение лекарственных препаратов:

- 67% врачей считают, что профилактика ишемического инсульта является наиболее важной целью лечения пациентов с ФП;
- 84% врачей придают жизненно важное значение повышению осведомленности о влиянии ишемического инсульта среди пациентов с ФП, утверждая, что истинная частота возникновения может быть недооценена;
- 56% врачей сообщили, что защита пациентов от ишемического инсульта является единственным приоритетным фактором, влияющим на их решения о назначении препаратов, на втором и третьем местах идут общая эффективность лечения (защита от всех типов инсульта) и безопасность лечения (минимизация риска кровотечения у пациентов);
- 50% врачей указали, что наличие клинических данных является наиболее важным фактором, заслуживающим рассмотрения;
- 39% врачей предпочли опыт применения в клинической практике удобству применения препарата на ежедневной основе.

«Ишемический инсульт является серьезной проблемой и может нанести сокрушительный удар как по самим пациентам, так и по их семьям, — отметила Труд Лоббан, Кавалер Ордена Британской империи, основатель и генеральный директор Ассоциации фибрилляции предсердий (Atrial Fibrillation Association, AFA). — Нам жизненно необходимо более активно работать над повышением уровня осведомленности о риске ишемического инсульта и обеспечением пациентов с ФП лекарственными препаратами, гарантирующими всеобъемлющую защиту».

noreva

LABORATOIRES

ТРОЙНОЕ ДЕЙСТВИЕ
ВОССТАНАВЛИВАЕТ,
УСПОКАИВАЕТ,
СМЯГЧАЕТ



Реклама



Ксеродиан+

НОВОЕ ПОКОЛЕНИЕ ЭМОЛЬЯНТОВ
СРЕДСТВА С ТРОЙНЫМ ДЕЙСТВИЕМ
Восстанавливают, успокаивают
и смягчают кожу

24 часа
Интенсивного Действия

РАСКРОЙ ПОТЕНЦИАЛ СВОЕЙ КОЖИ

Официальный дистрибьютор в России ООО «А-ФАРМ» Тел. (495) 721-36-65, факс (495) 721-36-67 E-mail: info@afarm.ru, www.afarm.ru

Медикаментозная терапия поражений почек, обусловленных нарушениями обмена пуринов

С. К. Яровой¹, доктор медицинских наук

Р. Р. Максудов

ФГБУ НИИ урологии МЗ РФ, Москва

Ключевые слова: подагрическая нефропатия, уратный нефролитиаз, тубулоинтерстициальный нефрит, цитратные смеси.

Пуриновый обмен представляет собой сложный каскад биохимических реакций, в котором принимают участие многие ферментные системы. Содержание пуринов в организме складывается из их поступления с продуктами питания и эндогенного синтеза. Большая часть солей мочевой кислоты — уратов — образуется эндогенно в процессе метаболизма нуклеиновых кислот, однако существуют и другие пути биосинтеза этих веществ. Во всех вариантах важнейшим промежуточным звеном является инозиновая кислота, которая в дальнейшем подвергается гидролизу. Образующийся гипоксантин под влиянием фермента ксантиноксидазы преобразуется в ксантин и мочевую кислоту. С точки зрения биохимии нарушения пуринового обмена представляют собой различные варианты дисбаланса между ферментными системами, отвечающими за синтез и транспортировку мочевой кислоты и ее предшественников. Существенное значение также имеет поступление значительного количества пуринов с продуктами питания.

Считается, что в организме взрослого здорового человека содержится около 1000 мг мочевой кислоты. При нарушениях обмена пуринов этот показатель может возрастать в несколько раз. Содержание мочевой кислоты в организме не является жестким параметром и не имеет какой-либо диагностической ценности. Даже основной показатель состояния пуринового обмена — концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови особой жесткостью не отличается. Минимальное и максимальное значения нормы отличаются примерно в 2,5 раза — 200–450 мкмоль/л у мужчин и 160–400 мкмоль/сут у женщин. У здоровых людей за сутки выводится и вновь синтезируется примерно 750 мг или 2/3 от общего объема мочевой кислоты. Из этого количества около 80% или 600 мг экскретируется почками. Оставшиеся 20% выводятся через желудочно-кишечный тракт. По оценке П. М. Клименко и соавт. (2010) клиренс мочевой кислоты в норме составляет 5,4–9,0 мл/мин [1].

Почечная экскреция уратов представляет собой сложный и многоступенчатый процесс. В клубочках происходит фильтрация уратов плазмы. Попавшие в ультрафильтрат ураты практически полностью реабсорбируются в проксимальном канальце, а затем секретируются в просвет нефрона. Некоторая часть секретированных уратов повторно реабсорбируется. Процесс активной секреции уратов очень чувствителен к различным химическим агентам. Считается, что почечную секрецию уратов повышают оротовая кислота, лозартан, эстрогены, продукты распада тетрациклина (протероненные тетрациклины обладают высокой токсичностью!); почечную экскрецию уратов понижают этамбутол, тиазиды

и тиазидоподобные диуретики, в меньшей степени фуросемид и ацетазоламид [2]. Вполне очевидно, что выраженность отмеченных эффектов сильно изменяется от препарата к препарату и далеко не всегда имеет клиническое применение. В частности, урикозурические свойства эстрогенов существенного значения не имеют. Лозартан в последнее время стал фигурировать в схемах лечения подагрического тубулоинтерстициального нефрита у пациентов, не имеющих нефролитиаза [3]. Склонность тиазидов и индапамида уменьшать почечную экскрецию уратов и повышать их сывороточную концентрацию выражена достаточно ярко, что делает эти препараты как минимум нежелательными при суставной подагре и, особенно, при подагрической нефропатии.

Клинические варианты поражения почек вследствие нарушения пуринового обмена

Заболевания, связанные с нарушениями пуринового обмена, встречаются сравнительно часто, что делает актуальными вопросы, связанные с их лечением. Специалисты-урологи, а также большинство врачей общей практики хорошо знакомы с особенностями уратного нефролитиаза. В то же время эти специалисты нередко вовсе не имеют представления о существовании других, подчас более тяжелых заболеваний, обусловленных нарушениями пуринового обмена. Между тем все они встречаются с разной частотой в стационарах, а также при оказании амбулаторной медицинской помощи.

Наиболее значимым следствием нарушений пуринового обмена является повышение уровня мочевой кислоты в крови — гиперурикемия, которая и является основным этиологическим фактором различных патологических состояний. В зависимости от этиологии гиперурикемия подразделяется на первичную (не имеющую явной причины) и вторичную по отношению к какому-либо заболеванию.

Клиническим следствием первичной гиперурикемии является подагра в широком понимании этого термина. Сюда входит и классический острый микрокристаллический артрит, и различные варианты подагрической нефропатии, одним из которых является уратный нефролитиаз, и тофусы различной локализации, и осложнения всех этих состояний.

В группе заболеваний, связанных с первичной гиперурикемией, несколько особняком стоят генетически обусловленные нарушения пуринового обмена. Среди них синдром Леша–Нихена, болезнь Гирке, различные варианты наследственных дефектов транспортных систем почечных канальцев и другие. Отличительными признаками гиперурикемий, наследуемых по моногенному типу (то есть связанных с дефектом конкретного гена, определяющего развитие всего симптомокомплекса), являются манифестация в раннем детском возрасте, высокая гиперпродукция мочевой кислоты, быстрое, иногда даже

¹ Контактная информация: gkub47@mosgorzdrav.ru

«злокачественное» прогрессирование заболевания вплоть до формирования терминальной почечной недостаточности, часто весьма умеренная эффективность лечебных мероприятий, несмотря на максимально активную терапию [4].

Клиническая диагностика нарушений пуринового обмена, наследуемых по полигенному типу, в настоящее время затруднена. Проявления и характер течения заболевания в этом случае сильно варьируют в зависимости от внешних факторов, а биологический эффект значительной части генов все еще не до конца ясен [3, 4].

В нефрологической и общетерапевтической практике для определения поражения почек вследствие гиперурикемии несколько десятилетий назад было введено понятие «подагрическая почка», которое в современной медицине трансформировалось в «подагрическую нефропатию». Учитывая экспериментально доказанное повреждающее действие солей мочевой кислоты на почечные структуры, также предлагался термин «уратная нефропатия». Все эти понятия являются обобщающими и объединяют несколько достаточно сильно различающихся по своему патогенезу процессов: острую мочекислую нефропатию, уратный нефролитиаз и хронический тубулоинтерстициальный нефрит. Отдельные авторы также отмечают возможность иммунокомплексного гломерулонефрита, пусковым фактором которого служит гиперпродукция мочевой кислоты [5].

В урологической практике наиболее часто встречаются пациенты с уратным нефролитиазом. До 80% таких пациентов хотя бы один раз в жизни имели эпизод острого артрита, причем совершенно необязательно классической локализации — I плюснефалангового сустава. В последнее время все чаще встречаются атипичные варианты подагрического артрита, например, гонит. Кроме того, широкое и бесконтрольное применение нестероидных противовоспалительных средств зачастую смазывает клиническую картину, увеличивая удельный вес артритов с меньшей активностью воспалительного процесса. Можно отметить, что сочетание артрита и уратного нефролитиаза является не обязательным, а, скорее, характерным [5, 6].

Клиническая картина конкремента почки, мочеточника общеизвестна, поэтому еще раз ее подробно описывать смысла нет. Единственно, стоит отметить, что при наиболее тяжелом, «злокачественном» течении, наряду с образованием уратных камней в просвете мочевых путей, возможно и отложение кристаллов урата в почечном интерстиции, что носит название «нефрокальциноз». В отличие от нефролитиаза, нефрокальциноз при подагре всегда двухсторонний. Нефрокальциноз не имеет каких-либо специфических симптомов. Клинические проявления сводятся к прогрессированию почечной недостаточности за счет нефросклероза. Нефрокальциноз в большинстве случаев выявляется при ультразвуковом сканировании и требует специфической терапии.

Хронический тубулоинтерстициальный нефрит является характерным и частым вариантом подагрической нефропатии. Однако, ввиду меньшей яркости клинической картины, он известен главным образом специалистам-нефрологам и ревматологам.

На начальных стадиях тубулоинтерстициального нефрита патологический процесс затрагивает в основном каналцы и почечный интерстиций, поэтому ведущим симптомом является нарушение концентрационной функции почек — полиурия с низкой плотностью мочи (гипостенурией). Протеинурия не превышает 1 г/сут или вовсе отсутствует — она связана с нарушением реабсорбции белка каналцами. Для пода-

грического интерстициального нефрита характерна стойкая уратурия, а также стойкая или эпизодическая микрогематурия, особенно после перенесенной респираторной вирусной инфекции.

Уровень урата крови также закономерно повышен, однако необходимо помнить, что сам по себе факт наличия хронической почечной недостаточности также является причиной гиперурикемии. При явной клинической картине хронического тубулоинтерстициального нефрита его связь с нарушениями пуринового обмена не вызывает сомнений при следующих соотношениях уровней урата и креатинина крови: соответственно > 536 мкмоль/л и < 132 мкмоль/л; > 595 мкмоль/л и $132-176$ мкмоль/л; > 714 мкмоль/л и > 176 мкмоль/л [7].

При иммуногистохимическом исследовании почечных биоптатов у части пациентов с клинической картиной подагрического тубулоинтерстициального нефрита было отмечено свечение C3-фракции комплемента и IgG, что характерно для иммунокомплексных гломерулонефритов. Это позволило выделить хронический гломерулонефрит как отдельный вариант подагрической нефропатии [6].

При прогрессировании подагрического тубулоинтерстициального нефрита закономерно развитие артериальной гипертензии и нефросклероза.

Острая мочекислая нефропатия (острая подагрическая почка) в своей основе имеет обструкцию почечных каналцев кристаллами уратов, что приводит к острой почечной недостаточности. Заболевание начинается с олигурии. Часть пациентов одновременно предъявляет жалобы на болевой синдром по типу почечной колики, макрогематурию, что может объясняться миграцией крупных кристаллов уратов по мочеточнику. Патогномоничной является высокая уратурия, не характерная для острой почечной недостаточности другой этиологии, а также значительное повышение уровня мочевой кислоты в крови (выше $850-900$ мкмоль/л). В современной нефрологической практике считается, что диагноз острой мочекислотной нефропатии не вызывает сомнений при соотношении уровней урата и креатинина крови (в мг) > 1 [8].

Предположение об острой мочекислотной нефропатии основывается на сочетании трех клинических признаков — высокоактивного артрита с характерной локализацией, резкого уменьшения диуреза и кирпично-бурого цвета мочи. Диагноз тем более вероятен, если пациент указывает на имевшую место гипогидратацию любого генеза — от посещения бани и физической работы при высокой температуре воздуха до неадекватной инфузионной терапии и передозировки мочегонных, а также на употребление значительного количества мясных продуктов и/или алкоголя. При естественном течении заболевания олигурия практически всегда прогрессирует до анурии с развернутой клинической картиной острой почечной недостаточности.

Проблема острой мочекислотной нефропатии тесно прилежит к вторичным гиперурикемиям. Причины повышения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови довольно многочисленны и разнообразны. Среди них: хроническая почечная недостаточность, независимо от этиологии, ожирение, особенно высоких степеней, плохо компенсированный сахарный диабет, акромегалия, гипотиреоз, гипопаратиреоз, токсикоз беременности, миелопролиферативные заболевания, саркоидоз, хроническая интоксикация свинцом, хронический алкоголизм. Прослеживается четкая связь между повышенным риском уратного нефролитиаза и наличием у пациента тяжелого псориаза, особенно суставного. В большинстве случаев выраженность гиперурикемии при этих заболеваниях небольшая, реже умеренная. Таким образом, нарушения пуринового

обмена довольно редко значимо отражаются на клинической картине заболевания.

Самым ярким и клинически значимым вариантом вторичной гиперурикемии является «синдром лизиса опухоли» («синдром распада опухоли»), развивающийся при химиотерапии и радиотерапии лимфопролиферативных заболеваний, реже опухолей другой локализации. Ключевым компонентом этого синдрома, наряду с гиперфосфатемией и гиперкалиемией, является гиперпродукция мочевой кислоты, приводящая к развитию острой мочекислотной нефропатии, причем нередко на неизмененных почках [11]. Однако тяжелая гиперурикемия, обусловленная генетическими нарушениями, крайне редко приводит к острой мочекислотной нефропатии [3, 4].

Медикаментозная терапия заболеваний почек, обусловленных нарушениями пуринового обмена

Консервативная терапия любого варианта подагрической нефропатии в основе своей имеет снижение уровня гиперурикемии, а следовательно, и гиперурикурии, а также повышение растворимости урата в моче.

Всем пациентам в обязательном порядке назначается диета, цель которой уменьшить поступление пуринов в организм с пищей. Это достигается полным исключением из рациона мяса молодых животных, субпродуктов, мясные бульоны, колбас и т.д., ограниченно разрешается мясо полновозрастных животных, рыба. Пациентам рекомендуется преимущественно растительный стол, обильное щелочное питье, цитрусовые и напитки на их основе, а также полное воздержание от алкоголя.

При наличии почечной недостаточности, артериальной гипертензии, недостаточности кровообращения, ожирения вводятся дополнительные ограничения. Прежде всего, рекомендуют снизить потребление поваренной соли, так как эффективность ингибиторов АПФ, особо показанных при нефропатиях, осложненных артериальной гипертензией, да и вообще всей гипотензивной терапии напрямую зависит от объема поступающего в организм натрия. При выраженном дефиците фильтрации появляется необходимость в ограничении потреблении белка. При ожирении уменьшают общую калорийность рациона.

У ряда пациентов, например, при редко рецидивирующем уратном нефролитиазе без почечной недостаточности, при достаточной мотивации со стороны больного, вообще удается ограничиться коррекцией диеты и питьевого режима, не прибегая к назначению лекарственных препаратов.

Лекарственные средства, применяемые для патогенетического лечения подагрической нефропатии, подразделяются на:

- препараты, влияющие на метаболизм пуринов (аллопуринол, фебуксостат);
- препараты, увеличивающие почечное выведение пуринов (пробенецид, бензбромарон);
- препараты, увеличивающие растворимость мочевой кислоты и ее солей (лимонная кислота и ее соли — цитраты).

Базовым препаратом, влияющим на метаболизм пуринов, является аллопуринол, являющийся ингибитором фермента ксантиноксидазы. Под действием этого фермента происходит последний этап синтеза мочевой кислоты. Предшественники урата ксантин и гипоксантин имеют практически в 10 раз более высокую растворимость в воде по сравнению с мочевой кислотой. Остановка метаболизма пуринов на этом этапе сводит практически до нуля риск кристаллообразования, а значит, и микрокристаллического артрита, и нефропатии.

Аллопуринол показан при подагрическом тубулоинтерстициальном нефрите, острой мочекислотной нефропатии, уратном нефролитиазе в сочетании с гиперурикемией, а также при химиотерапии злокачественных новообразований для профилактики развития вторичной гиперурикемии и острой почечной недостаточности. Минимально эффективная дозировка — 200 мг/сут, среднетерапевтическая — 300–400 мг/сут. При химиотерапии злокачественных новообразований требуются высокие, близкие к максимальным, дозировки аллопуринола — 600–900 мг/сут [2].

Аллопуринол склонен вызывать диспептические расстройства и кожную сыпь, которые отмечаются практически у каждого пятого больного. Побочные действия этого препарата чаще носят характер неприятных, но не опасных, и ввиду практически полной (вплоть до последнего времени) безальтернативности этого препарата большая часть пациентов все-таки продолжает лечение.

В последнее время на отечественном рынке появился новый ингибитор ксантиноксидазы фебуксостат, который отличается от аллопуринола более высокой селективностью [3]. Отечественный опыт применения фебуксостата пока крайне ограничен, однако зарубежные исследователи отмечают его более высокую эффективность в отношении гиперурикемии [9]. Однако уже сейчас можно отметить, что этот препарат является полноценной заменой аллопуринола в условиях его непереносимости, аллергии и т.д.

В заключение необходимо отметить, что ингибиторы ксантиноксидазы противопоказаны пациентам, получающим азатиоприн и 6-меркаптопурин, так как этот фермент принимает участие в их метаболизме. При совместном назначении резко возрастает риск токсичности, прежде всего костномозговой.

За рубежом также применяется рекомбинантная уратоксидаза — расбуриказа. Препарат существенно эффективнее аллопуринола снижает гиперурикемию и применяется, главным образом, в гематологической практике для профилактики острой уратной нефропатии [3].

Лекарственные средства, увеличивающие почечное выведение пуринов, — урикозурические препараты — угнетают процесс реабсорбции урата из просвета почечных канальцев. В современной клинической практике эта группа лекарственных средств применяется очень ограниченно. Далеко не у всех пациентов они демонстрируют достаточную эффективность. Кроме того, результатом прямого фармакологического эффекта — увеличения почечной экскреции урата — является рост риска нефролитиаза. Самый известный урикозурический препарат — пробенецид в настоящее время практически отсутствует на отечественном рынке. Бензбромарон зарегистрирован в России, но имеется лишь в очень небольшом количестве. Все урикозурические средства в организме подвергаются печеночному метаболизму и обладают некоторой гепатотоксичностью. Еще одной особенностью этих препаратов является огромное число лекарственных взаимодействий, что затрудняет их применение в составе многокомпонентных схем.

Цитратная терапия является неотъемлемой составляющей медикаментозного лечения подагрической нефропатии. Действие солей лимонной кислоты на процесс кристаллообразования в моче многогранно. Растворимость мочевой кислоты значительно меняется в зависимости от реакции среды. В кислой среде ураты имеют очень плохую растворимость и легко переходят в твердую фазу — кристаллизуются. При нейтральной или щелочной реакции растворимость этих солей увеличивается. Основным эффектом цитратов является способность защелачивать мочу, что предотвращает кристал-

лизацию уратов и создает условия для растворения уже сформированных кристаллов. На этом основана литолитическая терапия. Однако при щелочной реакции среды уменьшается растворимость фосфатов. Наслоение пленки фосфата на уратный камень делает практически бесперспективным процесс дальнейшего литолиза. Это диктует необходимость тщательного контроля за реакцией мочи на протяжении всего курса лечения. В современных условиях на смену эмпирическому применению растительного сырья, богатого лимонной кислотой и ее солями, пришли лекарственные средства, включающие в себя химически чистый цитрат и набор тест-полосок для мониторинга реакции мочи.

Исследования 1980–90-х гг. продемонстрировали эффективность литолиза уратных камней с применением цитратных смесей в режиме монотерапии порядка 75–80% [10, 11]. В настоящее время в результате совершенствования методики эффективность литолиза удалось повысить до 85–90% в зависимости от особенностей химического состава конкрементов [1, 12, 13].

В последние годы появились работы, свидетельствующие о целесообразности включения препаратов цитрата в многокомпонентные схемы терапии. В частности, при уратных камнях мочеоточника, особенно его дистальной трети, комбинированная терапия, включающая цитрат и тамсулозин, привела к самостоятельному отхождению 84,8% конкрементов, что достоверно отличается от групп пациентов, получавших монотерапию этими препаратами (68,8% и 58,8% соответственно), а также от пациентов, получавших плацебо (26,1%) [14].

Имеются убедительные доказательства эффективности комбинации аллопуринола и цитрата при подагриче-

ском интерстициальном нефрите. Двенадцатинедельный курс комбинированной терапии, включающей цитрат 3 г/сут и аллопуринол 100–200 мг/сут, привел к росту скорости клубочковой фильтрации в среднем на 15 мл/мин по сравнению с контрольной группой. Также существенно повысился и клиренс мочевой кислоты. Отметим низкую дозировку аллопуринола. Минимально эффективной считается 200 мг/сут, а 100 мг/сут — вообще субклиническая дозировка, тем не менее, она оказалась эффективной. Можно сделать предположение о возможном потенцировании эффектов аллопуринола и цитрата. Дополнительным позитивным следствием должно быть снижение частоты побочных действий аллопуринола, что является существенным лимитирующим фактором при медикаментозном лечении подагрической нефропатии. К сожалению, авторы не акцентировали на этом внимание [15].

Более яркий эффект цитрата в отношении функции почек отмечен при лечении хронического интерстициального нефрита, обусловленного гиперурикемией, у пациентов, страдающих ожирением [16].

Механизм действия цитрата не ограничивается защелачиванием мочи. Цитрат является одним из физиологических ингибиторов кристаллообразования. Так как моча в норме представляет собой пересыщенный солевой раствор, присутствие в ней ингибиторов кристаллообразования служит необходимым условием адекватного функционирования всей системы мочевого выделения. Гипоцитратурия является одним из факторов, способствующих камнеобразованию. Этим может объясняться эффективность цитратных смесей не только при уратном, но и при кальций-оксалатном нефролитиазе [17–19].



**Ассоциация детских аллергологов
и иммунологов России приглашает:**

- педиатров и аллергологов-иммунологов,
- детских дерматологов,
- детских пульмонологов,
- детских отоларингологов,
- а также всех специалистов, работающих в смежных областях

**16–17
ноября
2013**

**принять участие в работе
V Всероссийской Координационной конференции**

Гостиница Holiday Inn (Сокольники).

По вопросам участия в программе и выставке конференции
обращаться в Оргкомитет: тел.: (495) 518-31-09.

Информация о конгрессе в интернете: на сайте www.adair.ru
Электронная почта: adair@adair.ru

V ВСЕРОССИЙСКАЯ КООРДИНАЦИОННАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«ПРАКТИЧЕСКИЕ ЗАДАЧИ И АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДЕТСКОЙ АЛЛЕРГОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ»

Наряду с вышеописанными механизмами действия, соли лимонной кислоты дополнительно обладают антисептическим, цитопротективным и метаболическим эффектами, которые также могут находить применение в клинической практике. В частности, С. Strassner и А. Friesen сообщают об исчезновении кандидурии у 16 пациентов из 18 на фоне терапии цитратными смесями, что, вероятно, связано с изменением реакции мочи [20]. Заключение о цитопротективном эффекте цитрата сделано на основании успешных попыток Р. Bruhl и соавт. предотвращать с его помощью химическую травму слизистой мочевого пузыря при терапии препаратами из группы оксазафосфоринов — циклофосфамидом и ифосфамидом [21] (в современной онкологической и нефрологической практике с этой целью применяется препарат из группы муколитиков — месна, практически не влияющий на кислотно-щелочное состояние). Кроме того, сообщается об использовании цитрата для коррекции ацидоза вследствие уретеросигмостомии [22].

Основная сложность при цитратной терапии уратного нефролитиаза заключается в подборе адекватной дозировки препарата. Н. К. Дзеранов, на протяжении многих лет изучавший и разрабатывавший этот аспект, рекомендует начинать с назначения диеты и оценки реакции мочи в течение 5 дней в строго определенное время суток. На основании полученных средних значений уровня рН мочи определяется начальная доза препарата и, главное, ее распределение в течение суток. Через 5 дней лечения снова определяются средние показатели реакции мочи в строго аналогичное время суток и, при необходимости, проводится коррекция дозировки препарата [23]. «Интерактивное», то есть в реальном времени, изменение дозировки цитрата неэффективно и даже небезопасно, так как приводит к скачкам уровня рН, что может вызвать кристаллизацию фосфата.

Ввиду того, что цитрат в норме присутствует в организме, лекарственные средства на его основе практически лишены токсичности. Тем не менее, существуют клинические ситуации, когда применение этих препаратов требует осмотристельности. Применение цитратных смесей нежелательно при острой мочеислой нефропатии и вообще при острой почечной недостаточности любой этиологии. Лимитирующим фактором здесь выступает не цитрат-ион, а калий, выведение которого в этой клинической ситуации затруднено. При острой мочеислой нефропатии целесообразно введение 4% раствора гидрокарбоната натрия, физиологического раствора и т.д. в сочетании с петлевыми диуретиками. Необходимо поддерживать диурез на уровне не менее 100–150 мл/час, рН мочи не ниже 6,5. При возможности назначаются ингибиторы ксантиоксидазы. Цитратные смеси целесообразны при восстановлении диуреза и достижении скорости клубочковой фильтрации 25–30 мл/мин, когда риск гиперкалиемии практически отсутствует [5, 6].

При тяжелой недостаточности кровообращения лимитирующим фактором является повышенное поступление в организм натрия, также содержащегося в цитратных смесях. Иногда в этой ситуации предпочтительнее оказывается ацетазоламид. Данный препарат из группы диуретиков — ингибиторов карбоангидразы сильно, а главное, неконтролируемо защелачивает мочу, что делает его неконкурентоспособным по сравнению с цитратом при медикаментозной терапии уратного нефролитиаза. Однако ацетазоламид — практически единственная возможность повысить уровень рН мочи, не прибегая к введению солей, что в условиях тяжелой сердечной недостаточности крайне нежелательно.

Таким образом, медикаментозное лечение пациентов с заболеваниями почек, обусловленными нарушениями обмена пуринов, несмотря на весьма ограниченный выбор лекар-

ственных препаратов и кажущуюся простоту их выбора, представляет собой сложную и многогранную проблему, требующую междисциплинарного подхода. ■

Литература

1. Клименко П. М., Чабанов В. А., Акиншевич И. Ю. Возможности консервативного лечения больных уратным нефролитиазом // Новости медицины и фармации. 2010. № 3. С. 5–7.
2. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (фармалярная система). Выпуск X. 2009 год. Под ред. Чучалина А. Г., Белоусова Ю. Б., Яснецова В. В. М.: ЗАО РИЦ «Человек и лекарство».
3. Шербак А., Бобкова И., Козловская Л. Профилактика и лечение поражения почек у больных с уратным дисметаболизмом // Врач. 2013. № 6. С. 6–10.
4. Doherty M. New insights into the epidemiology of gout // Rheumatology. 2009; 48 (2): 2–8.
5. Нефрология. Руководство для врачей. Под редакцией И. Е. Тареевой. М.: Медицина. 2000. 688 с.
6. Нефрология. Национальное руководство. Под ред. Н. А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. 716 с.
7. Kenny J., Goldfarb D. Update on the pathophysiology and management of uric and renal stones // Curr. Rheumatol. Rep. 2010. 12: 125.
8. Coffier B., Altman A., Pui C. H. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review // J. Clin. Oncol. 2008; 26: 27–67.
9. Becker M., Kisicki J., Khosravan R. Febuxostat (TMX-67), a novel, non-purine, selective inhibitor of xanthine oxidase, is safe and decreases serum urate in healthy volunteers // Nucleos. Nucleic Acids. 2004; 23: 1111.
10. Chughtai M. N., Khan F. A., Kaleem M., Ahmed M. Management of uric acid stone // J Pak Med Assoc. 1992, Jul; 42 (7): 153–155.
11. Petritsch P. H. Uric acid calculi: results of conservative treatment // Urology. 1977 Dec; 10 (6): 536–538.
12. Елисеев М. С., Денисов И. С., Барскова В. Г. Применение цитрата Уралит-У у больных подагрой и нефролитиазом // Современная ревматология. 2012. № 3. С. 13–15.
13. Пасечников С. П., Митченко М. В. Современные аспекты цитратной терапии при мочекаменной болезни. Опыт применения препарата Уралит-У // Здоровье мужчины. 2007. № 3. С. 109–113.
14. El-Gamal O., El-Bendary M., Ragab M., Rasheed M. Role of combined use of potassium citrate and tamsulosin in the management of uric acid distal ureteral calculi // Urological Research. 2012, June, Vol. 40, Issue 3, p. 219–224.
15. Saito J., Matsuzawa Y., Ito H., Omura M., Ito Y., Yoshimura K., Yajima Y., Kino T., Nishikawa T. The alkaliizer citrate reduces serum uric Acid levels and improves renal // Endocr Res. 2010; 35 (4): 145–154.
16. Saito J., Matsuzawa Y., Ito H., Omura M., Kino T., Nishikawa T. Alkaliizer Administration Improves Renal Function in Hyperuricemia Associated with Obesity // Japanese Clinical Medicine. 2013: 4.
17. Butz M. Oxalate stone prophylaxis by alkalinizing therapy // Urologe A. 1982, May; 21 (3): 142–6.
18. Ito H. Combined administration of calcium and citrate reduces urinary oxalate excretion // Hinyokika Kyo. 1991, Oct; 37 (10): 1107–1110.
19. Berg C., Larsson L., Tiselius H. G. Effects of different doses of alkaline citrate on urine composition and crystallization of calcium oxalate // Urological Research 1990, February, Vol. 18, Issue 1, p. 13–16.
20. Strassner C., Friesen A. Therapy of candiduria by alkalization of urine. Oral treatment with potassium-sodium-hydrogen citrate. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7498850>.
21. Bruhl P., Hoefler-Janker H., Scheef W., Vahlensieck W. Prophylactic alkalization of the urine during cytostatic tumor treatment with the oxazaphosphorine derivatives, cyclophosphamide and ifosfamide // Onkologie. 1979, Jun; 2 (3): 120–124.
22. Sasagawa I., Nakada T., Ishgooka M., Kubota Y., Sawamura T. Effect of standardized mixture of potassium and sodium citrate and citric acid (Uralit-U) on the correction of postoperative acidosis in patients who underwent uireterosigmostomy // Nephron. 1994; 66: 477–478.
23. Дзеранов Н. К., Панонорт Л. М. Литолитическая терапия. Практические рекомендации. М.: ООО «Информполиграф». 2011. 16 с.

Уретрит у женщин под маской хронического цистита. Современный выбор терапии

Е. В. Кульчавеня*,¹, доктор медицинских наук, профессор

А. А. Бреусов**, кандидат медицинских наук

* ГБОУ ВПО НГМУ МЗ РФ,

** ООО МЦ «Биовэр», Новосибирск

Ключевые слова: женщины, уретрит, урогенитальная инфекция, рецидив, пробиотики, антибактериальная терапия.

Цистит у женщин — одно из наиболее частых заболеваний в урологической и терапевтической практике. Однако насколько истинна заболеваемость бактериальным циститом? До того, как попасть к специалисту, пациентка, как правило, пытается поставить диагноз и подобрать лечение самостоятельно, руководствуясь советами подруг и интернета, где любое нарушение мочеиспускания может быть однозначно расценено как «цистит».

Уретриту у женщин незаслуженно уделяется крайне мало внимания, зачастую эта проблема вообще игнорируется. Тем не менее следует отметить, что воспаление слизистой мочеиспускательного канала не является гендерно-детерминированным заболеванием и может встречаться как у мужчин, так и у женщин.

Второй аспект, на котором хотелось бы остановиться, — негативные последствия антибактериальной терапии. Длительный бесконтрольный прием антибиотиков закономерно приводит к дисбиозу кишечника и влагалища. Клинические проявления нарушения кишечного микробиоценоза по степени тяжести варьируют от легкой диареи до тяжелейшего колита со смертельным исходом и могут проявляться отсроченно: зафиксированы случаи развития псевдомембранозного колита спустя 2 месяца после завершения курса антибактериальной терапии [1, 2].

Этот феномен явился обоснованием к назначению самостоятельно или в комплексе с противомикробной терапией так называемых пробиотиков, которые Всемирная Организация Здравоохранения определила как «микроорганизмы, которые, будучи принятыми в живом состоянии в соответствующем количестве, обеспечивают хорошее самочувствие и здоровье организма хозяина» [3]. Наиболее часто в урологии и гинекологии применяют различные штаммы лактобацилл — как вагинально, так и орально. [4]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании по оценке эффективности *Lactobacillus crispatus* интравагинально как средства профилактики возвратных циститов у женщин было показано, что в течение 10 недель по завершении курса лечения обострение цистита возникло у 15% женщин, получавших препарат Lactin-V по сравнению с 27% рецидивов в группе плацебо [5]. В двойном слепом рандомизированном исследовании, включавшем 252 пациентки с рецидивным течением урогенитальной инфекции (УГИ), применяли орально *L. rhamnosus* GR1 и *L. reuteri* RC-14, что привело к снижению обострений на 50%, хотя эффективность длительного приема триметоприм-сульфаметоксазола была еще выше [6]. Применение пробио-

тиков для профилактики рецидивов УГИ у женщин рекомендовано рекомендациями Европейской ассоциации урологов European Association of Urology (EAU) с уровнем доказательности «С» [7].

Мы можем вылечить пациентку с УГИ посредством эрадикации возбудителя или подсаживания полезной микрофлоры (пробиотики) — и позволить ей выздороветь за счет создания адекватных условий для нормального функционирования организма, в первую очередь — иммунной системы. Назначение пробиотиков лечит больного, но эффект может оказаться кратковременным, так как подсаженные чужеродные лактобациллы не всегда приживаются и через некоторое время отторгаются. Выход из такой, казалось бы, тупиковой ситуации есть — использование пребиотиков, то есть препаратов, обеспечивающих благоприятные условия существования собственной микрофлоры. Пребиотики — вещества немикробного происхождения, селективно стимулирующие рост, метаболическую активность и размножение собственной нормальной микрофлоры человека. Пребиотики являются питательным субстратом и источником энергии для бифидобактерий и лактобацилл, составляющих основу нормальной кишечной микрофлоры. Наиболее эффективным из известных пребиотиков является лактулоза, пребиотическое действие которой начинается с дозы от 0,3 г в сутки.

Таким образом, комбинация этиотропного препарата с лактулозой позволит избежать стандартных для антибиотикотерапии осложнений. Чтобы проверить эту гипотезу, мы провели прямое открытое проспективное несравнительное исследование по оценке эффективности и безопасности Экомеда, включающего азитромицин и лактулозу, у пациенток с уретритом, ассоциированным с внутриклеточными инфекциями.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 14 пациенток, обратившихся в МЦ «Биовэр» с жалобами на нарушение мочеиспускания. Критериями включения были:

- женский пол;
- репродуктивный возраст;
- многократные (не менее трех) курсы предшествовавшей антибактериальной терапии в анамнезе, осложнившиеся дисбиозом кишечника и/или влагалища;
- внутриклеточные инфекции, передаваемые половым путем (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*), обнаруженные в соскобе уретры на момент обращения;
- нарушение мочеиспускания;

¹ Контактная информация: urotub@yandex.ru

- лейкоцитурия с преобладанием числа лейкоцитов в первой порции двухстаканного теста. Критерии исключения:
- беременность или лактация;
- интеркуррентные соматические заболевания в стадии декомпенсации;
- интеркуррентные инфекционные заболевания в активной стадии (острые или обострение хронических);
- онкологические заболевания;
- наличие постоянного катетера или камня в мочевом пузыре;
- операции на органах мочеполовой системы в срок менее трех месяцев до включения в исследование.

Таким образом, для включения в исследование целенаправленно отбирались молодые небеременные женщины без тяжелых соматических заболеваний, страдающие хроническим (непрерывно-рецидивирующим) уретритом, плохо переносящие антибактериальную терапию, с нестабильностью кишечного и влагалищного микробиоценоза. Влагалищный дисбиоз в настоящем исследовании мы определяли по характерным изменениям при микроскопии влагалищного мазка и по результатам посева на микрофлору, а кишечный дисбиоз оценивали по характеру и частоте стула, без микробиологической верификации.

Возраст больных составил в среднем $28,7 \pm 4,2$ года (колебания от 22 до 43 лет), то есть все участницы исследования были репродуктивного возраста; на момент обращения небеременные.

Больным проводился осмотр в гинекологическом кресле с пальпацией уретры, общий анализ крови, общий анализ мочи (двухстаканная проба), исследование соскоба уретры и цервикального канала на наличие ДНК *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР); посев этого же материала на бактериальную микрофлору и внутриклеточные инфекции, а также микроскопия окрашенного по Граму влагалищного мазка для выявления сопутствующего вагинита и кандидоза влагалища. Пациентки самостоятельно заполняли визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) по оценке интенсивности боли/дизурии (от 0 баллов — боли нет, до 10 баллов — боль нестерпимая) и качества жизни (от 0 баллов — невыносимо плохо, до 5 баллов — отлично). Исследования проводили при поступлении, через 2 недели от начала лечения и через 6 недель.

Все пациентки принимали препарат Экомед в первоначальной дозе 750–1000 мг (в зависимости от массы тела) с последующим ежедневным приемом в дозе 500 мг один раз в сутки в течение семи дней (курсовая доза — до 4,5 г азитромицина). Более длительный, чем указано в инструкции, прием препарата обусловлен течением заболевания (хроническое, непрерывно-рецидивирующее) и безуспешностью предшествующих курсов терапии, что позволяет предположить переход возбудителя в персистирующую форму, нечувствительную к стандартной терапии. Учитывая особенности фармакокинетики действующего антибактериального вещества, сохраняющегося в очаге воспаления в эффективных концентрациях до недели после приема последней дозы, пациентки находились под действием противомикробной терапии в течение двух недель, после чего проводилось первое контрольное обследование. Помимо этиотропной терапии все больные принимали препарат Канефрон Н по 50 капель трижды в день в течение месяца — с целью эли-

минации продуктов распада микробных клеток, стимуляции диуреза и потенцирования действия антибиотика.

Результаты исследования

Спектр предъявляемых в момент обращения жалоб был следующий: постоянная ноющая боль в области уретры — у всех 14 пациенток; усиление боли в момент мочеиспускания — у 8 женщин; усиление боли при наполнении мочевого пузыря — у 7 больных. Диспареунию отмечали все пациентки, равно как и влагалищные выделения, которые у 9 были транзиторными, а у 5 — постоянными. Связь ухудшения состояния с половым актом отмечали 12 пациенток. Интенсивность боли колебалась от 5 до 9 баллов (в среднем 7,4) по ВАШ; качество жизни было оценено в среднем на 1,8 балла (от 1 балла до 3).

Продолжительность заболевания (от появления первых симптомов до обращения к врачу) составила 5,2 года (от 2 до 11 лет). В среднем пациентки получили по 7,6 курса антибактериальной терапии, 6 человек принимали антибиотики длительное время в сниженных дозах с профилактической целью. Считаем важным отметить, что только в 64,2% лечение назначал врач (терапевт, уролог, гинеколог, венеролог), а в 35,8% пациентки занимались самолечением.

В анамнезе у всех были инфекции, передающиеся половым путем: трихомониаз у 6 больных, хламидиоз — у 7, уреаплазмоз — у 12, ассоциация возбудителей — у 11 пациенток. Все больные получали по поводу этих заболеваний соответствующую терапию с контролем излеченности.

У всех 14 пациенток преобладала лейкоцитурия в первой порции двухстаканного теста. ДНК *Chlamydia trachomatis* в соскобе уретры/соскобе цервикального канала была обнаружена у 6/2 пациенток, ДНК *Mycoplasma genitalium* — у 6/3, ДНК *Ureaplasma urealyticum* — у 8/2. Таким образом, у всех пациенток в соскобе уретры присутствовали внутриклеточные возбудители, причем почти у половины из них (6 больных) выявлена сочетанная инфекция. В то же время в цервикальном канале выявляемость инфекционного агента была значительно ниже — возможно, как следствие предшествовавшего местного лечения у гинеколога. Рост внутриклеточных возбудителей в отделяемом цервикального канала был получен только у одной больной, в отделяемом уретры — у 9 пациенток. Такая ситуация опять же объясняется многократными предшествующими курсами терапии, приведшими к развитию персистенции микроорганизмов.

Рост кишечной палочки в диагностически значимом титре (10^4 КОЕ/мл) был получен только у одной пациентки, у двух выявлен гемолитический стафилококк, еще у одной — коринебактер, также в титре 10^4 КОЕ/мл. У остальных 10 больных моча была стерильна. В отделяемом влагалища, напротив, микробный пейзаж отличался значительным разнообразием. У 10 больных выявлен рост *Candida albicans*, у двух — *Staphylococcus spp.*, у 3 трех — *Enterobacter*. Во влагалищном мазке число лейкоцитов колебалось от 25 до 60, палочки Додерляйна не были выявлены ни в одном случае, у половины (7 пациенток) обнаружены ключевые клетки. Таким образом, у всех включенных в исследование пациенток имелся дисбиоз влагалища.

Все пациентки получали однотипную терапию, определенную протоколом настоящего исследования; переносимость лечения была хорошая, ни в одном случае не развился сколько-нибудь значимый побочный эффект.

Через две недели отмечены отличные результаты (прекращение боли, восстановление качества жизни до 5 баллов по ВАШ, нормализация анализов мочи, прекращение роста

возбудителя) у половины женщин (7 пациенток), хорошие результаты (снижение интенсивности боли до 1 и меньше, повышение качества жизни до 4 и выше, существенное улучшение анализов мочи, прекращение роста возбудителя) у 5 больных, у двух результат был расценен как удовлетворительный, поскольку боль держалась на уровне 3 баллов, сохранялась диспареуния, умеренная лейкоцитурия). У 11 пациенток отмечена положительная тенденция в течении вагинита, ни у одной не было ухудшения с этой стороны, как во время любого предшествующего курса антибиотиков. Ни у одной пациентки не развилась диарея, равно как и не изменился характер стула.

У 9 пациенток прослежены ближайшие отдаленные результаты (через 6 недель) после начала терапии. У всех сохранился достигнутый эффект, более того, из пяти женщин с «хорошим» результатом лечения трое перешли в разряд «отличного» результата, ни у одной не было прогрессирования дисбиоза влагалища и кишечника.

Обсуждение

Экоантибиотики биоэквивалентны обычным антибиотикам по противомикробной активности, а по профилю безопасности — значительно превосходят их, поскольку сохраняют баланс кишечной микрофлоры в процессе лечения, препятствуют развитию антибиотик-ассоциированной диареи и *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи; поддерживают иммунный статус и обладают лучшей терапевтической переносимостью, чем обычные антибиотики [8].

Пробиотики — это живые микроорганизмы, которые, будучи в достаточном количестве в кишечнике, оказывают положительное действие на здоровье макроорганизма. К пробиотикам относят *Lactobacillus rhamnosus* GG, *L. reuteri*, *Bifidobacteria*; некоторые штаммы *L. casei* и *L. acidophilus*. Пробиотики предупреждают или купируют ротавирус-индуцированную или антибиотик-ассоциированную диарею, снижают концентрацию канцерогенных энзимов в кишечнике, снижают раздражение желудочно-кишечного тракта, уменьшают воспаление, вызванное дисбиозом, нормализуют стул, уменьшают аллергизацию организма, предотвращают развитие острых инфекций респираторного тракта и мочеполовой системы [8].

Пребиотики — это частично ферментированные ингредиенты, создающие условия наибольшего благоприятствования развитию гастроинтестинальной микрофлоры и оказывающие тем самым все перечисленные выше эффекты. Синергичное сочетание пробиотика и пребиотика называется синбиотиком. К пребиотикам относят инулин, олигофруктозу, галактоолигосахариды (лактозу). Это диетические волокна с хорошо доказанным благотворным влиянием на кишечную микрофлору. Есть убедительные данные о положительном опосредованном воздействии пребиотиков на липидный и минеральный метаболизм, профилактику рака, иммунный ответ на воспаление [9].

При оптимальном соотношении видов микроорганизмов, населяющих кишечник человека (так называемая микробиота) формируется истинный симбиоз (нормобиоз), обеспечивающий хорошее самочувствие и здоровье организма-хозяина. При изменении микробного пейзажа в ту или иную сторону развивается дисбиоз, приводящий к разбалансировке многих органов и систем. Предложена идея пребиотического эффекта, который определяют как «выборочная стимуляция роста и/или активности определенной части кишечной микрофлоры для обеспечения хорошего самочувствия и здоровья

ЭКОМЕД®

АЗИТРОМИЦИН + ЛАКТУЛОЗА

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ
И КОМФОРТ ЛЕЧЕНИЯ**



- Инновационная комбинация азитромицина и пребиотика лактулозы
- Биоэквивалентность оригинальному препарату азитромицина по противомикробной активности
- Защитное действие на нормофлору кишечника
- Повышенный комплаенс
- Поддерживает иммунный статус пациента

МИКРОЭКОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА – НАША ПРОФЕССИЯ

ABBA PVS
www.avva-rus.ru
www.ecoantibiotic.ru

ОАО «АВБА РУС»
Россия, 121614 г. Москва,
ул. Крылатские Холмы, д. 30, к.9,
Тел. (495) 956-75-54

макроорганизма». Пребиотический эффект, обусловленный приемом ряда продуктов, пищевых волокон, является хорошо изученным фактом. Доказан пребиотический эффект инулина, олигофруктозы, лактулозы (стимуляция роста и активности *Bifidobacterium*) [10].

Выводы

Назначение экоантибиотиков, содержащих пребиотик лактулозу, потенцирует восстановление собственного микробиоценоза пациента, создает предпосылки для полного выздоровления, профилактирует рецидив инфекций урогенитального тракта. Добавление лактулозы к антибиотику никоим образом не сказывается на его антимикробной активности, не оказывает негативного влияния на переносимость препарата. Проведение после курса экоантибиотиков фитотерапии оптимально сбалансированным препаратом (Канефрон Н) закрепляет достигнутый эффект.

Получены первые весьма обнадеживающие данные об эффективности и безопасности Экомеда, содержащего комбинацию азитромицина и лактулозы, необходимо продолжать исследования по этому направлению. ■

Литература

1. Hempel S., Newberry S.J., Maher A.R., Wang Z., Miles J.N., Shanman R., Johnsen B., Shekelle P.G. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis // JAMA. 2012, May 9; 307 (18): 1959–69. doi: 10.1001/jama.2012.3507.
2. Cremonini, Vidlock E.J. Probiotics are associated with a decreased risk of antibiotic-associated diarrhoea // Evid Based Med. 2013, Apr; 18 (2): 71–72. doi: 10.1136/eb-2012-100863. Epub 2012, Aug 14.
3. Alexandre Y., Le Blay G., Boismore-Gastrin S., Le Gall F., Hery-Arnaud G., Gouriou S., Vallet S., Le Berre R. Probiotics: A new way to fight bacterial pulmonary infections? // Med Mal Infect. 2013, Jun 29. pii: S0399-077 X (13)00155–8. doi: 10.1016/j.medmal.2013.05.001.
4. Caudieux P., Reid G. Probiotics for the prophylaxis of uncomplicated recurrent urinary tract infections in females. In: Naber K.G., Schaeffer A.J., Heyns C.F., Matsumoto T., Shoskes D.A., Bjerklund-Johansen T.E., editors. Urogenital Infections International Consultation on Urological Diseases and European Association of Urology. Arnhem, The Netherlands; 2010. P. 278–87.
5. Stapleton A.E., Au-Yeung M., Hooton T.M., Fredricks D.N., Roberts P.L., Czaja C.A. et al. Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a *Lactobacillus crispatus* probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection // Clin Infect Dis. 2011; 52: 1212–1217.
6. Beerepoot M.A., Ter Riet G., Nys S., van der Wal W.M., de Borgie C.A., de Reijke T.M. et al. Lactobacilli vs. antibiotic to prevent urinary tract infections: a randomized, double-blind, noninferiority trial in postmenopausal women // Arch Intern Med. 2012; 172: 704–712.
7. Grabe M., Bjerklund Johansen T.E., Botto H., Cek M., Naber K.G., Tenke P., Wagenlehner F.M.E. Guidelines on urological infections. In: Urology EAo, editor. European Association of Urology guidelines. Arnhem, Netherlands: European Association of Urology; 2011. P. 1–112.
8. De Vrese M., Schrezenmeier J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics // Adv Biochem Eng Biotechnol. 2008; 111: 1–66. doi: 10.1007/10_2008_097.
9. Roberfroid M., Gibson G.R., Hoyle L., McCartney A.L., Rastall R., Rowland I., Wolvers D., Watzl B., Szajewska H., Stahl B., Guarner F., Respondek F., Whelan K., Coxam V., Davicco M.J., Leotoing L., Wittrant Y., Delzenne N.M., Cani P.D., Neyrinck A.M., Meheust A. Prebiotic effects: metabolic and health benefits // Br J Nutr. 2010, Aug; 104, Suppl 2: S1–63. doi: 10.1017/S0007114510003363.
10. Slavin J. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits // Nutrients. 2013, Apr 22; 5 (4): 1417–1435. doi: 10.3390/nu5041417.

90

лет

со дня
рождения
В.А.
Насоновой

■ 17–18 сентября, Якутск
XI Межрегиональная конференция РНМОТ
I Съезд терапевтов Республики Саха (Якутия)
www.saha2013.nc-i.ru

■ 17–19 октября, Ростов-на-Дону
III Съезд терапевтов Южного федерального округа
www.rostov2013.nc-i.ru

■ 24–25 октября, Нижний Новгород
II Съезд терапевтов Приволжского федерального округа
www.nn2013.nc-i.ru

■ 20–22 ноября, Москва
VIII Национальный конгресс терапевтов
www.nc-i.ru



Российское научное
медицинское общество
терапевтов



Подробности на сайте www.nc-i.ru

Достоинства и недостатки нефропротективной стратегии (обзор литературы)

А. Ю. Николаев, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, Москва

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, нефропротекция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы, диуретики, статины, аллопуринол, эритропоэтин.

Нефропротекция, часто являющаяся альтернативой иммуносупрессивной терапии, представляет собой комплекс методов лечения и профилактики прогрессирования хронической болезни почек (ХБП).

Нефропротекция: показания и противопоказания

Накоплен успешный опыт применения нефропротективной стратегии при диабетической нефропатии (ДН), нефросклерозе при гипертонической болезни, морбидном ожирении и метаболическом синдроме, а также при мезангиопролиферативном нефрите (IgA-нефропатии) и мембранозном нефрите [1, 2]. Удовлетворительного ответа на нефропротекцию можно ожидать у больного с протеинурией более 0,5 г/л, контролируемой артериальной гипертензией (АГ) и с креатинином крови, не превышающим 300 мкмоль/л без тенденции к быстрому увеличению [1, 3, 4].

Нефропротективные методы не должны применяться при острой почечной недостаточности (ОПН) и хронической терминальной почечной недостаточности, когда единственным жизнеобеспечивающим методом лечения является заместительная почечная терапия. Нефропротекция не эффективна при диффузных заболеваниях почек высокой активности (первичные и вторичные быстро прогрессирующие нефриты, острый лекарственный тубулоинтерстициальный нефрит), когда показаны высокие дозы глюкокортикостероидов и цитостатиков, плазмаферез. Нефропротективные методы нередко уступают по результативности этиотропной (антибактериальной, противовирусной) терапии нефропатий с установленной этиологией — диффузный нефрит при подостром инфекционном эндокардите,

ВИЧ-ассоциированные нефропатии, HCV-позитивный криоглобулинемический мезангиокапиллярный нефрит, HBV-позитивная мембранозная нефропатия, малярийная нефропатия, паратуберкулезный нефрит, паранеопластические нефропатии.

Механизмы реализации нефропротективных методов

Нефропротективные методы неспецифичны: они воздействуют на общие неиммунные механизмы прогрессирования ХБП с целью стабилизации скорости клубочковой фильтрации (СКФ), снижения смертности больных ХБП как от терминальной уремии, так и от экстраренальных проявлений ХБП, в первую очередь — от сердечно-сосудистой патологии. Нефропротективная стратегия направлена на ингибирование протеинурического ремоделирования тубулоинтерстиция с прогрессирующим тубулоинтерстициальным фиброзом. Одновременно она замедляет ремоделирование эндотелия почечных сосудов (фокальный гломерулосклероз), а также тормозит концентрическую гипертрофию миокарда левого желудочка (ГЛЖ) [3, 5, 6]. Нефропротекция отличается от иммуносупрессивной и этиотропной терапии универсальным подходом, а также меньшей тяжестью и большей обратимостью побочных эффектов.

Крайне важно, что при ХБП у нефропротективного и кардиопротективного эффектов имеются ряд общих механизмов реализации и целевых показателей: снижение протеинурии, нормализация АГ, дислипидемии, анемии, фосфорно-кальциевого обмена, инсулинорезистентности (ИР), гиперсимпатикотонии, гиперурикемии.

Снижение протеинурии

По данным ряда исследований [5–7], снижение протеинурии является независимым предиктором стабилизации функции почек и ремиссии хрониче-

ского нефрита. Наиболее выраженный антипротеинурический эффект характерен для ингибиторов АПФ (иАПФ) и блокаторов АТ1-рецепторов ангиотензина (БРА) и реализуется вследствие подавления ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и коррекции эндотелиальной дисфункции.

При нефросклерозе при гипертонической болезни (ГБ) также обнаружена прямая зависимость между степенью снижения протеинурии и риском исхода в терминальную ХПН, сердечно-сосудистую смертность. При ДН снижение протеинурии с поддержанием ее на уровне остаточной в течение 12 месяцев вдвое уменьшает риск исхода в терминальную ХПН. По данным метаанализа, как при ДН, так и при недиабетических нефропатиях риск исхода в терминальную стадию ХБП коррелирует со степенью снижения протеинурии.

Коррекция артериальной гипертензии

Коррекция артериальной гипертензии является ключевым фактором нефропротекции. Во II–IV стадиях ХБП нормализация артериального давления (АД) снижает общую и сердечно-сосудистую смертность, а также уменьшает частоту исхода в терминальную ХПН. Корреляция нефропротективного эффекта с антигипертензивным обнаружена при нефропатиях, протекающих с гиперфильтрацией, — ДН, метаболическом синдроме. При нормализации АД у больных ДН риск исхода в терминальную ХПН снижается в 3–5 раз [2]. По данным многих исследований [8–10] коррекция АГ тормозит скорость прогрессирования ХБП и исход в терминальную уремию только в том случае, когда сопровождается снижением протеинурии. Степень снижения АД при ХБП должна быть тем выраженнее, чем выше исходная протеинурия [11].

Комбинированная нефропротекция

Для достижения нефропротективного эффекта часто требуются превышающие

Таблица 1

Выбор комбинации нефропротекторов в зависимости от формы и стадии ХБП

Формы и стадии ХБП	Нефропротективные препараты			
	Метаболические	Диуретики	Антиадренергические	Гиполипидемические
МС, ИНСД в 1–2 стадии ХБП	Метформин, глитазоны, аллопуринол	Индапамид, низкие дозы тиазидов	Липофильные иАПФ	Фибраты
МС, ИНСД в 2–3 стадии ХБП	Аллопуринол низкие дозы, эпозтин, препараты железа	Индапамид, низкие дозы тиазидов	Липофильные иАПФ, при неэффективности: БРА + АК, БРА + алискирен	Статины гидрофильные
ДН в 3–4 стадии ХБП	Препараты железа, эпозтин, парикальцитол	Индапамид, фуросемид	Периндоприл, эналаприл, трандолаприл + верапамил, валсартан + амлодипин, при тяжелой АГ добавить БАБ или карведилол (алискирен)	Статины гидрофильные
IgA-нефрит, мембранозный нефрит в 3–4 стадии ХБП	Эпозтин, препараты железа, парикальцитол	Индапамид, фуросемид	Рамиприл, телмисартан + амлодипин, при злокачественной АГ добавить БАБ, алискирен или карведилол, альфа-блокаторы	Статины фибраты
ГБ во 2–3 стадии ХБП	Аллопуринол низкие дозы, препараты железа	Тиазиды, индапамид	Амлодипин, при тяжелой АГ: АК + иАПФ, АК + БРА + БАБ	Статины
ХБП 2–3 стадии с АГ и с прогрессирующей КМП	Препараты железа, эпозтин, парикальцитол	Фуросемид, торасемид, спиронолактоны	АК + иАПФ (БРА) + БАБ АК + карведилол	
ХБП 2–3 стадии с коронарным, церебральным атеросклерозом	Препараты железа, эпозтин, антиагреганты	Индапамид, фуросемид	Каптоприл, зофеноприл, при неэффективности — БРА + АК АК + БАБ или карведилол	Статины

Примечание. МС — метаболический синдром, КМП — уремическая кардиомиопатия.

Таблица 2

Снижение ответа на блокаторы РААС у больных ХБП и пути его преодоления за счет комбинированной терапии

Причины снижения ответа на блокаторы РААС	Препараты, повышающие чувствительность к блокаторам РААС
Гиперволемиа с задержкой натрия	Петлевые и тиазидные диуретики
АПФ-независимый синтез АII	Блокаторы AT1-рецепторов
Гиперсимпатикотония	Моксонидин, бета-1-адреноблокаторы, карведилол
«Ускользание» альдостерона от блокаторов РААС	Спиронолактоны: Верошпирон, эплеренон
«Ускользание» ренина от блокаторов РААС	Бета-1-адреноблокаторы, аналоги витамина D, прямые ингибиторы ренина: алискирен
Курение	Отказ от курения
НПВП (включая Аспирин)	Отмена НПВП

Примечание. НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

среднетерапевтические дозы блокаторов РААС, антагонистов кальция (АК), бета-1-адреноблокаторов (БАБ), диуретиков, статинов, аллопуринола, что при монотерапии может привести к нестабильности гемодинамики, водно-электролитного обмена, острому повреждению почек, печени, других органов. Тем более что по мере увеличения стадии ХБП со снижением почечного клиренса лекарств нарастает риск токсических и гемодинамических побочных эффектов. Так, использовать нефропротективные эффекты метформина и глитазонов возможно в полной мере только в 1-й стадии ХБП [12]. На более поздних стадиях ХБП увеличивается риск лактацидоза, гипергидратации. По той же причине даже на ранних стадиях ХБП должны применяться низкие дозы аллопуринола (до 300 мг/сут), которые нормализуют уровень мочевой кислоты лишь у поло-

вины больных [13]. Применение более высоких доз при ХБП приводит к некротизирующему васкулиту с острым тубулоинтерстициальным нефритом и токсическим гепатитом. В 3–4 стадиях ХБП учащаются побочные мио- и гепатотоксические эффекты статинов и фибратов, хотя начиная с 2–3 стадии ХБП максимально высок риск сердечно-сосудистых осложнений и гиполипидемическая терапия рекомендуется независимо от уровня липидов крови [14–16]. Терапия ХБП блокаторами РААС должна проводиться под контролем содержания креатинина и калия в сыворотке крови, особенно начиная с 3-й стадии ХБП и у больных пожилого возраста. Наряду с известными обратимыми формами преренальной ОПН, ассоциированной с двусторонним стенозом почечных артерий, приводятся описания необратимой ОПН, осложняющей длительное применение блока-

торов РААС (late onset renal failure from angiotensin blockade — LORFFAB) [17].

Комбинированная нефропротекция (multidrug подход), воздействующая одновременно на разные механизмы прогрессирования ХБП и использующая как основной, так и плейотропные эффекты препарата, часто позволяет добиться цели быстрее и с большей безопасностью вследствие применения более низких доз за счет синергизма препаратов.

По данным P. Ruggenenty и соавт. [7], при комбинированной терапии ХБП скорость утраты СКФ замедлилась более чем в 8 раз по сравнению с монотерапией иАПФ. При исследовании STENO-2 [18], включавшем больных инсулинонезависимым сахарным диабетом (ИНСД), при достижении одновременного контроля за гликемией, АГ и дислипидемией риск развития ДН уменьшился в 2 раза, а риск сердечно-сосудистых осложнений снизился в 1,5 раза.

За счет использования в комбинации с иАПФ низких доз тиазидов (в расчете на гипотиазид — 12,5–25 мг в сут) индуцированные тиазидами осложнения (гипокалиемия, вторичная активация РААС, негативное влияние на инсулинорезистентность, липидный и пуриновый обмен, кислотно-основное состояние крови (КОС)) нейтрализуются блокаторами РААС, а доза последних в комбинации может быть уменьшена [19]. Высокоэффективна комбинация блокаторов РААС с индапамидом [20, 21]. Комбинация иАПФ или БРА с антагонистами кальция II–III поколения (амло-

дипином, верапамилом МВ, лацидипином, нитрендипином) позволяет увеличить контроль за АД высокого риска в 2 раза и дополнительно снизить протеинурию, не увеличивая дозу блокаторов РААС [22–24].

Присоединение БАБ или карведилола повышает эффективность блокаторов РААС в отношении распространенной при ХБП трудноконтролируемой гипертензии с гиперрениемией и гиперсимпатикотонией [25, 26]. Уникальным является антиангинальный и антиаритмический эффекты БАБ и их влияние на кардиомиопатию с ХСН. Дополнительное усиление антипротеинурического и кардиопротективного эффектов дает присоединение к антиадренергическим средствам метаболических препаратов — активных метаболитов витамина D (кальцитриола, парикальцитола), препаратов железа и эритропоэтина [27, 28].

Несмотря на неспецифичность нефропротекции, выбор комбинации нефропротективных препаратов не должен быть случайным [4]. Он определяется формой и стадией ХБП (табл. 1). Так, периндоприл с индапамидом или трандоллаприл в сочетании с верапамилом МВ замедляют развитие ДН вследствие максимального влияния на протеинурию [2]. Аналогичный нефропротективный эффект при недиабетических нефропатиях, по данным исследований REIN и AASK, обеспечивается рамиприлом, что связывают с его нормализующим действием на проницаемость гломерулярного фильтра и апоптоз [5]. Телмисартан, наиболее липофильный БРА, по антипротеинурическому эффекту не уступает рамиприлу, но реже приводит к осложнениям. Содержащие SH-группу иАПФ (каптоприл, зофеноприл) или комбинация БРА с дигидропиридиновыми АК и статинами наиболее эффективны для вторичной профилактики острого инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения у больных ХБП. Другим основанием для индивидуальной комбинированной терапии ХБП является преодоление резистентности к блокаторам РААС (табл. 2). Резистентность к блокаторам РААС, формирующаяся у 15–20% больных ХБП на 2–3 месяце лечения, проявляется рецидивом протеинурии и АГ с ускорением темпа прогрессирования ХБП, ГЛЖ и фиброза миокарда. Выбор препарата, присоединяемого к иАПФ, зависит от причин и механизмов формирования резистентности. Так, на феномен «ускользания» альдостерона от действия блокаторов РААС эффективно влияют спиронолактоны (Верошпирон,

эплеренон) [29]. Феномен «ускользания» ренина от блокаторов РААС нейтрализуется БАБ, активными аналогами витамина D (кальцитриол, парикальцитол), особенно полно блокируют почечную продукцию ренина его прямые ингибиторы — алискирен (Расилез) [30].

Заключение

Нефропротекция результативна при диабетической и недиабетических нефропатиях на разных стадиях хронической болезни почек.

Нефропротективный эффект может сопровождаться кардиопротекцией.

Наиболее эффективна и безопасна комбинированная нефропротекция — с использованием блокаторов РААС, диуретиков, антагонистов кальция II–III поколения, бета-1-адреноблокаторов, а также препаратов, нормализующих липидный, фосфорно-кальциевый, пуриновый обмен и эритропоэз. ■

Литература

1. Мухин Н.А., Фомин В.В. Нефропротективная стратегия. В кн.: Нефрология. Рук-во для врачей. Ред. Е.М. Шиловой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007, с. 629–644.
2. Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. М.: Медицинское информационное агентство, 2009, 482 с.
3. Николаев А.Ю., Милованов Ю.С. Нефропротективная стратегия: влияние на прогрессирование хронической болезни почек. В кн.: Лечение почечной недостаточности. Рук-во для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2011, с. 226–279.
4. Николаев А.Ю. Возможности и перспективы нефропротективной стратегии // Терапевтический архив. 2012, № 6, с. 77–80.
5. Моисеев С.В., Арутюнов Г.П., Фомин В.В. Ингибиторы АПФ и нефропротекция при хронических заболеваниях почек с протеинурией // Клиническая нефрология. 2009, № 2, с. 31–36.
6. Jafar T. H., Stark P. C., Schmid C. H., Landa M. AIPRD study group: progression of CKD: the role of BP control, proteinuria and ACE inhibition. A patient-level meta-analysis // Ann. Int. Med. 2003. Vol. 139. P. 244–252.
7. Ruggenenti P., Perticucci E. REIN study group. Role of Remission Clinics in the longitudinal treatment of CKD // J. Am. Soc. Nephrol. 2008, 19: 1213–1214.
8. Laverman G. D., Anderson S., Rossing P. Renoprotection with and without blood pressure reduction // Kidney Int. 2005. Vol. 67 (Suppl 94). S. 54–59.
9. Wright Jr., Bakris G., Greene T. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results of the AASK trial // JAMA. 2002. Vol. 288. P. 2421–2431.
10. Ruilope L. M., Segura J. Blood pressure lowering or selection of antihypertensive agents: which is more important? // NDT. 2006. Vol. 21. P. 843–845.
11. Ruggenenti P., Perna A. REIN-2 study group. Blood pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic CKD // Lancet. 2005, 365: 939–946.
12. Despres J. Potential contribution of metformin to the management of cardiovascular disease risk on patients with metabolic syndrome and type

- 2 diabetes // Diabet Metab. 2003, 29: 653–661.
13. Gatto A. L., Saag K. G. Management of hyperuricemia and Gout in CKD // AJKD. 2008, 52: 994–1009.
14. Tunon J., Blanco-Colio L. M., Martin-Ventura J. L. Intensive treatment with statins and progression of cardiovascular disease // Nephrol. Dial. Transplant. 2004, 19: 2696–2699.
15. Amann K., Benz K. Statins — beyond lipids in CKD // Nephrol. Dial. Transplant. 2011, 26: 407–410.
16. Keech A., Simes R. J., Barter P. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study) // Lancet. 2005, 366: 1849–1861.
17. Onuigbo M. A., Onuigbo N. T. Late-onset renal failure from angiotensin blockade (LORFFAB) in 100 CKD patients // Int. Urol. Nephrol. 2008. Vol. 40. P. 233–239.
18. Gaede P., Vedel P., Larsen N. STENO-2. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes // New. Engl. J. Med. 2003, 348: 383–393.
19. Rahman M., Pressel S., Davis B. R. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with ACEI or calcium channel blocker versus diuretics: a report of ALLHAT trial // Arch Int Med. 2005, 165: 936–946.
20. Marre M., Fernandez M., Garsia-Puig J. Value of natrilix SR in hypertensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria // J. Hypertens. Res. 2002, 20 (Suppl. 4): 338–342.
21. ADVANCE collaborate group. Effect of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus // Lancet. 2007, 10. P. 140–167.
22. Alleman Y., Fraile B., Lambert M. Efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in patients uncontrolled with monotherapy: Ex-FAST study // J. Clin. Hypertens (Greenwich). 2008, 10: 185–194.
23. Julius S., Kjeldsen S. E., Weber M. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimen based on valsartan or amlodipine: the VALUE trial. // Lancet. 2004, 363: 2022–2031.
24. Danlof B., Sever P. S. ASCOT investigation: prevention of cardiovascular events with amlodipine adding perindopril // Lancet. 2005, 366: 895–906.
25. McGavin J., Keating G. Bisoprolol. A review of its use in chronic heart failure // Drugs. 2002, 62: 2677–2696.
26. Cice G., Ferrara L., Andrea A. Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with cardiomyopathy // J Am. Coll Cardiol. 2003, 41: 1438–1444.
27. Zhang Z. et al. Combination therapy with AT1 blockers and vitamin D analog markedly ameliorates diabetic nephropathy: blockade of compensatory renin release // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2008, 41: 15896–15901.
28. Fishbane S. Erythropoiesis-stimulating agent treatment with full anemias correction: a new perspective // Kidney Int. 2009, 75: 358–365.
29. Pitt B., Remme W. J., Zannad F. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction // New. Engl. J. Med. 2003, 348: 1309–1321.
30. Schmieder R. E., Philipp T. Guerediaga J. Long-term antihypertensive efficacy and safety of the direct renin inhibitor aliskiren a 12 month randomized trial with hydrochlorothiazide // Circulation. 2009, 119: 417–425.

Принципы этапного лечения, диспансеризации и реабилитации детей с пиелонефритом

В. М. Ганузин, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО ЯГМА МЗ РФ, Ярославль

Ключевые слова: болезни мочевой системы, пиелонефрит, дети, диспансеризация, реабилитация, антибактериальная терапия, вакцинация, иммунная терапия, фитотерапия, коррекция дисбиоза кишечника, диета.

Болезни мочевой системы занимают одно из ведущих мест в структуре хронических заболеваний у детей. В последние годы в ряде регионов отмечается тенденция к увеличению распространенности этой патологии. В различных регионах России этот показатель колеблется от 54 до 87 на 1000 детей [1, 2].

Пиелонефрит — это неспецифическое, острое или хроническое микробное воспаление в интерстициальной ткани почек и чашечно-лоханочной системе с вовлечением в патологический процесс канальцев, кровеносных и лимфатических сосудов [3].

Факторы риска развития пиелонефрита у детей подразделяются на:

I. Эндогенные:

1. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез и патологическое течение беременности (выкидыши, аборты, недоношенность в анамнезе, хронические заболевания мочевыделительной системы (МВС) у беременной, гестозы, хроническая гипоксия плода, внутриутробные инфекции и др.).

2. Факторы, способствующие формированию пороков развития МВС (наличие профессиональных вредностей у родителей и экологически неблагоприятный фон места проживания, вредные привычки родителей).

3. Отягощенная наследственность по патологии МВС.

4. Аномалии конституции (диатезы).

5. Перинатальная патология центральной нервной системы в анамнезе, приводящая в ряде случаев к формированию дискинезии мочевыводящих путей (в т. ч. к пузырно-мочеточниковому рефлюксу, нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, энурезу и т. д.).

II. Экзогенные:

1. Частые острые респираторные вирусные инфекции, острые респираторные инфекции, хронические инфекции ЛОР-органов.

2. Рецидивирующие кишечные инфекции, дисбактериоз.

3. Функциональные и органические нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта.

4. Глистные инвазии, особенно энтеробиоз.

5. Неправильное питание (высокая белковая нагрузка на первом году жизни).

6. Применение нефротоксических лекарственных препаратов.

7. Переохлаждение.

Исходя из вышеперечисленных факторов риска, педиатр на этапе поликлиники проводит комплекс мероприятий, не позволяющих реализоваться этим факторам в болезнь. Первичная профилактика включает в себя формирование здорового образа жизни, повышение санитарной грамотности и медицинской активности всех членов семьи.

Для предотвращения развития нефропатий у детей из групп риска необходимо способствовать организации рационального питания (грудное — на первом году жизни) с соблюдением физиологического питьевого режима, повышению резистентности организма путем закаливания и рациональных физических нагрузок в различные возрастные периоды жизни.

Диспансеризация и реабилитация детей с пиелонефритом

При взятии на диспансерный учет детей, больных пиелонефритом, участковый педиатр должен решать следующие задачи:

1. Определить кратность и длительность наблюдения. После перенесенного острого первичного пиелонефрита дети подлежат наблюдению в течение 5 лет. После острого вторичного пиелонефрита — до передачи во взрослую поликлинику.

Кратность осмотров педиатром: 1-й год наблюдения — в первые 3 месяца после купирования острого периода — ежемесячно, затем 1 раз в 3 месяца; в последующие годы — 1 раз в 6 месяцев.

При хроническом пиелонефрите дети наблюдаются до достижения ими 18 лет и передаются терапевту. Кратность диспансерных осмотров зависит от характера течения и тяжести заболевания.

2. Планирование лабораторного и функционального обследования с целью контроля эффективности реабилитационных мероприятий (составлены с учетом Приказа № 151 МЗ РФ от 7.05.1998 «О временных отраслевых стандартах объема медицинской помощи детям»).

Обязательные методы исследования проводятся всем больным, дополнительные — по специальным показаниям. Кратность диагностических исследований определяется индивидуально.

Обязательные лабораторные исследования для выявления микробно-воспалительного процесса и его активности

Клинический анализ крови:

- в период максимальной активности — 1 раз в 6–10 дней;
- в период стихания — 1 раз в 14 дней;
- в период ремиссии — 2 раза в год;

- при интеркуррентных заболеваниях — однократно в начале и конце болезни.

Биохимический анализ крови (общий белок, белковые фракции, мочевины, фибриноген, С-реактивный белок (СРБ)):

- в период максимальной активности — 1 раз в 2 недели;
- в период стихания — 1 раз в 2–4 недели;
- в период ремиссии — 1 раз в 6–12 месяцев.

Общий анализ мочи:

- в период максимальной активности — 1 раз в 3–5 дней;
- в период стихания — 1 раз в 7–14 дней;
- в период ремиссии — 1 раз в 3 месяца в течение 1 года, далее 2 раза в год;

- в при интеркуррентных заболеваниях — однократно.

Количественные анализы мочи (по Нечипоренко, Амбурже):

- в период максимальной активности — только при отсутствии выраженной лейкоцитурии;
- в период стихания — 1 раз в 10 дней;
- в период ремиссии — 1 раз в 6 месяцев;
- в при интеркуррентных заболеваниях — однократно.

Посев мочи на флору и антибиотикограмму:

- до назначения этиотропного лечения — однократно;
- по окончании этиотропной терапии — однократно;
- в период ремиссии — при сохранении бактериурии.

Биохимические исследования мочи (суточная экскреция белка, оксалатов, уратов, цистина, солей кальция; показатели нестабильности цитомембран — этаноламин, перекиси, липиды, антикристаллообразующая способность мочи):

- в период максимальной активности — однократно;
- в период стихания — однократно при наличии метаболических нарушений;
- в период ремиссии — по показаниям.

Обязательные лабораторные исследования для характеристики функционального состояния почек

Необходимо проведение следующих лабораторных исследований:

- определение уровня креатинина и мочевины в крови;
- проба Зимницкого (у детей до 4–5 лет «свободная» проба Зимницкого): в период активности и через 3 месяца после обострения; в период ремиссии 1 раз в 12 месяцев;
- определение клиренса эндогенного креатинина;
- контроль диуреза с уточнением количества выпитой жидкости;
- контроль ритма и объема спонтанных мочеиспусканий (ведение дневника).

Обязательные инструментальные исследования

Необходимо проведение следующих инструментальных исследований:

1. Измерение артериального давления (в период максимальной активности ежедневно, при стихании 1 раз в неделю, в ремиссии 1 раз в 3–6 месяцев). При наличии повышенного артериального давления — суточное мониторное наблюдение за уровнем артериального давления для подбора адекватной терапии.

2. Ультразвуковое исследование органов мочевой системы (почки и мочевой пузырь) — в положении лежа и стоя, с наполненным мочевым пузырем до и после микции. Повторные исследования — по показаниям 1 раз в 3–6 месяцев. На 2-м году диспансерного наблюдения — не реже 1 раза в год.

3. Рентгеноконтрастные исследования:

- микционная цистография (при стихании микробно-воспалительного процесса или в период ремиссии); в последующем — по показаниям.

- экскреторная урография (по показаниям в период ремиссии).

Участие врачей-специалистов в диспансеризации больных пиелонефритом

Участие врачей-специалистов в диспансеризации больных пиелонефритом предусматривает осмотры нефролога (уролога), гинеколога, ЛОР-врача, стоматолога — 1 раз в 6 месяцев (с санацией выявленных очагов инфекции), фтизиатра — 1 раз в год. Окулист, невропатолог — по показаниям.

Все вышеперечисленные специалисты не являются лечащими врачами больного ребенка, а помогают участковому педиатру определить лечебно-диагностическую и реабилитационную тактику ведения больного. При диспансерных осмотрах участковый педиатр должен определить не только общее состояние больного, но и наличие мочевого и отеочного синдромов, состояние диуреза и ритма мочеиспусканий, а также оценить результаты проведенных лабораторных и инструментальных методов исследований.

Реабилитационные мероприятия

Необходимо проведение следующих реабилитационных мероприятий [3, 4]:

1. Формирование у ребенка и семьи активной медицинской позиции: врач-педиатр и медицинская сестра должны воспитывать у больного ребенка и его родителей установку на активное сотрудничество и успех в проводимом лечении.
2. Лечебно-охранительный режим на период обострения (постельный, полупостельный); щадящий — в первые 2–3 года после обострения.
3. Физические нагрузки. В период реконвалесценции показана лечебная физкультура.

В стадии ремиссии режим физических нагрузок расширяется; ребенок, в зависимости от течения заболевания, может заниматься в группе по физкультуре для ослабленных детей. В стадии стойкой клинко-лабораторной ремиссии (более трех лет с момента обострения) может быть назначена основная медицинская группа по физкультуре с исключением некоторых видов упражнений (прыжки в высоту, на батуте и т. п.).

4. Режим мочеиспускания. Для детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями МВС важен режим регулярных мочеиспусканий (через 2–3 часа — в зависимости от возраста).
5. Ежедневные гигиенические мероприятия (душ, ванна, обтирания — в зависимости от состояния).
6. Диета. В период активного процесса: прием пищи 5–6 раз в день. Первые 7–10 дней молочно-растительная диета с умеренным ограничением белка (1,5–2 г/кг массы), соли (до 2–3 г в сутки), исключение экстрактивных веществ и продуктов, требующих для метаболизма больших затрат; обильное питье (выше возрастной нормы на 50%); при дисметаболических нефропатиях назначается специальная диета.

В период реконвалесценции: диета с исключением жареных, острых блюд, лука, чеснока, кофе и др.; чередование подкисляющей и подщелачивающей пищи каждые 3–5 дней; высокожидкостный режим.

В период клинко-лабораторной ремиссии: диета с ограничением маринадов, консервантов, копченостей.

7. Медикаментозная терапия [3, 6, 8].

а) Антибактериальная терапия пиелонефрита в амбулаторных условиях.

В ряде случаев при обострении хронического пиелонефрита лечение ребенка может осуществляться амбулаторно с организацией «стационара на дому». Применяются «защищенные» пенициллины (Амоксиклав, Аугментин), цефалоспо-

рины 2–3 поколений (пероральные типа Цедекс, Зиннат или Супракс) непрерывно в течение 3 недель со сменой антибиотика. Возможно применение ступенчатой схемы — при максимальной активности воспалительного процесса в течение 3–7 дней парентеральное введение препаратов одной группы с последующей сменой их на прием внутрь.

В поликлинике под наблюдением нефролога и участкового педиатра после курса непрерывной антибактериальной терапии проводится противорецидивное лечение в течение 4–6 недель в зависимости от характера пиелонефрита (обструктивный, необструктивный).

Рекомендуются следующие варианты противорецидивной терапии:

Фурагин или Фурамаг из расчета 5–6 мг/кг массы (полная доза) в течение 2–3 недель; далее при нормализации анализов мочи и крови переходят на 1/2–1/3 от максимальной лечебной дозы в течение 2–4–8 недель.

Один из перечисленных препаратов налидиксовой кислоты (Неграм, Невиграмон); пипемидиновой кислоты (Пимидель, Палин, Пипегал и др.); 8-оксихинолина (нитроксолин (5-НОК)) может назначаться по 10 дней каждого месяца в течение 3–4 месяцев в возрастных дозировках.

Комплексный растительный препарат Канефрон Н в возрастных дозировках в течение 4–8 недель.

б) Антиоксидантная терапия.

Как правило, в остром периоде пиелонефрита терапия антиоксидантами не рекомендуется. По мере стихания микробно-воспалительного процесса в почечной ткани, через 3–5 дней от начала антибактериальной терапии, назначаются антиоксиданты на срок до 3–4 недель:

Витамин Е из расчета 1–2 мг/кг массы в сутки в зависимости от возраста;

Бета-каротин (Веторон по 1 капле на год жизни в зависимости от возраста (максимально 9 капель в сутки) ежедневно 1 раз в сутки в течение 14 дней);

в) Иммуномодулирующая терапия [3, 5, 7].

Показания к применению: дети раннего возраста, имеющие возрастную дисфункцию иммунитета, пиелонефрит у часто болеющих детей, хроническое и затяжное тяжелое течение пиелонефрита, особенно в постоперационном периоде и вызванного госпитальными полирезистентными штаммами.

1) Препараты рекомбинантного интерферона альфа-2b (Виферон®, суппозитории ректальные). Применяются следующие дозировки:

- Виферон® по 150 000 МЕ назначается детям моложе 7 лет (разрешен с первых дней жизни) по 1 свече ректально дважды в день в течение 7–10 дней, затем прерывисто 2–3 раза в неделю в течение 4–6 недель.
- Виферон® по 500 000 МЕ детям с 7 лет по той же схеме.

2) Бактериальные лизаты:

- СолкоУровак — вакцина, содержащая 10 штаммов различных патогенных микроорганизмов в инактивированной форме (6 штаммов *Escherichia coli*, по штамму *Proteus mirabilis*, *Proteus morganii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus faecalis*). Препарат оказывает специфическое профилактическое действие при инфекциях мочевыводящих путей за счет стимуляции иммунитета. На фоне применения СолкоУровака происходит подавление инфекции мочевыводящих путей, в особенности устойчивой к другим видам терапии. Вакцинация проводится детям с 5-летнего возраста внутримышечно по 0,25 мл № 3 с интервалом в 2 недели, ревакцинация через 1 год.
- Уро-Ваксом, содержащий 18 инактивированных штаммов кишечной палочки, разрешается с 6-месячного возраста

внутри по 1 капсуле утром натощак до исчезновения симптомов, но не менее 10 дней. При комбинированном лечении и профилактике рецидивов (обострения) хронической инфекции мочевого тракта, независимо от природы микро-организма, в сочетании с антибактериальными или анти-септическими средствами — максимальный курс в течение 3 месяцев. Не следует принимать препарат за 2 недели до и в течение 2 недель после применения живых вакцин.

3) Полусинтетические: Ликопид назначается детям, начиная с периода новорожденности, по 1 таблетке (1 мг) 1 раз в день в течение 10 дней.

г) Коррекция дисбиоза кишечника.

Поддержание нормального кишечного микробиоценоза кишечника, с учетом возможного лимфогенного пути распространения инфекции, является профилактикой рецидивирования уроренальной инфекции. Коррекция дисбиоза кишечника проводится по двум направлениям:

- организация функционального питания (пищевые волокна, пре- и пробиотики);
- медикаментозное лечение (элиминация условно-патогенной и патогенной флоры с последующим восстановлением микрофлоры кишечника с помощью пробиотиков).

д) Фитотерапия.

Фитотерапия назначается больным пиелонефритом в периоде ремиссии. Рекомендуются травы, обладающие противовоспалительным, антисептическим, регенерирующим действием. Целесообразно использование для проведения фитотерапии готового комплексного растительного препарата Канефрона Н.

8. Вакцинация.

В активную фазу болезни проведение профилактических прививок противопоказано. Вакцинация детей с пиелонефритом проводится не ранее трех месяцев после достижения клинко-лабораторной ремиссии, с обязательным контролем анализов крови и мочи с целью уточнения активности процесса и функционального состояния почек. Вакцинация проводится по индивидуальному графику. По специальным показаниям вакцинация больных пиелонефритом может проводиться в периоде стихания микробно-воспалительного процесса.

При подготовке к вакцинации больных пиелонефритом показано проведение следующих лабораторных и инструментальных методов исследования:

- общий анализ крови;
- общий анализ мочи и анализ мочи по Нечипоренко;
- проба Зимницкого;
- УЗИ органов брюшной полости, почек.

Вакцинация осуществляется при соблюдении ряда условий. С первого дня вакцинации назначаются антигистаминные препараты (в течение 5–7–10 дней).

При рецидивирующем течении пиелонефрита после вакцинации на 5–7 дней назначается Фурагин в возрастной дозировке, затем проводится поддерживающая терапия этим препаратом в дозе 2 мг/кг/сутки (однократно на ночь в течение 2–3 недель).

Поствакцинальное наблюдение проводится в течение первых двух дней после вакцинации, затем с 6-го по 18-й дни (в период возможных поствакцинальных реакций). На 2-й, 6-й и 18-й дни поствакцинального наблюдения назначаются анализы мочи (общий или по Нечипоренко). Все дни поствакцинального периода измеряется температура.

9. Санаторно-курортное лечение.

В периоде стихания острого пиелонефрита показано лечение в местных санаториях — Малаховка и др. — через 3 месяца от момента купирования активности заболевания):

Санаторно-курортное лечение благоприятно при первичном пиелонефрите в периоде ремиссии без нарушения функции почек и артериальной гипертензии и при вторичном пиелонефрите в периоде ремиссии без нарушения функции почек и артериальной гипертензии.

Пребывание на курортах показано через 1 год после обострения (Ижевск, Пятигорск, Железноводск и др.).

10. Оценка эффективности реабилитационных мероприятий.

При оценке эффективности реабилитации учитываются следующие показатели:

- исход в выздоровление, который определяется при сохранении стойкой полной ремиссии у больных острым пиелонефритом в течение 5 лет;
- исход в хроническую форму заболевания. Диагноз хронического заболевания устанавливается не ранее, чем через год от начала приобретенной патологии органов мочевой системы.

В Приказе МЗ и СР РФ № 283 от 19.04.2007 «Критерии оценки эффективности работы врача-педиатра участкового» определены критерии оценки качества диспансерного наблюдения больных детей:

- полнота охвата диспансерным наблюдением должна составлять не менее 90% от числа детей, состоящих на диспансерном учете;
- удельный вес детей, снятых с диспансерного наблюдения по выздоровлению должен составлять не менее 10% от общего числа, состоящих под диспансерным наблюдением;
- удельный вес детей с улучшением состояния здоровья должен составлять не менее 10% от общего числа, состоящих на диспансерном наблюдении [9].

С диспансерного учета могут быть сняты дети, больные инфекционными заболеваниями органов мочевой системы (острый пиелонефрит, острый цистит и др.), через 5 лет и более после начала ремиссии при сохранении у них нормальных функций почек и при адекватном наблюдении в течение этих 5 лет курса терапии и наступления ремиссии.

С диспансерного учета не снимаются больные: с аномалиями развития органов мочевой системы, не подлежащие оперативному лечению; с дисметаболическими (обменными) нарушениями, которые являются факторами риска хронизации процесса; при стойком сохранении активности патологического процесса и в стадии хронической почечной недостаточности. ■

Литература

1. Шабалов Н. П. Детские болезни. СПб, 2007. Т. 2. С. 213–250.
2. Лекции по педиатрии. Нефрология / Под ред. В. Ф. Демина и др. М., 2006. Т. 6. С. 252–310.
3. Диагностика и лечение пиелонефрита у детей / Под ред. Н. А. Коровиной и др. М., 2007. 43 с.
4. Римарчук Г. В. и др. Основные принципы выявления заболеваний, наблюдение и диспансеризации детей с заболеваниями мочевыделительной системы. М., 1999. 141 с.
5. Ганузин В. М. Принципы этапного лечения, диспансеризации и реабилитации детей с инфекциями мочевыделительной системы. Ярославль, 2012. 28 с.
6. Коровина Н. А., Захарова И. Н., Мумладзе Э. Б., Свиницкая В. И. Циститы у детей: этиология, клиника, диагностика и лечение. М., 2012. 36 с.
7. Учебно-методическое пособие по детским болезням. Болезни почек у детей / Под ред. Т. Г. Маланичевой, Р. А. Файзуллиной, Н. В. Зиятдиновой, С. Н. Денисовой. Казань, 2010. Ч. 2. С. 159–246.
8. Перепанова Т. С., Хазан П. Л. Применение нитрофуранов при инфекции мочевых путей // Эффективная фармакотерапия. 2007. № 4. С. 20–29.
9. Приказ МЗ и СР РФ № 283 от 19.04.2007 «Критерии оценки эффективности работы врача-педиатра участкового» определены критерии оценки качества диспансерного наблюдения больных детей».

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



реклама

КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ 15 ЛЕТ

Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и вирусно-бактериальных инфекций (ОРИ, в том числе грипп, герпесвирусные и урогенитальные инфекции, вирусные гепатиты В, С и D).

- БЛОКИРУЕТ** размножение вируса
- ЗАЩИЩАЕТ** здоровые клетки от заражения
- ВОССТАНАВЛИВАЕТ** баланс иммунной системы
- РАЗРЕШЕН** детям с первых дней жизни и будущим мамам с 14-й недели беременности
- СОЧЕТАЕТСЯ** с другими противовирусными и антибактериальными препаратами



P N000017/01 P N001142/02

ферон | (499) 193 30 60 | viferon.su

Комплексная терапия хронических и вялотекущих форм урогенитальных инфекций с использованием Мирамистина

И. М. Кириченко

ООО «Инфамед», Москва

Ключевые слова: инфекции, передаваемые половым путем, хроническое течение, урогенитальные инфекции, уретропростатит, синтетические поверхностно-активные вещества.

Борьба с инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), является одной из актуальнейших проблем современной медицины. Не менее важной проблемой является недостаточная эффективность лечения хронических и вялотекущих форм. Ежегодно в мире регистрируется более 250 млн новых случаев ИППП, в том числе хламидийной инфекции — до 50 млн. За последние годы отмечена высокая заболеваемость ИППП и в России. Отсутствие выраженной клинической симптоматики, высокая частота смешанной инфекции (до 70%) и склонность к развитию затяжных и хронических форм болезни подчеркивают особую значимость своевременной лабораторной диагностики и назначения адекватного лечения данной патологии.

Сложность терапии урогенитальных инфекций обусловлена многими факторами. Ведущими из них являются: ассоциированная инфекция, резистентность возбудителя к антибиотикам, недостаточная концентрация последних в клетках очага воспаления, персистирующие формы инфекции, а также явления иммунологической недостаточности у больных с воспалительными заболеваниями мочеполовой системы, отмечаемые многими авторами. Одним из проявлений нарушения местного иммунитета при хронических формах урогенитальных инфекций является дисфункция нейтрофильных гранулоцитов (НГ). По мнению большинства авторов, перспективным путем к эффективной патогенетической терапии больных с воспалительными заболеваниями мочеполовой системы являются коррекция возникающих нарушений иммунного статуса, а также поиск и изучение средств, оказывающих селективное воздействие на субпопуляции клеток иммунной системы [1, 2].

В настоящее время для этиотропной терапии урогенитальных инфекций используются антибиотики широкого спектра действия в комбинации с препаратами, в том числе для местного применения, повышающими неспецифическую реактивность организма. Многие из таких средств оказывают негативное воздействие на слизистую оболочку урогенитального тракта при местном применении, например, препараты серебра вызывают повреждение клеточных мембран эпителиальных клеток и лимфоидных образований слизистой оболочки в очаге поражения [3]. В связи с этим внимание иммунологов привлекают синтетические поверхностно-активные вещества (ПАВ). Наряду с антимикробным действием, некоторые синтетические ПАВ обладают выраженными иммуномодулирующими свойствами. Одним из таких средств является препарат Мирамистин®, включенный в перечень медикаментов для индивидуальной профилактики и терапии венерических заболеваний. За многие годы лабораторных и клинических исследований, а также

широкого применения во врачебной практике Мирамистин® зарекомендовал себя как высокоактивный антимикробный препарат с широким спектром действия. Многогранные исследования препарата Мирамистин®, проведенные в ведущих лабораториях России, Украины, Швеции и Германии, позволили доказать его клиническую эффективность. В условиях экспериментов и клинических наблюдений установлена высокая антимикробная активность препарата Мирамистин® в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, паразитарных грибов, простейших, спирохет, а также ВИЧ. Наряду с широким спектром антимикробного действия и отсутствием резистентности у большинства госпитальных штаммов, Мирамистин® стимулирует репаративные процессы, а в малых концентрациях обладает выраженным местным иммуномодулирующим действием. Доказано, что использование инстилляций препарата Мирамистин® в комплексном лечении острых и хронических уретритов и уретрогенных простатитов хламидийной, гонорейной, трихомонадной и смешанной этиологии приводит к достоверному повышению эффективности терапии [4].

Как уже отмечалось, неотъемлемой частью патогенетической терапии больных с воспалительными заболеваниями мочеполовой системы является коррекция нарушений иммунного статуса и назначение средств, оказывающих селективное воздействие на субпопуляции клеток иммунной системы. Анализируя данные клинко-лабораторных исследований, получены данные, свидетельствующие о выраженном, дозозависимом иммуностимулирующем влиянии препарата Мирамистин®, что дает основание считать, что положительный терапевтический эффект препарата при урогенитальных инфекциях обусловлен не только антимикробным, но и иммунокорригирующим действием [5].

Функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов (НГ) в очаге воспаления отражает состояние местного иммунитета у больных, что имеет важное практическое значение для определения тактики лечения и прогнозирования течения заболевания. Функциональную активность уретральных НГ измеряют определением их поглотительной способности. При этом учитываются следующие показатели: фагоцитарный показатель (ФП) — процент фагоцитирующих клеток и фагоцитарное число (ФЧ) — среднее количество частиц латекса, поглощенных одной клеткой [6].

Иммунологическое обследование пациентов с хроническим уретропростатитом до лечения выявляет значительную дисфункцию уретральных фагоцитов, которая выражается в снижении поглотительной способности клеток (ФП — $52,6 \pm 4,2\%$; ФЧ — $3,4 \pm 0,29$; $p \leq 0,001$) по сравнению с контролем (ФП — $73,6 \pm 3,9\%$; ФЧ — $5,2 \pm 0,31$). Угнетение функционального состояния уретральных НГ, принимающих непосредственное участие в воспалительном процессе, свидетельствует о нарушении местного иммунитета [7].

Иммунологическая недостаточность у больных хроническим уретропростатом является основанием для проведения иммуномодулирующей терапии препаратом Мирамистин®. Доза препарата Мирамистин® подбирается по общепринятому методу оценки стимулирующего действия иммуномодуляторов. Изучение *in vitro* действия препарата на поглотительную способность уретральных НГ показало, что максимально выраженная стимуляция показателей функциональной активности клеток отмечалась при обработке водным раствором препарата Мирамистин® в диапазоне концентраций 0,005–0,01%. Комплексная терапия хронического уретропростатита состоит из базисной терапии в сочетании с курсом инстилляций препарата Мирамистин®. Курс включает ежедневные инстилляции препарата Мирамистин® в уретру в объеме 2–3 мл. Длительность курса лечения в среднем составляет 15 дней.

Комплексное лечение больных хроническим уретропростатом с применением препарата Мирамистин® приводит к нормализации изучаемых показателей функциональной активности НГ. Показатели поглотительной способности НГ (ФП — $70,4 \pm 3,8\%$; ФЧ — $5,1 \pm 0,29$; $p < 0,001$) к концу лечения почти соответствовали таковым контрольной группы (ФП — $73,6 \pm 3,9\%$, ФЧ — $5,2 \pm 0,31$; $p < 0,001$). При проведении лечения без использования препарата Мирамистин® тенденция к нормализации функции НГ значительно снижена. Иммунологические показатели в этом случае изменялись незначительно (ФП — $59,2 \pm 4,3\%$; ФЧ — $4,0 \pm 0,32$; $p < 0,001$) по сравнению с исходным уровнем (ФП — $52,6 \pm 4,2\%$, ФЧ — $3,4 \pm 0,29$; $p < 0,001$). Осложнений и побочных реакций, связанных с применением препарата Мирамистин®, не наблюдалось. Об эффективности лечения судят на основании исчезновения болевых ощущений и дизурии, улучшения половой функции, нормализации секрета простаты и мочи, восстановления иммунологических показателей, характеризующих состояние местного иммунитета.

С учетом клинко-иммунологических критериев, положительный эффект при использовании препарата Мирамистин® наряду с базисным лечением отмечается у 90% больных хроническим уретропростатом, в то время как положительный эффект применения только базисной терапии без использования препарата Мирамистин® наблюдается у 60% больных, что указывает на высокую эффективность иммуномодулирующей терапии препаратом Мирамистин®.

Результаты наблюдений свидетельствуют о том, что включение препарата Мирамистин® в традиционную противовоспалительную терапию приводит к стимуляции поглотительной способности фагоцитов уретры и позволяет значительно улучшить результаты лечения больных с хроническими и вялотекущими формами уrogenитальных инфекций. ■

Литература

- Борисенко К. К. Диагностика, лечение и профилактика заболеваний, передаваемых половым путем. Методические материалы. М.: Ассоциация САНАМ, 1998.
- Маев И. И., Шатилов А. В. Обоснование местного применения иммуномодуляторов в комплексном лечении хламидийных уретритов у мужчин // Вестник дерматологии и венерологии. М.: 1994. № 4.
- Ремезов А. П., Невверов В. А., Семенов Н. В. Хламидийные инфекции (клиника, диагностика, лечение). СПб, 1995.
- Возианов А. Ф., Кривошеин Ю. С., Пасечников С. П. Влияние Мирамистина на фагоцитарную активность уретральных гранулоцитов у больных хроническим уретропростатом // Врач. дело. 1990; 10.
- Шатров В. А., Кривошеин Ю. С. Иммуноадъювантные свойства синтетических поверхностно-активных веществ. В кн.: Актуальные проблемы иммунотерапии. Киев; 1998.
- Нехороших З. Н., Маликова М. В., Кривошеин Ю. С. и соавт. Комплексное лечение различных форм хламидиозов с применением Мирамистина // Тавр. медико-биол. вестн. 1999. № 1–2.
- Шатров В. А., Кривошеин Ю. С., Коваленко В. В. Влияние Мирамистина на фагоцитарную активность уретральных нейтрофильных гранулоцитов. Симферополь, 1990.

МИРАМИСТИН® для лечения и профилактики



ПОКАЗАНИЯ

- Лечение воспалительных заболеваний бактериальной, грибковой и вирусной этиологии.
- Профилактика гнойных осложнений при проведении «малых» гинекологических и урологических операций, а также при проведении диагностических манипуляций.
- Профилактика и лечение нагноений послеродовых травм, ран промежности и влагалища, послеродовых инфекций.
- Комплексное лечение острых и хронических воспалительных заболеваний (уретрит, цистит и др.).
- Индивидуальная профилактика заболеваний, передающихся половым путем (сифилис, гонорея, хламидиоз, трихомониаз, генитальный герпес, генитальный кандидоз и др.).

СВОЙСТВА

- Бактерицидное действие в отношении "Г+" и "Г-" бактерий, включая устойчивые госпитальные штаммы.
- Противовирусное действие (вирусы герпеса, аденовирусы).
- Действует против простейших (трихомонады, хламидии, и др.).
- Повышает чувствительность бактерий, грибов и простейших к действию антибиотиков.
- Не всасывается и не обладает местнораздражающим и алергизирующим действием на слизистые оболочки и кожные покровы.

Реклама

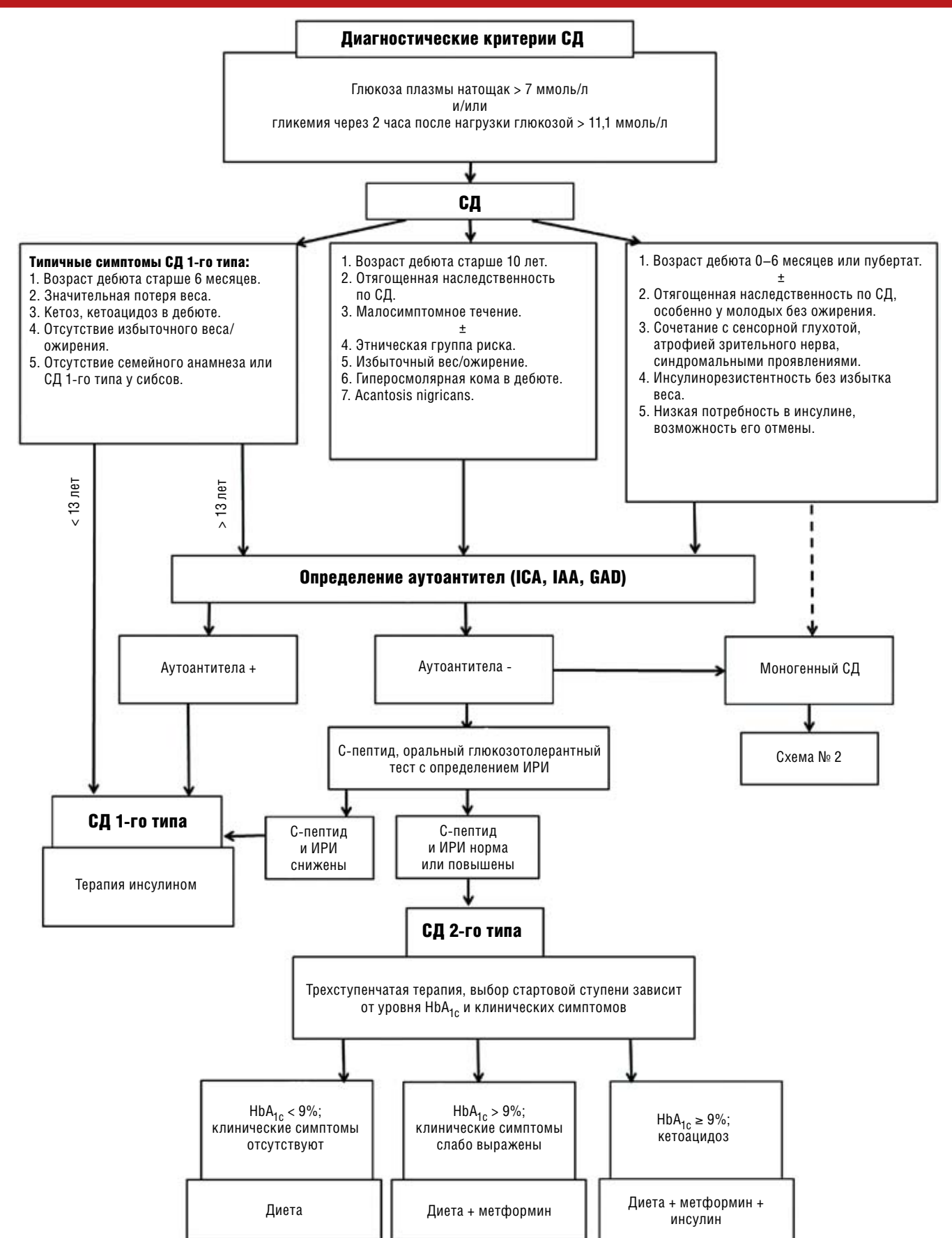


Компания ИНФАМЕД
тел.: (495) 775-83-22, 775-83-23
e-mail: infamed@infamed.ru"

www.miramistin.ru

Перед применением проконсультироваться со специалистом РН 001926/01 от 13.12.2007.

Дифференциально-диагностический алгоритм сахарного диабета у детей*



* И. Л. Никитина. Неаутоиммунный сахарный диабет у детей // Лечащий Врач. 2010. № 6.

Таблица

Частота выявления различных микроорганизмов при негонококковом уретрите у мужчин (НГУ)*

Авторы, год исследования	Число и характеристика пациентов	Выделенные патогены, частота выделения	Комментарии
Gambini D. с соавт., 2000 [25]	176 мужчин с симптомами уретрита и 23 человека без таковых (контрольная группа)	При НГУ <i>M. genitalium</i> в виде монопатогена выделялась у 14,0% пациентов, в сочетании с <i>C. trachomatis</i> и/или с <i>U. urealyticum</i> у 15,1% пациентов и только у одного пациента (4,3%) без симптомов уретрита	У всех <i>M. genitalium</i> -позитивных пациентов с НГУ на фоне антибактериальной терапии симптомы заболевания купировались и отмечена эрадикация <i>M. genitalium</i>
Mena L. с соавт., 2002 [26]	281 мужчина, из них 97 с симптомами уретрита и 184 без таковых (контрольная группа) У 32 мужчин с симптомами уретрита и у 142 мужчин (контрольная группа) без симптомов уретрита получены отрицательные результаты обследования на наличие <i>C. trachomatis</i> и <i>N. gonorrhoeae</i>	У мужчин с гонококковым и хламидийным уретритом <i>M. genitalium</i> выделялась у 14% и 35% пациентов соответственно У мужчин с нехламидийным НГУ и у пациентов контрольной группы <i>M. genitalium</i> выделялась у 25% и 7% пациентов соответственно ($p = 0,006$)	Пациенты с хламидийным уретритом или уретритом, вызванным <i>M. genitalium</i> , были моложе и отмечали менее интенсивные симптомы по сравнению с пациентами с гонококковым уретритом
Salari M. с соавт., 2003 [27]	125 мужчин с НГУ и 125 здоровых лиц (контрольная группа)	Частота выделения <i>U. urealyticum</i> у пациентов с НГУ и у мужчин контрольной группы составила 19,2% и 7,2%, <i>M. genitalium</i> — 7,2% и 0,8% соответственно, <i>M. hominis</i> — 2,4% и 1,6% соответственно	Статистически достоверные отличия получены между группой пациентов с НГУ и здоровыми лицами в отношении частоты выделения <i>U. urealyticum</i> и <i>M. genitalium</i> , но не <i>M. hominis</i>
Gubelin Harcha W. с соавт., 2006 [28]	23 мужчины с НГУ	<i>M. genitalium</i> выделялась в 13% случаев нехламидийного НГУ	
Zdrowska-Stefanow B. с соавт., 2006 [29]	390 мужчин с уретритом и его осложнениями	Частота выделения <i>U. urealyticum</i> у пациентов с уретритом составила 14,6%, <i>M. hominis</i> — 1%	Наиболее частые симптомы у пациентов с уретритом, вызванным <i>U. urealyticum</i> , включали дизурические расстройства, боль в нижних отделах живота и выделения из уретры. <i>U. urealyticum</i> чаще выявлялась у мужчин в возрасте от 30 до 39 лет (35,1%) с диагностированным эпидидимитом (29,2%)
Bradshaw C. S. с соавт., 2006 [16]	329 мужчин с НГУ	<i>C. trachomatis</i> выделялась в 20% случаев, <i>M. genitalium</i> — в 9%, аденовирусы — в 4% и вирус герпеса 1-го типа — в 2% случаев	<i>U. urealyticum</i> , <i>U. parvum</i> и <i>G. vaginalis</i> выделялись очень редко
Taylor-Robinson D. с соавт., 2009 [30]	172 пациента, обратившиеся за медицинской помощью в клиники Московской области	При гонококковом и хламидийном уретрите <i>M. genitalium</i> выделялась у 22% и 21% пациентов соответственно. <i>M. genitalium</i> в виде монопатогена выделялась у 28,1% мужчин с симптомами уретрита, не инфицированных гонококками и хламидиями, и у 10% мужчин без признаков уретрита	

* И. В. Андреева, С. В. Королев, О. У. Стецюк, С. Н. Козлов. Негонококковые уретриты у мужчин: современные взгляды на этиологию и подходы к лечению // Лечащий Врач. 2010. № 8.



Ликопид (1мг)

(безрецептурный 1мг)

подробнее на www.licopid.ru



ПРЕРВИТЕ ЧЕРЕДУ БОЛЕЗНЕЙ

Применяется в комплексной терапии при хронических синуситах, хронических бронхитах, профилактике частых простуд и других инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, гнойно-воспалительных заболеваниях кожи и мягких тканей, герпетических инфекциях, для лечения вторичных иммунодефицитов.

Регистрационный номер ЛС-001438 от 23.09.2011 г. Свидетельство на товарный знак №154239

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Остеопороз у детей и подростков с эндокринной патологией

В. В. Смирнов¹, доктор медицинских наук, профессор

А. Г. Зубовская

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

Ключевые слова: дети, подростки, остеопороз, остеопения, костная масса, резорбция, гипотиреоз, гипертиреоз, дефицит гормона роста, гипогонадизм, гиперпролактинемия.

Часть 2. Начало статьи читайте в № 6, 2013 г.

Остеопороз при заболеваниях щитовидной железы

Гипотиреоз — одно из часто встречающихся заболеваний щитовидной железы (85–90% случаев). В основе заболевания лежит полная или частичная недостаточность тиреоидных гормонов. Различают врожденный и приобретенный, первичный гипотиреоз, в основе которого лежит патология самой щитовидной железы. Причиной вторичного гипотиреоза является патология гипофиза, сопровождающаяся пониженной выработкой тиреотропного гормона гипофиза.

Дефицит тиреоидных гормонов грубо нарушает процессы роста и дифференцировки всех тканей и систем организма. В первую очередь это относится к врожденному гипотиреозу, который в популяции встречается с частотой 1 случай на 3500–4000 новорожденных.

При гипотиреозе в 2–3 раза снижается скорость ремоделирования — как костной резорбции, так и костеобразования. Пролонгированное костеобразование приводит к замедлению минерализации кости и возрастанию риска переломов. Больные резко отстают в росте. Пропорции тела у детей без лечения приближаются к хондродистрофическим, отстает развитие лицевого скелета (характерны широко расставленные глазницы, широкая западающая переносица). Запаздывает прорезывание молочных зубов, а позднее и их смена постоянными. Роднички у детей длительное время не закрываются, порой они остаются открытыми вплоть до школьного возраста.

Для развернутой формы врожденного гипотиреоза характерна мышечная гипотония, отставание в психомоторном развитии, упорные запоры, низкий грубый голос, полуоткрытый рот с вываливающимся за счет отека языком, увеличение внутренних органов (кардиомегалия, гепатомегалия и т. д.) и стридорозное дыхание.

При рентгенографии костей отмечается зернистая структура верхних эпифизов бедренных костей, которые окостеневают с опозданием. Ядра окостенения появляются неравномерно, окостенение эпифизов начинается из разных хаотично разбросанных по площади эпифизарного хряща фокусов. Часто обнаруживается гипоплазия первого поясничного позвонка или перелом его тела с деформацией. При гипотиреозе в более позднем возрасте у детей отмечается остеопороз (ОП), повышенная хрупкость костей, возрастает риск патологических переломов [9].

Патофизиологические основы развития ОП и патологических переломов при тиреотоксикозе прямо противоположны таковым при гипотиреозе. Воздействие избытка тиреоидных гормонов приводит к отрицательному минеральному балансу с потерей кальция, что проявляется усиленной резорбцией костной ткани. Одновременная активация остеосинтеза не компенсирует усиленной резорбции, в связи с этим за один цикл обновления кости теряется до 10% ее массы.

У больных с гипертиреозом обнаруживаются низкие уровни кальцитриола, иногда гиперкальцемия и снижение уровня паратгормона. Клинически это приводит к развитию диффузной остеопении и даже ОП. Возможны боли в костях, патологические переломы, кол-

лапс позвонков, формирование кифоза. Артропатия при гипертиреозе развивается редко, по типу гипертрофической артропатии с утолщением фаланг пальцев и периостальными реакциями. У детей возможно развитие низкорослости и раннее заращение швов черепа [2, 7].

Усиление катаболизма при тиреотоксикозе приводит к слабости и атрофии мышц. Мышечная слабость проявляется при ходьбе, вставании с колен или поднятии тяжестей.

Для тиреотоксикоза характерно поражение не только костно-мышечной, но и нервной (проявляется раздражительностью, избыточной моторной активностью, эмоциональной неустойчивостью, тремором и т. д.) и сердечно-сосудистой (наблюдаются синусовая тахисистолия, мерцание предсердий, повышение систолического и снижение диастолического артериального давления) систем, экзофтальм и увеличение щитовидной железы.

Лечение тиреотоксикоза зависит от причин, вызвавших его. В диагностике патологических изменений костей при нарушении содержания гормонов щитовидной железы поможет рентгенография и исследование биохимических маркеров. При гипотиреозе отмечается пониженное содержание кальция в сыворотке крови в сочетании с пониженной экскрецией его с мочой, повышается уровень паратиреоидного гормона и кальцитриола. При гипертиреозе ситуация прямо противоположная. Таким образом, эутиреоидное состояние является ключевым фактором для нормального костеобразования и достижения физиологического уровня минерализации костной ткани у детей с патологией щитовидной железы.

¹ Контактная информация:
smirnov-web@mail.ru

Остеопороз при дефиците гормона роста

В детском возрасте соматотропный гормон (СТГ), стимулируя развитие эпифизарного хряща, влияет на рост кости в длину, а также активирует периостальный рост, т.е. увеличивает ширину и толщину кости. Гормон роста оказывает прямое стимулирующее действие на хондроциты и остеобласты, действуя через инсулиноподобный фактор роста-1. Под влиянием СТГ усиливается рост соединительной ткани, мышц и внутренних органов.

Наряду с половыми стероидами и модуляторами фосфорно-кальциевого обмена ($1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$, паратгормоном, кальцитонином), гормон роста является одним из важнейших компонентов регуляции метаболизма костной ткани и поддержания ее минеральной плотности.

Как у детей в растущих костях, так и у взрослых постоянно происходит процесс ремоделирования костей, характеризующийся остеобразованием и остеорезорбцией. В детском возрасте формирование костей преобладает над их разрушением, обеспечивая рост.

СТГ активирует 1-альфа-гидроксилазу почек, увеличивает превращение транспортной формы витамина D в его активный метаболит — кальцитриол, тем самым способствуя абсорбции кальция и фосфора в кишечнике. Также гормон роста увеличивает реабсорбцию фосфора в почках [10].

Дефицит гормона роста у детей приводит к снижению костной массы. Одновременно отмечается низкое содержание остеокальцина, $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ и проколлагена первого типа. Костный возраст у этих детей значительно отстает от паспортного. Следствием дефицита СТГ является сниженная минеральная плотность длинных трубчатых костей и позвоночника, а также слабость скелетной мускулатуры.

Согласно механостатической теории, мышцы оказывают самое сильное влияние на формирование кости и костной плотности, так как костная система адаптируется под прилагаемую физическую нагрузку [11]. При дефиците СТГ снижение мышечной массы имеет комплексный характер. С одной стороны, выпадает стимулирующее влияние гормона роста на мышечную ткань, с другой стороны, снижение массы костной ткани не способствует развитию мышц, так как мышечная система затрачивает пропорционально меньшую энергию на движение. В здоровом организме устанавливается определенный баланс между

мышечной силой и массой и развитием костной системы, риск переломов низкий. При дефиците гормона роста уменьшается анаболическое воздействие на мышцы и уже вторично снижается минеральная плотность костной ткани (МПКТ). Однако этому противоречат исследования биоптатов подвздошной кости у больных с недостаточностью СТГ: губчатое вещество по структуре такое же, как у здоровых людей.

Ввиду системного анаболического влияния СТГ, всем детям с дефицитом гормона роста показана заместительная терапия. Согласно независимым исследованиям, после отмены препаратов прирост костной массы продолжается в течение 1–1,5 лет даже при объективном снижении мышечной массы. Однако вопрос, возможно ли стойкое увеличение МПКТ после отмены заместительной терапии по завершении подросткового периода, по-прежнему изучен не очень хорошо [12].

В немногочисленных работах показано, что при лечении СТГ взрослых с недостаточностью этого гормона увеличивается МПКТ в предплечьях, как в дистальной (трабекулярной), так и в проксимальной (кортикальной) части, что сопровождается увеличением уровня остеокальцина в крови.

Остеопороз при гипогонадизме у девочек

Связи между половыми гормонами и костной тканью сложны и окончательно не изучены. Начиная с пубертатного периода, когда повышается секреция половых стероидов, последние активно принимают участие в моделировании костной ткани. Они важны для формирования и поддержания на достаточном уровне костной массы.

Физическое развитие девочек и мальчиков до пубертата мало отличается. Ростовой скачок наступает у девочек на 2–3 года раньше, чем у мальчиков. Завершение его приходится на начало менструаций. В то же время ростовой скачок у мальчиков начинается при более высоком росте, и, как правило, он больше, чем у девочек. Изменяются пропорции тела. На тесную связь между половыми стероидами и костной системой указывает преобладание процесса костного созревания над процессом ускоренного линейного роста (что в итоге приводит к снижению конечного роста) у детей с преждевременным половым развитием. Наоборот, при отсутствии пубертатного ростового скачка скорость роста снижается, но конечный генетически обуслов-

ленный рост может не страдать, так как зоны роста долго остаются открытыми и линейный рост конечностей продолжается до 20 лет и более. У детей с дефицитом половых гормонов нередко формируется высокорослость [3].

В основе гипогонадизма у девочек лежит недостаточность функции гонад, которые синтезируют половые стероиды.

Существуют две основные патогенетические формы гипогонадизма. Гипергонадотропный гипогонадизм характеризуется снижением функций половых желез вследствие патологии самих яичников, что сопровождается одновременным повышением содержания гонадотропных гормонов в крови. Гипогонадотропный гипогонадизм, или вторичный, обусловлен патологией в центральной регуляции синтеза половых гормонов на уровне гипоталамуса и гипофиза, что проявляется изолированным дефицитом гонадотропных гормонов либо сопутствующим ему дефицитом других гормонов гипофиза. Для изучения проблемы ОП при дефиците половых гормонов это деление не столь важно, так как этиологическим фактором развития патологии костной системы является дефицит половых стероидов, поэтому клиника и патофизиологические механизмы сходны как при гипогонадотропном, так и при гипергонадотропном гипогонадизме.

Классической формой гипергонадотропного гипогонадизма у девочек является синдром Шерешевского–Тернера (СШТ). Встречается он с частотой 1:2000–1:5000 новорожденных девочек. Заболевание связано с нарушением одной X-хромосомы или ее полным отсутствием. Половой инфантилизм выявляется у 95–98% пациенток. Низкий рост является основным симптомом заболевания. Скорость роста начинает снижаться в 3-летнем возрасте. Характерны костные аномалии: девиации локтевых суставов, искривление костей голени, укорочение шейных позвонков, деформация черепа [13].

Для этого заболевания у детей характерна остеопения, а у взрослых больных отмечают более частые переломы костей запястья, позвоночника, шейки бедра. Остеопения, которая выявляется в пубертатном периоде, сохраняется во взрослом состоянии.

Эстрогены подавляют активность остеокластов, тем самым стимулируя рост и обновление костей. Эстрогены необходимы для биосинтеза коллагеновых и неколлагеновых белков, остеокальцина, остеопоэтина, остеоонектина, увели-

чивают дифференцировку остеобластов и минерализацию матрикса. Остеопороз костей, вызванный дефицитом половых стероидов при СШТ, может возникать в связи с активностью остеокластов в костях, нарушенным моделированием матрикса и уменьшением отложения кальция и фосфатов.

Терапия половыми стероидами предотвращает дальнейшие потери костной массы, нормализует показатели костного обмена и снижает риск переломов костей.

В последние годы в лечении таких больных широко применяют препараты гормона роста. Такая комбинированная гормональная терапия начиная с пубертатного периода позволяет улучшить структуру костной ткани. Гормональная терапия эстроген-гестагенными препаратами должна проводиться длительно, начиная с 15 лет, когда достигается рост, близкий к окончательному.

Остеопороз при гипогонадизме у мальчиков

Наиболее частой причиной гипергонадотропного гипогонадизма у мальчиков является синдром Кляйнфельтера (СК). Он встречается с частотой 1 случай на 300–1000 новорожденных.

Андрогены стимулируют пролиферацию и дифференцировку остеобластов и их предшественников и усиливают синтез коллагена. Это заболевание обусловлено наличием дополнительной Х-хромосомы в мужском кариотипе, реже встречаются мозаичные формы.

В клинике наиболее характерными симптомами являются гинекомастия, допубертатные плотные тестикулы и бесплодие. До пубертата костная система развивается соответственно возрасту, но позже дифференцировка костей скелета затягивается из-за недостаточной выработки половых стероидов. Отсутствие андрогенов приводит к росту конечностей, соотношение верхнего и нижнего сегментов тела уменьшается, формируются евнухоидные пропорции тела. Костный возраст отстает от паспортного. Конечный рост больных выше генетически детерминированного. В случаях, когда проводят рентгенографию черепа, позвоночника трубчатых костей, выявляются признаки остеопении.

У пациентов с СК обнаруживается повышенный риск развития ОП и остеопении: в 25–48% случаев сопровождается снижением костной массы, а в 6–15% случаев ОП. Ежегодная убыль костной массы составляла $1,18 \pm 0,53\%$ в позвоночнике и $1,03 \pm 0,43\%$ в шейке бедренной кости [14].

Остеопороз при СК связывают с развитием гипогонадизма — дефицитом андрогенов. Однако имеются работы, в которых утверждается, что наблюдалось снижение МПКТ у мужчин с СК на фоне нормального уровня тестостерона в крови. Длительная заместительная терапия андрогенами не приводила у них к увеличению МПКТ и снижению остеопении. Авторы связывают это с недостаточной чувствительностью андрогеновых рецепторов к гормонам при некоторых генетических аномалиях у больных с СК. При генетических исследованиях у таких пациентов были выявлены изменения в гене, расположенном на Х-хромосоме и кодирующем синтез рецепторов к андрогенам, которые влияют на чувствительность к половым стероидам [15].

Андрогены стимулируют пролиферацию и дифференцировку остеобластов и их предшественников и усиливают синтез коллагена. Влияние на кость опосредовано ростовыми факторами. Немаловажную роль играют андрогены в увеличении силы скелетных мышц. Прирост мышечной массы интенсивно происходит в пубертатном периоде, сопровождая нарастание костной массы.

В настоящее время доказано, что эстрогены играют решающую роль в стимуляции секреции СТГ у детей обоего пола. В пубертатном периоде отмечается увеличение как спонтанной, так и стимулированной секреции СТГ. Кроме того, половые гормоны вызывают «созревание» скелета и закрытие зон роста. Главным образом это относится к эстрогенам. У мальчиков андрогены частично превращаются в эстрогены с помощью фермента ароматазы. Лица с дефицитом ароматазы продолжают расти, у них отмечается задержка созревания скелета и остеопения, несмотря на высокий уровень андрогенов. Мальчики препубертатного возраста с недостаточностью андрогенов часто отличаются высоким ростом, что связано с незаращением эпифизарных зон окостенения.

Заместительную гормональную терапию подросткам с СК следует назначать не ранее 14 лет. Это предотвращает развитие высокорослости, повышает уровень минерализации костной ткани, улучшает адаптацию пациента в обществе.

Остеопенический синдром при гиперпролактинемии

Гиперпролактинемия у взрослых является распространенным нейроэндокринным нарушением. У подростков

гиперпролактинемия диагностируется реже и, в большинстве случаев, обнаруживается случайно. У подростков может отмечаться задержка полового развития. У девочек гиперпролактинемия вызывает нарушения менструальной функции: первичную или вторичную аменорею.

Повышенная секреция пролактина может быть как идиопатической, так и симптоматической, в большинстве случаев при гормонпродуцирующих опухолях гипофиза.

При усилении секреции пролактина наблюдается снижение чувствительности гипоталамуса к эстрогенам, что приводит к уменьшению синтеза гонадотропных гормонов. Из-за уменьшенного синтеза гонадотропинов в яичниках уменьшается гонадотропин-зависимая выработка эстрогенов, а также уменьшается синтез прогестерона желтым телом. Вышеуказанные процессы приводят к вторичной аменорее и остеопении вплоть до ОП [16].

Остеопения, вызванная гиперпролактинемией, затрагивает как трабекулярную, так и кортикальную структуру кости. У девушек с повышенным содержанием пролактина отмечается снижение МПКТ (на примере позвоночника) на 20–25% по сравнению с возрастной нормой. Ежегодно уровень минеральной плотности при длительно существующей гиперпролактинемии понижается на 3,8%. Чаше снижение МПКТ остается на уровне остеопении, ОП развивается сравнительно нечасто. Заболевание сопровождается болями в позвоночнике, чаще в поясничном отделе, крупных суставах, однако они быстро проходят после нормализации уровня пролактина при приеме агонистов дофамина, и остеопения обычно не требует дополнительной коррекции, лишь в случаях значительного снижения минеральной плотности костной массы.

Для диагностики гиперпролактинемии необходимы, во-первых, исследование гормонального профиля крови: содержание пролактина, фолликулостимулирующего гормона, дегидроэпиандростерона/дегидроэпиандростерона сульфата; СТГ и тиреотропного гормона, а также гормонов щитовидной железы, так как эти гормоны оказывают влияние на состояние костной системы, а некоторые влияют на содержание пролактина. С помощью современных методов необходимо обследовать область турецкого седла для обнаружения гормонпродуцирующей опухоли. Ядерное магнитно-резонансное (ЯМР) исследо-

вание позволяет визуализировать даже микропролактиномы. Для выявления у пациента повышенной предрасположенности к развитию остеопении при гиперпролактинемии необходимо определение С-телопептида в крови.

Диагностика остеопороза

«Золотым стандартом» диагностики ОП в современных условиях является костная денситометрия, позволяющая определить МПКТ.

Наиболее часто у детей приходится дифференцировать ОП с такой патологией, как остеомалация. При остеомалации имеет место деминерализация вещества с размягчением костей без выраженного изменения белкового синтеза в матриксе. При ОП нарушается архитектура кости, но это не отражается на минерализации.

Морфологически остеомалация представлена повышенным количеством неминерализованного остеоида, накапливающегося в связи с задержкой его минерализации или ускорением синтеза [1].

Остеопороз чаще развивается в позвоночнике, проксимальном отделе бедренных, реже плечевых костей и дистальных отделах лучевых костей. Дети жалуются, что спина или ноги быстро устают при стоянии или в положении сидя. Остеопороз проявляется болями в спине и/или в ногах, реже в руках, чаще ноющего характера, усиливающимися при физической нагрузке или при определенном положении тела. В случае возникновения переломов боли могут становиться очень сильными.

При осмотре ребенка необходимо измерить рост (возможно его уменьшение), обратить внимание на изменение осанки, деформации грудной клетки по типу кифосколиоза, выпрямление лордоза в поясничном отделе.

Наиболее информативными зонами для диагностики ОП являются грудной (начиная с VII грудного) и поясничный отделы позвоночника, таз и проксимальный отдел бедренной кости и дистальные отделы лучевой кости и кисть [6].

С помощью рентгенографии выявить и оценить степень выраженности ОП непросто, в особенности на стадии остеопении [17]. Как правило, рентгенологическая диагностика ОП возможна лишь на поздней стадии, так как рентгенологические признаки заболевания появляются лишь тогда, когда более 30% костной массы уже потеряно. На рентгеновских снимках можно обнаружить компрессионные переломы позвонков (чаще XII грудной и I-й поясничный), переломы шейки бедра.

Костно-денситометрические исследования позволяют количественно определить костные потери с оценкой МПКТ и диагностировать ОП на ранних стадиях с высокой степенью точности.

В клинике наибольшее распространение получили рентгеновская и ультразвуковая денситометрия, а также компьютерная томография.

Принцип методов костной денситометрии (рентгенологической) основан на прохождении рентгеновских лучей из наружного источника через кость к детектору. При этом интенсивность пропущенного через кость пучка регистрируется детекторной системой.

У детей и подростков интенсивность пучка сравнивается с возрастной нормой (Z-критерий), т. е. типичными значениями для данного возраста. Результат выражается в процентах к соответствующей норме, которая принимается за 100% и в единицах стандартных отклонений от нормы (SD).

Абсорбционная рентгеновская денситометрия является одним из наиболее объективных количественных методов исследования, и ее показатели считают наиболее достоверными в плане диагностики стероидного ОП. Основными показателями, определяющими минерализацию костной ткани, являются минеральное содержание кости (масса костной ткани), выраженное в граммах минерала на 1 см кости, и МПКТ, рассчитываемая на диаметр кости и выражаемая в граммах на квадратный сантиметр.

Снижение МПКТ ниже 2–2,5 единиц стандартного отклонения без коррекции неизбежно переходит в ОП.

Ультразвуковая костная денситометрия (УЗ-денситометрия) основана на измерении скорости распространения ультразвуковой волны по поверхности кости, а также измерении рассеивания волны в кости. Указанные параметры отражают эластичность, плотность и жесткость костной ткани.

В настоящее время УЗ-денситометрия рассматривается как скрининг, позволяющий выявить группы риска в отношении переломов костей, как метод для постановки диагноза ОП и оценки эффективности терапии [1].

Лабораторными маркерами ОП являются пропептид коллагена первого типа, тетрарезистентная кислая фосфатаза, щелочная фосфатаза, костная щелочная фосфатаза и С-телопептид в крови, оксипролин, пиридинолин в моче, которые отражают процессы костного моделирования, а также фосфорно-кальциевый обмен: содержание кальция и фосфора

в крови, суточную экскрецию кальция с мочой.

Лечение эндокринного остеопороза

Лечение и профилактика ОП при эндокринной патологии в первую очередь должны быть направлены на достижение максимальной компенсации основного заболевания, поскольку начальные проявления остеопении в большей степени обратимы.

Патогенетическая терапия ОП предполагает нормализацию костного метаболизма, уменьшение потери костной массы, купирование болевого синдрома, предотвращение переломов костей, улучшение качества жизни.

Лечение остеопении и ОП включает дозированную физическую нагрузку, диету и препараты, устраняющие дефицит костной ткани.

Мышечная активность является обязательным компонентом лечения ОП, так как полный покой увеличивает потерю костной массы. Это может быть массаж, гимнастика, лечебная физкультура, пешие прогулки, плавание и другие формы физической деятельности.

Диета должна соответствовать возрасту ребенка и быть сбалансированной по белкам, жирам, углеводам, кальцию, фосфору и магнию. Суточную потребность по кальцию и микроэлементам следует удовлетворять за счет молочных продуктов (молоко, творог, сыры).

При более выраженных проявлениях ОП показана лекарственная терапия, действующая на костный метаболизм. Среди них базовыми являются препараты кальция и активные метаболиты витамина D.

Реже у детей и подростков используются медикаменты, подавляющие костную резорбцию, и средства, стимулирующие костеобразование.

Коррекция только препаратами кальция проводится для профилактики и на начальных стадиях остеопении. Из препаратов используются карбонат кальция, цитрат кальция, лактат кальция и их комбинации. Среди них лучше всего всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) цитрат кальция. К комбинированным лекарствам относится Кальций Сандоз Форте (кальция карбонат + кальция лактоглоконат), который содержит 500 мг легкоусвояемого ионизированного кальция. Следует учитывать, что всасывание кальция в ЖКТ может уменьшиться при одновременном приеме пищи, содержащей щавелевую кислоту (шпинат, ревень) или фитиновую кислоту (содер-

жится во всех зерновых), в связи с образованием нерастворимых комплексов с ионами кальция. Принимать кальций следует во время еды или сразу после еды. Профилактическая доза кальция у детей составляет от 500–1500 мг. Системные кортикостероиды уменьшают всасывание кальция. В этих случаях дозу кальция следует увеличить.

Для лечения остеопении и ОП широко используются комбинированные препараты кальция с витамином D: Кальций-Д3 Никомед, который содержит карбонат кальция и холекальциферол (витамин D₃) в оптимальном соотношении, КальцийОстеон — минерально-витаминный комплекс, содержащий кальций карбонат и холекальциферол. Кальцецин Адванс — в него входит кальций в виде кальция цитрата и кальция карбоната, а также витамин D₃ и комплекс микроэлементов (медь, цинк, марганец, бор, магний). Препарат регулирует фосфорно-кальциевый обмен, восполняет относительный дефицит микроэлементов и витамина D₃. Альфа Д3-Тева (альфакальцидол) содержит предшественник активного метаболита D₃ — кальцитриола. Он воздействует на обе части процесса костного ремоделирования (резорбцию и синтез), увеличивает минерализацию костной ткани, повышает ее упругость за счет стимуляции синтеза белков матрикса кости и костных морфогенетических белков. Кальций с витамином D₃ содержит кальций в форме кальция карбоната и холекальциферол. Суточную дозу и длительность курса врач устанавливает индивидуально.

Дефициту кальция может сопутствовать снижение содержания магния. Магний является важным элементом, который присутствует во всех тканях организма и необходим для нормального функционирования клеток. Улучшает всасывание магния в ЖКТ витамин B₆ (пиридоксин). Из препаратов магния можно рекомендовать Магне В6 или Магнерот. Последний содержит магния оротата дегидрат 500 мг. Присутствие солей оротовой кислоты способствует улучшению всасывания магния.

Непрерывное ремоделирование костной ткани обусловлено процессом резорбции и костеобразования. У детей и подростков препараты данной группы следует подбирать индивидуально, учитывая основное заболевание.

К антирезорбтивным средствам относят эстрогены, кальцитонины, бифосфонаты. Стимулируют костеобразование андрогены, анаболики и соматотропный гормон.

У мальчиков с гипогонадизмом для сохранения костной и мышечной массы применяют пролонгированные препараты тестостерона: тестостерона энантат, Сустанон, Омнадрен. Начинать прием этих препаратов рекомендуется при достижении костного возраста 13 лет. Вводят препараты каждые 3–4 недели. На первом году доза препарата составляет 50 мг, на втором — 100 мг, на третьем — 200 мг. С заместительной целью эти препараты выпускаются в виде пластырей.

У девочек с гипогонадизмом заместительная терапия проводится препаратами эстрогенов, начиная с 13–14 лет при достижении костного возраста 11–11,5 лет. Из препаратов рекомендуется этинилэстрадиол (Микрофоллин) в дозе 0,1 мкг/кг веса в сутки первые шесть месяцев, затем можно увеличить до 0,2–0,3 мкг/кг веса в сутки. Через года лечения эстрогенами можно перейти к циклической заместительной терапии эстроген-гестагенными препаратами: Дивина, Трисеквенс и др. У девочек с СШТ в последние годы широко применяют в лечении этого заболевания рекомбинантный соматотропный гормон, который ускоряет рост и стимулирует костеобразование. Начальная доза составляет 0,05 мг/кг в день. У больных старше 8 лет лечение гормоном роста можно сочетать с анаболическими стероидами. Доза оксандролон составляет 0,05 мг/кг в день.

При тяжелом ОП применяют кальцитонины. В организме кальцитонин синтезируется в С-клетках щитовидной железы, в вилочковой и парашитовидных железах. Он уменьшает резорбцию костной ткани, способствует переходу кальция и фосфатов из крови в костную ткань, снижает активность остеокластов, увеличивает функциональную активность остеобластов.

В медицинской практике применяют синтетические кальцитонины, кальцитонины лосося, свиньи и человеческий кальцитонин. Кальцитонин лосося обладает большей биологической активностью и более длительным действием. Препараты применяются парентерально и интраназально (Вепрена). При терапии необходим систематический контроль уровня кальция в крови, содержания щелочной фосфатазы и суточной экскреции с мочой гидроксипролина до лечения и каждые 3–6 месяцев в ходе лечения.

Бифосфонаты представляют собой класс препаратов, предотвращающих потерю костной массы. К ним относятся препарат Ксидифон, действующим веществом которого является этидроновая кислота. Она предотвращает выход кальция

из костей и патологическую кальцификацию мягких тканей. Ксидифон 20% уменьшает возможность образования нерастворимых соединений кальция с оксалатами и фосфатами, его назначают по 1 десертной ложке 2–3 раза в день. ■

Литература

1. Коровина Н. А., Творогова Т. М., Гаврюшова Л. П., Захарова И. Н., Тупкина Н. В. Остеопороз у детей. Учебное пособие. М., 2002.
2. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Кремниевская В. М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний (руководство). М.: «Медицина», 2002. 752 с.
3. Дедов И. И., Семичева Т. В., Петеркова В. А. Половое развитие детей: норма и патология. М.: «Колор Ит Студио», 2002. 232 с.
4. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение: клинические рекомендации/Под ред. О. Лесняк, Л. Беневолентской, 2-е изд. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2010. 272 с.
5. Canalis E., Mazziotti G., Giustina A., Bilezikian J. P. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. Published online 14 June 2007.
6. Актуальные проблемы остеопороза/Под ред. В. И. Струкова. Типография «Ростра», 2009. 342 с.
7. Benson M., Fixsen J., Macnicol M., Parsch K. Children's Orthopaedics and Fractures. Originally published by Churchill Livingstone, 2002, 2009, XVI, 868 p.
8. Дедов И. И., Кураева Т. Л., Петеркова В. А., Шербаева Л. И. Сахарный диабет у детей и подростков. М.: «Универсум Паблшинг», 2002. 391 с.
9. Mosekilde L., Eriksen E. F., Charles P. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism // Endocrinol Metab Clin North Am. 1990; 19: 35–63.
10. Дедов И. И., Тольяков А. Н., Петеркова В. А. Соматотропная недостаточность. М.: «Индекс Принт» 1998, 312 с.
11. Hogler W., Shaw N. Childhood Growth Hormone Deficiency, Bone Density, Structures and Fractures: Scrutinizing the Evidence // Clinical Endocrinol. 2010; 72 (3): 281–289.
12. Biller B. M., Sesmilo G., Baum H. B. et al. Withdrawal of long-term physiological growth hormone (GH) administration: differential effects on bone density and body composition in men with adult-onset GH deficiency // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2000, 85, 970–976.
13. Дедов И. И., Петеркова В. А., Воловод Н. Н., Семичева Т. В. Синдром Шершевского — Тернера (патогенез, клиника, диагностика, лечение). Метод. рекомендации. М.: «Pharmacia», 2002. 48 с.
14. Breuil V., Euller-Ziegler L. Gonadal dysgenesis and bone metabolism // Joint Bone Spine. 2001, 68: 26–33.
15. Ferlin A., Schipilliti M., Vinanzi C., Garolla A., Di Mambro A. et al. Bone Mass in Subjects with Klinefelter Syndrome: Role of Testosterone Levels and Androgen Receptor Gene CAG Polymorphism. MHR: Basic science of reprod. Medicine. Vol. 16, Issue 6, p. 402–410.
16. Насыбуллина Ф. А., Ваганова Г. Р. Проблемные вопросы диагностики и лечения пролактином // Лечащий Врач. 2013, № 3, 23–27 с.
17. Рейнберг С. А. Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов. 1964. 1104 с.

Антибактериальная терапия инфекционных диарей у детей

М. К. Бехтерева¹, кандидат медицинских наук

О. А. Волохова

А. В. Вахнина

ФГБУ НИИДИ ФМБА России, Санкт-Петербург

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, инфекционные диареи, терапия, антимикробные средства, антибиотикочувствительность, дети, нифуроксазид.

Инфекционные диареи в настоящее время занимают второе место в структуре инфекционной заболеваемости детей, уступая только острым респираторным инфекциям. Уровень заболеваемости острыми кишечными инфекциями (ОКИ) у детей в 2,5–3 раза выше, чем у взрослых, при этом более половины регистрируемых случаев инфекционных диарей приходится на долю детей раннего возраста. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) (2008), в мире ежегодно регистрируется до 2 млрд диарейных заболеваний и около 5 млн детей ежегодно умирают от кишечных инфекций и их осложнений. В Европе ежегодно регистрируется от 0,5 до 1,9 эпизодов инфекционных диарей у каждого ребенка младше 3 лет [1]. У детей инфекционная диарея по-прежнему является одной из основных причин смертности, причем не только в развивающихся странах [2, 3].

В настоящее время в России отсутствуют согласованные подходы к терапии ОКИ у детей, причем частота назначения антимикробных препаратов остается на высоком уровне, особенно у госпитализированных пациентов [4]. По этой причине представляется актуальным освещение вопросов антимикробной терапии ОКИ на современном этапе. Прежде чем начать терапию ОКИ, необходимо установить патогенетический тип диареи (инвазивный, секреторный, осмотический или смешанный), определить синдром поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (гастрит, гастроэнтерит, энтерит, гастроэнтероколит, энтероколит, колит, дистальный колит), кроме этого, необходимо диагностировать развившиеся осложнения ОКИ (синдром дегидратации, инфекционно-токсический шок, гемолитико-уремический синдром и т.д.) и оценить преморбидный фон пациента (есть ли у больного пищевая аллергия, синдром мальабсорбции, иммунодефицитное состояние и т.д.) [5].

Основные принципы терапии ОКИ у детей предполагают целенаправленное воздействие, в первую очередь, на макроорганизм, обуславливающее коррекцию возникших водно-электролитных расстройств, а также и элиминацию возбудителя. При остром гастроэнтерите ВОЗ считает абсолютно доказанной эффективность двух терапевтических мероприятий: регидратации и диетотерапии (2006). При

этом не следует забывать, что более 70% всех инфекционных диарей у детей вызываются вирусными агентами [3, 6, 7], а при вирусных инфекциях антибактериальная терапия не только не показана, но и наносит значительный вред макроорганизму [8, 9].

Наиболее дискуссионным остается вопрос о целесообразности использования антимикробных средств в лечении бактериальных ОКИ у детей. Назначая антибиотик в этих случаях, врач ожидает: уменьшения выраженности клинических симптомов; сокращения продолжительности заболевания; снижения частоты развития осложнений; прекращения выделения возбудителя; предупреждения дальнейшего распространения инфекции [10].

В то же время доказано, что использование антибиотиков при бактериальной диарее далеко не всегда эффективно и безопасно. При энтерогеморрагическом эшерихиозе, вызванном как *E. coli* O157: H7, так и *E. coli* O104: H4, применение антибиотиков приводит к массивному высвобождению шигаподобного токсина, следовательно, увеличивает риск развития гемолитико-уремического синдрома (ГУС). При этом включение в терапию фторхинолонов и триметоприм/сульфаметоксазола сопровождалось высоким риском развития ГУС, а наиболее безопасным и эффективным оказалось использование карбапенемов, макролидов и рифаксимины [11].

Назначение антимикробных препаратов при бактериальных диареях в значительном проценте случаев не только не приводит к санации макроорганизма от возбудителя, но и, наоборот, способствует продолжительной персистенции бактериального агента в ЖКТ, вследствие не только подавляющего влияния на нормальную микрофлору кишечника, но и прямого иммуносупрессивного действия [12, 13]. По данным отечественных и зарубежных исследователей, затяжное реконвалесцентное бактериовыделение сальмонелл формируется у значительного числа пациентов, получавших антибиотики в острую фазу инфекции, по сравнению с лицами, получавшими исключительно патогенетическую терапию [14, 15]. По нашим собственным данным, бактериовыделение сальмонелл в периоде реконвалесценции отмечено в среднем у 37% детей, лечившихся системными антимикробными средствами. Влияние антимикробной терапии на иммунный ответ было показано авторами при шигеллезе, причем комбинированная антибактериальная терапия приводила к выраженной супрес-

¹ Контактная информация: mkbechtereva@mail.ru

сии как гуморального иммунного ответа, так и показателей фагоцитоза [16].

Самым серьезным недостатком широкого использования антибактериальных препаратов при лечении инфекционных диарей является быстрое развитие у представителей семейства *Enterobacteriaceae* резистентности к антимикробным препаратам [17]. Так, отечественными авторами зафиксирован неуклонный рост числа штаммов *Salmonella enteritidis*, устойчивых к большинству стартовых антимикробных препаратов. Например, к налидиксовой кислоте в настоящее время резистентно до 60% циркулирующих штаммов сальмонелл [14]. Все чаще выявляются штаммы кампилобактерий, обладающие широкой антибиотикорезистентностью, в том числе к макролидам и фторхинолонам [14, 18]. Параллельно с ростом антибиотикорезистентности отмечено снижение клинической эффективности стартовой антибактериальной терапии при назначении налидиксовой кислоты, она уменьшилась к 2009 г. по сравнению с 2000–2005 гг. с 61% до 48,3%, а при использовании амикацина — с 53,9% до 31,7% [14, 15].

Кроме того, применение противомикробных препаратов нередко обуславливает развитие аллергических реакций, вплоть до анафилактического шока, а также назначение антибиотиков может привести к развитию не только идиопатической антибиотикоассоциированной диареи, но и тяжелых антибиотикоассоциированных колитов, обусловленных токсинообразующими штаммами *Clostridium difficile* [6, 10].

Проведенные в России немногочисленные фармакоэпидемиологические исследования показали, что у детей, болеющих ОКИ, в большинстве случаев в стационаре используется антибактериальная терапия (72–100% госпитализированных), причем минимум у трети больных отсутствуют какие-либо показания к ее назначению, при этом во многих стационарах используются малоэффективные или токсичные препараты (хлорамфеникол, естественные пенициллины, рифампицин) [4, 19, 20].

В практическом здравоохранении отмечаются не только ошибки в выборе антимикробного препарата для лечения инфекционных диарей, но и часто встречаются как недостаточные, так и избыточные дозы назначаемых препаратов, неадекватный способ введения, неправильный выбор интервалов между введениями, необоснованное сочетание двух и более антибактериальных средств [13]. Если доза антибиотика недостаточна и не обеспечивает в крови и тканях концентрации, превышающие минимально подавляющие концентрации основных возбудителей инфекции, то это не только становится одной из причин неэффективности лечения, но и создает предпосылки для формирования антибиотикорезистентности микроорганизмов. В современной ситуации, при наличии высокоэффективных антимикробных препаратов широкого спектра действия для лечения ОКИ, показания к комбинированной антибактериальной терапии практически отсутствуют и приоритет в лечении остается за монотерапией [6, 18, 21].

Кроме этого, до настоящего времени при инфекционных диареях проводится необоснованно длительная антибактериальная терапия со сменой 3–4 лекарственных средств, реже имеет место неоправданно короткая антимикробная терапия [4].

В силу вышесказанного в настоящее время показания к использованию антибиотиков в лечении ОКИ являют-

ся строго ограниченными и определяются типом диареи и этиологией заболевания, формой тяжести инфекционного заболевания, возрастом и состоянием преморбидного фона пациента [6, 9, 21].

Антимикробный препарат, предназначенный для лечения инфекционных диарей у детей, должен отвечать следующим критериям: иметь высокую активность в отношении основных циркулирующих возбудителей бактериальных ОКИ; обладать бактерицидным действием; иметь высокую биодоступность действующего вещества и создавать высокую концентрацию в ЖКТ. Необходимо, чтобы уровень штаммов, имеющих резистентность к препарату, был низким. Немаловажную роль в педиатрии играют профиль безопасности (количество и характер токсических эффектов), фармакоэкономические характеристики (соотношение эффективности, безопасности и стоимости) препарата, удобная для детей форма выпуска (суспензия) и режим дозирования лекарственного средства [1, 5–7].

Ю. Б. Белоусовым и С. М. Шатуновым (2001) было предложено разделить антимикробные препараты для лечения кишечных инфекций на две группы. Первая — препараты, которые после перорального приема не абсорбируются (т. е. имеют низкую биодоступность) и обеспечивают антимикробный эффект только в кишечнике, не оказывая системного действия (так называемые кишечные антисептики — нитрофураны, нефторированные хинолоны и хинолины, некоторые сульфаниламиды и др.); вторая — антибиотики, хорошо всасывающиеся в тонкой кишке, которые оказывают системное действие, но одновременно обеспечивают низкие терапевтические концентрации в стенке кишечника (фторхинолоны, хлорамфеникол, тетрациклины, макролиды, нитроимидазолы и др.) [22].

Высокие концентрации препаратов первой группы в пищеварительном тракте являются важной характеристикой для лечения инфекционных диарей, но в случае генерализации инфекции эти антимикробные средства оказываются неэффективными, так как не обеспечивают терапевтических концентраций в крови и паренхиматозных органах [22–24]. В последние годы при лечении бактериальных ОКИ широко применяются невсасывающиеся антимикробные препараты. Их преимуществами по сравнению с системными антибиотиками являются: возможность непосредственного воздействия на бактериальный агент при низком риске развития резистентности штаммов; практически полное отсутствие негативного влияния на нормальную микрофлору; незначительная частота развития системных побочных реакций; отсутствие лекарственного взаимодействия, так как они не оказывают влияния на ферменты системы цитохрома P450 [25–28].

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, антимикробная терапия при инфекционных диареях показана только при следующих нозологических формах: холере, брюшном тифе, шигеллезе и амебиазе [1].

По мнению ведущих отечественных инфекционистов, показаниями к назначению антимикробной терапии у детей с острыми кишечными инфекциями являются развитие (угроза развития) генерализованных форм (тифоподобных, септических) заболеваний; тяжелые формы инвазивных диарей, а также среднетяжелые формы инвазивных ОКИ у детей групп риска. К пациентам групп риска относятся дети с тяжелыми хроническими заболеваниями (первичные иммунодефициты, злокачественные новообразо-

вания, воспалительные заболевания кишечника, корригированные оперативным путем врожденные пороки сердца, ювенильные артриты и т. д.) и дети раннего возраста (первые 6–12 месяцев жизни) [6, 7, 21]. Кроме вышеперечисленных лиц, антибактериальная терапия является обязательной для пациентов с иерсиниозами.

Принципы рациональной антибактериальной терапии ОКИ у детей предусматривают своевременное назначение препарата (период разгара болезни); разделение используемых антимикробных препаратов на стартовые, альтернативные и препараты резерва; учет антибиотикочувствительности выделенных штаммов; использование оптимального способа, дозы, кратности введения и курса терапии, а также учет индивидуальных особенностей пациента (возраста, преморбидного фона и т. д.).

Большинство зарубежных источников препаратами выбора для терапии инфекционных диарей у детей, протекающих с клиникой гемоколита, считают цефтриаксон и азитромицин, а у взрослых пациентов — фторхинолоны и азитромицин [1, 18]. Длительность назначения антимикробных препаратов не превышает 5 суток, а во многих случаях ограничивается 24–48 часами. Для терапии шигеллезов сохраняют актуальность ампициллин, налидиксовая кислота, триметоприм/сульфаметоксазол, нитрофураны [18, 29].

Стартовые препараты антибактериальной терапии ОКИ целесообразно использовать в ранние сроки заболевания при среднетяжелых формах инвазивных диарей и отсутствии индивидуальной непереносимости препаратов. Преимущество отдается препаратам с широким спектром действия, которые обладают бактерицидным или бактериостатическим действием, плохо всасываются из кишечника и не оказывают подавляющего влияния на аутохтонную микрофлору. К таким препаратам относятся производные оксихинолина, нитрофураны, аминогликозиды I–II поколения. Так как выбор антибактериального препарата в острый период инфекционной диареи осуществляется эмпирически, то при необходимости следует корригировать терапию в соответствии с антибиотикочувствительностью выделенного возбудителя [13, 22].

Эффективность антибактериальной терапии, основными критериями которой являются нормализация температуры тела, купирование или уменьшение выраженности интоксикации и диарейного синдрома, оценивается в течение 48–72 часов после начала лечения. При отсутствии положительной клинической динамики или прогрессировании симптомов заболевания, а также на поздних сроках заболевания как альтернатива стартовым антибиотикам могут использоваться иные антибиотики: защищенные аминопенициллины, нефторированные хинолоны (налидиксовая кислота), хлорамфеникол, макролиды II поколения, цефалоспорины II–III поколения, аминогликозиды II–III поколения (амикацин, нетилмицин), нитроимидазолы. При тяжелых формах ОКИ целесообразно начинать терапию с парентерального введения антимикробных препаратов, а по достижении клинического эффекта возможен переход на пероральный прием антибиотика до завершения полного курса терапии.

Антибиотики резерва используются исключительно в условиях стационара, обладают широким спектром действия и высокоэффективны в отношении практически всех возбудителей ОКИ, в том числе и устойчивых к антибактериальным препаратам стартовой и альтернативной терапии. Показаниями к назначению таких препаратов являются гене-

Стопдиар

нифуроксазид



- действует на причину диарей
- не влияет на нормальную микрофлору кишечника
- не вызывает общетоксических эффектов



СОДЕРЖИТ СИМЕТИКОН
Разрешен детям
с 2-х месяцев



ГЕДЕОН РИХТЕР
www.g-richter.ru

Реклама

реализованные и септические формы ОКИ, тяжелое течение ОКИ у детей с неблагоприятным преморбидным фоном, подозрение на нозокомиальную природу заболевания, а также неэффективность вышеуказанных групп антибиотиков. К препаратам резерва относятся цефалоспорины III–IV поколения, карбапенемы, аминогликозиды II–III поколения, фторхинолоны (у детей можно использовать только по жизненным показаниям) [8, 21, 22].

При выборе этиотропной терапии необходимо учитывать не только предполагаемого возбудителя ОКИ, но и быстро формирующуюся резистентность циркулирующих энтеробактерий к традиционно применяемым антибактериальным средствам. В этой связи рекомендации по выбору оптимального антибактериального средства должны обязательно основываться на региональных данных по структуре антибиотикорезистентности.

В детской практике имеются сложности в антимикробной терапии инфекционных диарей, особенно это касается пероральных форм лекарственных средств и связано в первую очередь с возрастными ограничениями по применению препаратов в педиатрии. Так, налидиксовая кислота разрешена к применению с 2-летнего возраста (а по некоторым источникам с 18 лет); рифаксимин с 12-летнего возраста, а Интетрикс в настоящее время вообще не разрешен в педиатрии.

Следовательно, основным стартовым препаратом в детской инфектологии в последние годы является нифуроксазид. Нифуроксазид относится к нитрофурановым препаратам, антибактериальная активность которых обусловлена продукцией нитроанионов. Нитрофурановые препараты являются акцепторами ионов водорода при переносе электронов с флавиновых ферментов на цитохром, тем самым нитрофураны блокируют энергообразование в бактериальной клетке. Кроме этого, нифуроксазид блокирует активность альдозаз, дегидрогеназ, транскетолаз и синтез макробелковых комплексов. В результате этих взаимодействий нитрофуранов с бактериальными агентами нарушаются процессы роста и деления бактериальных клеток. Доказано, что нифуроксазид в среднетерапевтических дозах оказывает бактериостатический, а в высоких дозах — бактерицидный эффект [23, 24, 30].

К действию нифуроксазида чувствительны грамотрицательные представители различных семейств *Enterobacteriaceae*, *Vibrionaceae*, *Campylobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Aerobacter faecalis*, *Aerobacter aerogenes*, *Vibrio cholerae*, *Campylobacter* spp., *Haemophilus* spp.); грамположительные кокки (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Corynebacterium* spp.); патогенные и условно-патогенные грибы (*Candida albicans*, *Microsporium* spp., *Trichophyton* spp.); некоторые простейшие (*Trichomonas vaginalis*, *Lambia intestinalis*, *Entamoeba histolytica*).

Нифуроксазид относится к местным антисептикам и практически не всасывается в кровь из ЖКТ, не влияет на эндогенную микрофлору, практически не приводит к формированию антибиотикорезистентных штаммов [30, 31].

В России и за рубежом имеется обширный положительный опыт использования нифуроксазида при шигеллезе, сальмонеллезе, ОКИ, вызванных условно-патогенными возбудителями [15, 31, 32]. В 2013 году в РФ зарегистрирован нифуроксазид под торговым названием Стопдиар, причем у данного препарата есть две лекарственные формы — таблетки, 100 мг, покрытые пленочной оболочкой, раз-

решены с 6-летнего возраста и форма суспензии для пациентов с 2-месячного возраста. Данная лекарственная форма является комплексной, так как в ее составе кроме нифуроксазида (5 мл = 220 мг) содержится симетикон. Симетикон — это поверхностно-активное пеногасящее средство, уменьшающее газообразование в кишечнике. Содержание симетикона в суспензии Стопдиара особенно актуально для детей раннего возраста, которые страдают от повышенного газообразования на фоне инфекционных диарей.

Таким образом, рост и изменение лекарственной чувствительности штаммов возбудителей инвазивных диарей требует строгих подходов к назначению антимикробных препаратов при ОКИ у детей, целесообразно использовать режим ступенчатой терапии, что определяется высокой клинической эффективностью и уменьшением психотравмирующего влияния на маленького пациента. Учитывая широкий спектр антибактериального действия, практически полное отсутствие влияния на нормальную микрофлору, высокий профиль безопасности и наличие суспензионной лекарственной формы, кишечный антисептик нифуроксазид можно считать стартовым препаратом при лечении инфекционных диарей у детей. ■

Литература

- Guarino A., Albano F., Ashkenazi S., Gendrel D., Hoekstra J. H., Shamir R., Szajewska H. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008. Vol. 46, Suppl. 2, 81–122.
- Casburn-Jones A. C., Farthing M. J. G. Management of infectious diarrhoea // *Gut.* 2004; 53 (2): 296–305.
- Hatchette T. F., Farina D. Infectious diarrhea: when to test and when to treat // *CMAJ.* 2011; 183: 339–344.
- Грекова А. И., Жаркова Л. П. Выбор антибактериальной терапии острых кишечных инфекций у детей (результаты многоцентрового аналитического исследования) // *Педиатрическая фармакология.* 2007. Т. 4, № 3. С. 16–19.
- Горелов А. В., Милутина Л. Н., Усенко Д. В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых кишечных инфекций у детей. Пособие для врачей. М., 2006. 109 с.
- Генне Н. А., Горелов А. В., Дронов И. А. Проблемы антибактериальной терапии при кишечных инфекциях у детей // *Медицинский совет.* 2011. № 5. С. 22–26.
- Мазанкова Л. Н., Ильина Н. О. Современные аспекты диагностики и лечения острых кишечных инфекций у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2007. № 2. С. 4–10.
- Лобзин Ю. В., Захаренко С. М. Этиотропная терапия кишечных инфекций // *Инфекционные болезни.* 2009. Т. 7. № 3. С. 62–67.
- Лобзин Ю. В. Диареи, современные подходы к лечению (иностраный обзор) // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2001. № 3. С. 76–84.
- American Academy of Pediatrics. In: Pickering L. K. ed. Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26 th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics.
- Bielaszewska M., Idelevich E. A., Zhang W., Bauwens A., Schaumburg F. et al. Effects of antibiotics on Shiga toxin 2 production and bacteriophage induction by epidemic *Escherichia coli* O104: H4 strain // *Antimicrob Agents Chemother.* 2012. Vol. 56 (6). P. 3277–3282.
- Тец В. В. Микроорганизмы и антибиотики. Сепсис. СПб: Эскулап, 2003. 153 с.

13. Захаренко С. М. Терапия кишечных инфекций в России: Рациональная или эмпирическая? // Журнал инфектологии. 2011. Т. 3. № 2. С. 81–96.
14. Милутина Л. Н., Гурьева О. В., Голубев А. О., Рожнова С. Ш., Улуканова Л. У. Актуальные проблемы и тенденции эволюции современных сальмонеллезов у детей // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2011. № 1, с. 43–48.
15. Плоскирева А. А., Горелов А. В., Усенко Д. В., Бондарева А. В., Тхакушинова Н. Х., Улуканова Л. У. Эффективность этиотропной терапии бактериальных острых кишечных инфекций у детей на современном этапе // Инфекционные болезни. 2011. Т. 9. № 4. С. 79–83.
16. Тихомирова О. В., Бехтерева М. К., Хусейн Дж., Кветная А. С. и др. Особенности течения дизентерии Флекснера и рациональная этиотропная терапия у детей на современном этапе // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. 2002. № 6. с. 46–52.
17. Избранные вопросы терапии инфекционных больных / Под ред. Лобзина Ю. В. СПб: Фолиант. 2005. 987 с.
18. Тазалова Е. В. Чувствительность кампилобактерий к антибиотикам и некоторые механизмы формирования антибиотикорезистентности // Дальневосточный медицинский журнал. 2012. № 3. С. 120–123.
19. Diniz-Santos Daniel R., Silva Luciana R., Silva Nanci. Antibiotics for the Empirical Treatment of Acute Infectious Diarrhea in Children // The Brazilian Journal of Infectious Diseases. 2006; 10 (3): 217–227.
20. Горбачева Е. В. Фармакоэпидемиологический анализ использования антимикробных препаратов у детей при острых кишечных инфекциях в Дальневосточном регионе // Вестник ВолгГМУ. 2011. Вып. 3 (39). С. 109–112.
21. Острые кишечные инфекции у детей. Учебно-методическое пособие / Под ред. Учайкина В. Ф. М.: ГОУ ВПО РГМУ. 2005. 116 с.
22. Белоусов Ю. Б., Шатунов С. М. Антибактериальная химиотерапия. М.: Ремедиум, 2001. 473 с.
23. Bouree P., Chaput J. C., Krainik F., Michel H., Trepo C. Double-blind controlled study of the efficacy of nifuroxazide versus placebo in the treatment of acute diarrhea in adults // Gastroenterol Clin Biol. 1989, May; 13 (5): 469–472.
24. Buisson Y., Larribaud J. Effects of nifuroxazide on fecal flora in healthy subjects // Therapie. 1989, Mar-Apr; 44 (2): 123–126.
25. DuPont H. L. Community-acquired diarrheal disease in western countries: applications of nonabsorbable oral antibiotic therapy // Adv Stud Med. 2003; 3 (suppl A): S945–S950.
26. DuPont H. L. Travellers' diarrhoea: Contemporary approaches to therapy and prevention // Drugs. 2006; 66: 303–314.
27. Taylor D., Bourgeois A. L., Ericsson Ch. D. A randomized, double-blind, multicenter study of rifaximin compared with placebo and with ciprofloxacin in the treatment of travelers' diarrhea // Am. J. Trop. Med. Hyg. 2006. Vol. 74. P. 1060–1066.
28. Scarpignato C., Pelosini I. Rifaximin, a poorly absorbed antibiotic: pharmacology and clinical potential // Chemotherapy. 2005. Vol. 51 (suppl. 1). P. 36–66.
29. DuPont A. W., DuPont H. L. Travelers' diarrhea: Modern concepts and new developments // Curr Treat Options Gastroenterol 2005; 9: 13–21.
30. Tavares L. C., Chiste J. J., Santos M. G., Penna T. C. Synthesis and biological activity of nifuroxazide and analogs // II. Boll Chim Farm. 1999, Sep; 138 (8): 432–436.
31. Горелов А. В., Усенко Д. В., Каджиева Э. П., Ардатская М. Д. Оценка клинической эффективности энтерофурила в комплексной терапии острых кишечных инфекций у детей и его влияния на микробиоценоз кишечника // Инфекционные болезни. 2006. Т. 4. С. 79–83.
32. Каджиева Э. Н., Усенко Д. В., Горелов А. В., Ардатская М. Д. Современные нитрофураны в лечении кишечных инфекций у детей // Фарматека. 2007. № 13. С. 79–82.



XII РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС 2013

“Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии”

на правах рекламы



Москва, 22-24 октября

www.congress2013.pedklin.ru

Использование пеногасителей в педиатрической практике

П. Л. Щербаков*, ¹, доктор медицинских наук, профессор

Н. Д. Чернова**

Б. А. Медведев**

* ГБУЗ ЦНИИГ ДЗМ,

** ФГБУ «Поликлиника детская» УД Президента РФ, Москва

Ключевые слова: метеоризм, вздутие живота, синдром избыточного бактериального роста, гнилостные процессы, пеногасители, инструментальные исследования, эзофагогастродуоденоскопия.

Проблемы газообразования (метеоризма) и газоотделения (флатуленции) у детей и взрослых является, пожалуй, одной из наиболее актуальных в последнее время.

В среднем здоровый человек выделяет 0,5–1,5 л газов за 13–15 пассажей в сутки. Газы в просвете кишки образуются в результате бродильных процессов, под воздействием ферментов поджелудочной железы и кишечника, при активном участии в этих процессах микрофлоры. В условиях преобладания симбиотных микроорганизмов в кишечнике происходят медленные бродильные процессы, при которых большая часть газов успевает всосаться через стенку кишки и впоследствии выводится из организма легкими. При избыточном росте условно-патогенной аэробной флоры в кишечнике начинают протекать гнилостные реакции, вызывающие усиление газообразования. Метеоризм (вздутие живота в результате скопления газов в кишечнике) является одним из проявлений так называемых «нижних» диспепсий. Стоит напомнить, что причиной избыточного газообразования в кишечнике являются различные эндо- и экзогенные факторы. К первым из них относится нарушение работы собственно самого желудочно-кишечного тракта, механизмов жел-

чеотделения и ферментообразования. Ослабление моторики кишечника из-за малоактивного образа жизни, избыточного веса и, соответственно, повышенного давления на кишечник, возможного спаечного процесса после перенесенных в анамнезе полостных операций может приводить к замедлению пассажа химуса по кишечнику, вызывая активизацию гнилостных процессов, что и приводит к избыточному газообразованию. Нарушение процессов желчеобразования и (или) желчеотделения вызывает, в свою очередь, уменьшение эмульсации жиров пищевых масс, непереваренные жиры попадают в просвет кишки, где становятся хорошей питательной средой для многих симбиотных или условно-патогенных микроорганизмов. При развитии синдрома избыточного бактериального роста активно протекают процессы брожения с образованием большого количества газов. Практически то же самое происходит и при ферментной недостаточности поджелудочной железы или кишечника — непереваренные остатки пищи также являются благоприятным фактором для избыточного роста микроорганизмов.

Экзогенными причинами повышенного газообразования в кишечнике могут явиться продукты, употребляемые в пищу, которые сами находятся в состоянии брожения (квас, пиво) или стимулируют эти процессы в кишке — черный хлеб, бобовые, растительные волокна, некоторые сорта мяса. Торопливая еда или раз-

говоры во время еды, вредные привычки, такие как курение и жевание резинки, также могут являться причиной развития метеоризма. У младенцев грудного возраста неправильная техника кормления грудью или неправильно подобранный диаметр отверстия в соске может приводить к активному заглатыванию воздуха ребенком во время кормления. Кроме того, причиной проглатывания избыточного воздуха при кормлении могут стать врожденные аномалии и пороки развития (расщепленное твердое небо, незарашение верхней губы) или простудные заболевания, воспалительные или аллергические риниты. При всех этих состояниях происходит заглатывание воздуха. Проглоченный воздух может стать самостоятельной причиной метеоризма, но, кроме того, он вызывает гибель анаэробных микроорганизмов, что приводит к развитию дисбиоза и усилению явлений флатуленции.

Бороться с метеоризмом можно различными способами, в первую очередь воздействуя на вызывающие его факторы — восстановить моторику кишечника, компенсировать ферментопатию и/или провести лечение при нарушении желчеобразования и желчевыделения. Необходимо откорректировать диету, изъев из нее продукты, стимулирующие повышенное газообразование, восстановить симбиотную микрофлору с использованием кишечных антисептиков и пробиотиков.

¹ Контактная информация:
pol_ochka@rambler.ru



Наконец, чтобы помочь больному (удалить излишний газ из просвета кишки) используются специальные группы препаратов — прокинетики, способствующие усилению перистальтики и, соответственно, скорейшему выведению содержимого (в том числе и газов) из кишечника, адсорбенты, которые активно захватывают (адсорбируют) на себя большое количество шлаков, газов и выводят их из организма.

При чем же здесь пеногасители и как эти препараты способствуют лечению метеоризма?

Все дело в том, что большая часть газовой смеси, находящаяся в просвете кишечника, представлена в виде мелкопузырьковой пены, плотным слоем покрывая слизистую оболочку кишечника на большом протяжении. При прохождении перистальтической волны, других сокращениях кишки или активных движениях человека слизь, покрывающая слизистую оболочку, еще больше газифицируется, пена взбивается еще сильнее, нередко заполняя весь просвет кишки. Так как слизь слизистой оболочки кишечника достаточно вязкая, то однажды образовавшаяся мелкопузырчатая пена длительное время не исчезает, не осаждается, все более увеличивающийся объем пенистой массы может «перераздувать» кишку, натягивая брыжейку, с возникновением при этом болевого синдрома. При этом у детей, у которых ферментная система поджелудочной железы отличается от взрослых, процессы пенообразования происходят быстрее и интенсивнее. Скапливающаяся в просвете кишки пена способна не только вызывать дискомфорт и болевые ощущения. Покрывая слизистую оболочку

кишки плотным слоем, она тем самым препятствует пристеночному пищеварению и нормальному процессу всасывания питательных веществ через стенку кишки.

Для уменьшения объема газов в просвете кишки, снижения процессов пенообразования и используют пеногасители. К препаратам этой группы относится Эспумизан®. Действие препарата Эспумизан® основано на высвобождении газов из слизистых пузырьков. Препарат, попадая в просвет кишки, в течение очень короткого времени перераспределяется по поверхности практически всего кишечника, покрывая каждый пузырек пены. Эспумизан® изменяет поверхностное натяжение слизи, образующей эти пузырьки, в результате чего газ, находящийся в пузырьке, высвобождается. Осаждение пены уменьшает общий объем газов в просвете кишки, восстанавливает естественную абсорбцию газов через кишечную стенку, ускоряет интестинальный транзит и увеличивает кумулятивную экскрецию газов. Основным действующим компонентом препарата Эспумизан® является симетикон. Симетикон не растворяется ни в воде, ни в этиловом спирте, не изменяет своей структуры и свойств под действием окислителей и высоких температур, резистентен к любым микроорганизмам. Симетикон выводится из организма без изменений, не всасываясь через кишечную стенку, не влияя на работу печени и почек, не нарушая микробиоценоз кишечника. Он никак не влияет на обмен белков, жиров или углеводов, не нарушает всасывание витаминов, минералов и микроэлементов. Его можно применять длительное время без каких-либо побочных реакций. Благодаря уникальной структуре симетикона, являющегося основой препарата Эспумизан®, эффект при его использовании наступает очень быстро — в течение нескольких минут, избыточно образовавшиеся газы всасываются через стенку кишки или выходят из организма естественным путем, принося облегчение больным.

Однако избыточное количество пены в просвете желудочно-кишечного тракта способно принести неприятности не только больным, страдающим от чрезмерного газообразования. При проведении различных диагностических исследований или лечеб-

ных инструментальных манипуляций избыточное количество пены способно вызывать значительные затруднения при проведении визуальной (эндоскопической) или инструментальной (ультразвуковой, рентгенологической) диагностики, не говоря уже о проведении каких-либо лечебных манипуляций (рис. 1).

Кроме того, во время проведения эндоскопического исследования через эндоскоп активно подается воздух или специальная инертная газовая смесь, углекислый газ, для обеспечения адекватного осмотра слизистой оболочки различных отделов желудочно-кишечного тракта. Смешиваясь с находящейся в просвете полого органа слизью, желчью или кровью, эта газовая смесь способна очень быстро образовывать обильную пену, перекрывающую все поле зрения.

Кроме того, нельзя не считаться с тем, что эндоскопические исследования, с какой бы целью они не выполнялись, часто являются психологической травмой для обследуемого. По этой причине удлинение продолжительности осмотра (часто необоснованное, связанное с невозможностью полноценного осмотра из-за наличия пены) может послужить дополнительным травмирующим фактором.

И еще один факт, который нельзя не учитывать: удлинение времени осмотра приводит к повышенному износу дорогостоящего эндоскопического оборудования и преждевременному выходу его из строя.

Для удаления пенистого содержимого во время проведения эндоскопического исследования используют различные пеногасители, уменьшающие поверхностное натяжение пузырьков газа, в том числе раствор этанола. Однако, несмотря на хороший положительный эффект, у метода есть существенный недостаток — эндоскописту не всегда удается быстро и полностью эвакуировать излишнее количество этанола из просвета полого органа, и он может всосаться в организм, таким образом, этот способ неприемлем при проведении эндоскопии у детей.

В этом случае используется орошение слизистой оболочки непосредственно во время эндоскопического исследования через инструментальный канал или с помощью специального спрей-катетера раствором препарата Эспумизан®. При эндо-

Оценка качества подготовки слизистой оболочки при проведении ЭГДС у детей разного возраста

Показатель	Кол-во пациентов в группах, чел.			
	Эспумизан® L	Эспумизан® 40	Без подготовки	Всего
Отсутствие пены	33 (97,05%)	101 (98,05%)	6 (8,7%)	140
Наличие пены	1 (2,95%)	2 (0,95%)	26 (81,3%)	29
Всего	34	103	32	169



Рис. 2. Отсутствие пены после применения препарата Эспумизан®

скопических исследованиях обычно используется эмульсия Эспумизан® 40 и Эспумизан® L с разведением 1:2 или 1:5.

Для оценки эффективности использования пеногасителей при проведении эндоскопического исследования у детей различного возраста мы использовали алгоритм подготовки слизистой оболочки [3].

Мы обследовали 169 детей в возрасте от 2 до 15 лет, которым проводилась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС). Мальчиков и девочек было относительно одинаковое количество (80 и 89 соответственно). Распределение по возрастным группам определилось следующим образом — дети от 2 до 5 лет — 23 человека, от 6 до 10 лет — 68 человек и в возрасте 11–15 лет было 78 детей. Показаниями для проведения ЭГДС были различные жалобы на боли в животе, диспепсические явления или проведение контрольного исследования у детей с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

Все дети до исследования получали Эспумизан®. Дети до 5-летнего возраста включительно — Эспумизан® L по 1 мл 3 раза в день за день до исследования и за 20 мин до исследования — 1 мл. Дети остальных возрастных групп принимали эмульсию Эспумизан® 40 по 5 мл 3 раза в день накануне исследования и 5 мл за 20 мин до исследования.

Контрольную группу составили 32 ребенка в возрасте от 3 до 16 лет, которые не принимали Эспумизан® при подготовке к эндоскопии.

Всем детям, во время проведения эндоскопии, при наличии в просвете желудочно-кишечного тракта пенистого содержимого проводили орошение слизистой оболочки эмульсией Эспумизан® 40 в разведении 1:5 в объеме 10–30 мл, в зависимости от степени пенообразования, через спрей-катетер.

В результате проведенных исследований было показано, что у детей, принимающих Эспумизан® L или Эспумизан® 40 при подготовке к исследованию, качество осмотра было очень хорошее (рис. 2). Только у одного ребенка в возрасте 4 лет и двух детей в возрасте 9 и 13 лет понадобилось орошение препаратом во время исследования.

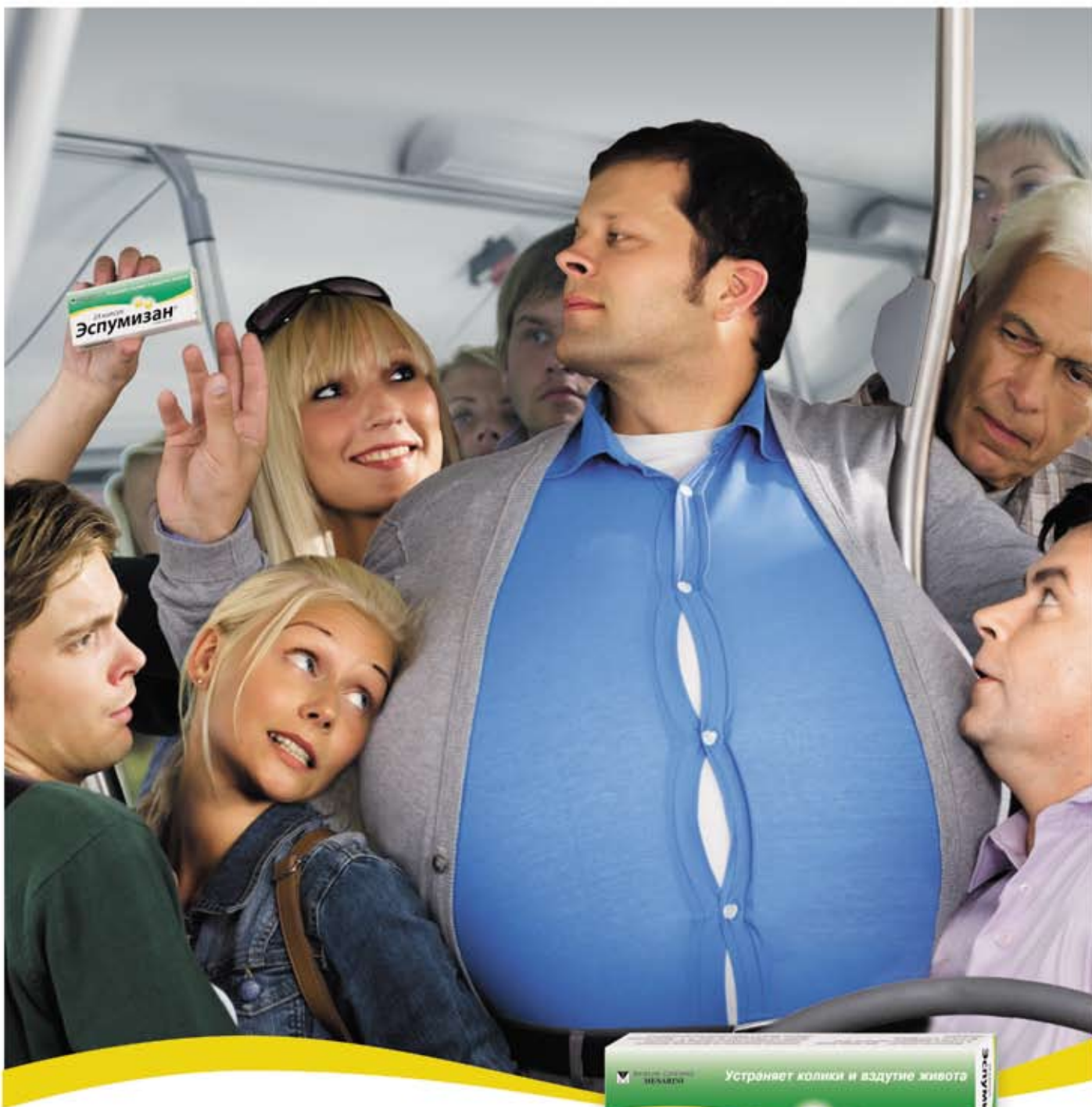
В группе сравнения у 26 (81,3%) из 32 детей в просвете желудка и/или двенадцатиперстной кишки имелось пенное содержимое различной степени выраженности, которое пришлось убирать орошением слизистой оболочки эмульсией препарата Эспумизан®. После орошения эмульсией Эспумизан® пенное содержимое исчезало практически одномоментно, при соприкосновении с орошающей жидкостью (табл.).

Таким образом, пеногасители являются высокоэффективным лекарственным средством для лечения заболеваний, сопровождающихся повышенным газообразованием в кишечнике. Они с успехом могут применяться у детей даже грудного возраста, беременных женщин и кормящих матерей. Широкое клиническое применение диагностического алгоритма, основанного на методике подготовки к эндоскопическому исследованию с помощью препарата Эспумизан® 40 и Эспумизан® L, повышает методичность проведения эндоскопического исследования желудочно-кишечного тракта, позволяет существенно улуч-

шить визуализацию слизистой оболочки различных отделов органов пищеварения и изменений слизистой оболочки. ■

Литература

1. Болезни органов пищеварения: Рук-во для врачей (под ред. А. В. Мазурина). М., 1984; 655.
2. Фроликс А. В. Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта. Л.: Медицина, 1991. 224 с
3. Шербаков П. Л., Кашин С. В. Возможности эндоскопии в диагностике предоперационной патологии и раннего рака желудка, ассоциированных с инфекцией *H. pylori* // Педиатрия. 2002, № 2. Приложение. С. 51–53.
4. Самедов Б. Х. Рекомендации по применению Эспумизана при эндоскопических исследованиях желудочно-кишечного тракта и трансендоскопических манипуляциях. Военно-медицинская академия, кафедра гастроэнтерологии. Учебное пособие для слушателей I и VI факультетов академии, врачей-эндоскопистов. СПб, 2002.
5. Chevalier T., Rene E., Bonfils S. Somatostatine et secretion acide gastrique // Gastroenterol. Clin. Biol. 1986, v. 10, № 1. P. 34–40.
6. Franchini F. Brizzi. Il pediatra ed il bambino con malattia psicosomatica: alcune riflessioni // Pediatr. Med. Chir. 1994. Vol. 16. № 2. P. 155–157.
7. Rasquin-Weber A., Hyman P. E., Cucchiara S., Fleisher D. R., Hyams J. S., Milla P. J. Staiano Childhood functional gastrointestinal disorders // Gut. 1999. Vol. 45. Suppl. 2: P. 1160–1168.
8. Scott R. B. Recurrent abdominal pain during childhood // Can. Fam. Physician. 1994. Vol. 40. P. 539–547.
9. Staiano A., Del Giudice E. Colonic transit and anorectal manometry in children with severe brain damage // Pediatrics. 1994. Vol. 94. № 2, Pt 1. P. 169–73.
10. Van Outryve M., Milo R., Toussaint J., van Eeghem P. «Prokinetic» treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome: a placebo-controlled study of cisapride // J. Clin. Gastroenterol. 1991. Vol. 13. № 1. P. 49–57.



Реклама
esp_mod 04.09.13

Эспумизан®

- ОТ ИЗБЫТОЧНОГО СКОПЛЕНИЯ ГАЗОВ
- ОТ КОЛИК И ВЗДУТИЯ ЖИВОТА



**В животе шум и гам –
принимай Эспумизан®!**

Эффективность и безопасность препаратов трехвалентного железа в лечении железодефицитной анемии

В. М. Чернов*, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАЕН

И. С. Тарасова**, ¹, кандидат медицинских наук

* ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ,

** ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

Ключевые слова: анемия, дефицит железа, лечение, препараты трехвалентного железа на основе гидроксид полимальтозного комплекса, сульфат железа, эффективность, переносимость.

В настоящее время фармацевтическая промышленность выпускает довольно большое количество препаратов железа для лечения железодефицитной анемии (ЖДА) и продолжается разработка новых препаратов. Возникла необходимость классифицировать препараты железа (рис. 1) и описать их свойства для того, чтобы облегчить выбор. В зависимости от способа введения в организм препараты железа делятся на пероральные и парентеральные (внутривенные, внутримышечные). Пероральные препараты могут содержать различные соли железа (молекулы небольшого размера) или гидроксид железа с полимальтозным комплексом (молекулы большого размера, более 50 кД). Пероральные препараты железа могут быть простыми, т. е. содержащими только соединение железа, или комбини-

рованными с добавлением других веществ (аскорбиновой кислоты, фолиевой кислоты, витамина В₁₂, микроэлементов и других веществ). Комплексы железа для внутривенного введения могут содержать декстран (высокомолекулярный или низкомолекулярный), сахарозу или карбоксимальтозу.

Многие годы «золотым стандартом» среди пероральных препаратов железа являлся сульфат железа. Последний представляет собой солевой препарат железа, который недорог в производстве и, соответственно, имеет невысокую стоимость. Кроме того, оказалось, что сульфат железа обладает высокой всасываемостью в организме, которая выше, чем у глюконата, хлорида или fumarата железа. По этой причине в настоящее время выпускается большое количество препаратов железа, содержащих сульфат железа (Актиферрин, Гемофер пролонгатум, Сорбифер Дурулес, Тардиферон, Ферроплекс, Ферроградумет, Ферро-Фольгамма и др.) [1].

¹ Контактная информация: irtarsova@mail.ru

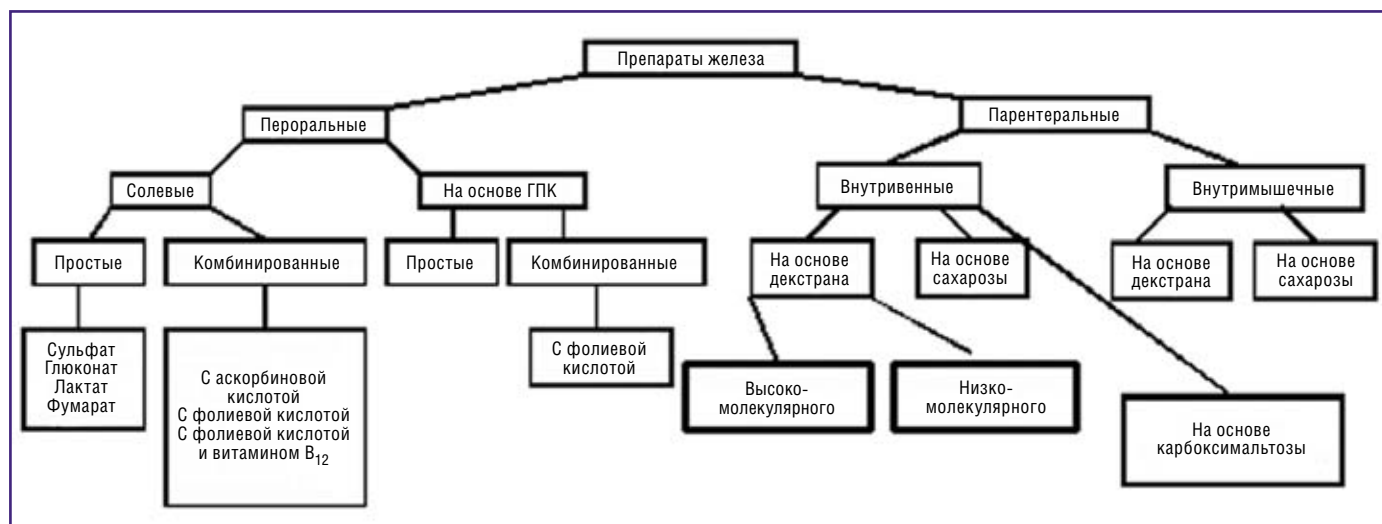


Рис. 1. Рабочая группировка препаратов железа для лечения ЖДА

Таблица Возрастные терапевтические дозы пероральных солевых препаратов железа при лечении ЖДА у детей [10]	
Возраст пациентов	Доза элементарного железа в сутки
Дети до 3 лет	3 мг/кг
Дети старше 3 лет	45–60 мг
Подростки	До 120 мг

При использовании солевых препаратов железа возможно локальное раздражение слизистой оболочки желудка в месте растворения препарата и слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, где преимущественно происходит всасывание препарата. Процесс всасывания является пассивным, быстрым и дозозависимым. В связи с низкой молекулярной массой солевые препараты железа могут всасываться в большом количестве, приводя к опасным для организма концентрациям, что может вызвать интоксикацию и отравление. Диссоциация солей двухвалентного железа происходит в желудочно-кишечном тракте и сопровождается выделением свободных ионов железа. Следующим процессом метаболизма солевых препаратов железа является окисление, которое осуществляется также в желудочно-кишечном тракте и заключается в переходе двухвалентного железа в трехвалентное. Последнее поступает в кровь и в плазме связывается с транспортным белком — трансферрином и в виде этого комплекса (металлопротеина) направляется в костный мозг и органы депо железа (печень, селезенка). Возврат железа из этих органов осуществляется через лимфатическую систему. Нарушение процесса окисления приводит к высвобождению электронов, образованию свободных радикалов, активации перекисного окисления липидов, повреждению клеток паренхиматозных органов.

В процессе лечения ЖДА солевыми препаратами железа могут возникнуть следующие проблемы:

- плохая переносимость из-за проявлений токсичности в основном для желудочно-кишечного тракта (боли в желудке, тошнота, рвота, запор, понос), что заставляет применять солевые препараты железа в режиме низких доз (3 мг/кг в сутки);
- возможное взаимодействие с другими препаратами, что требует изучения инструкций всех препаратов, применяемых у конкретного больного;
- взаимодействие с пищей, так как существуют продукты, снижающие (танин, кофеин, большие количества белка) и повышающие (аскорбиновая кислота, кислые соки) всасывание солевых препаратов железа;
- выраженный металлический привкус;
- окрашивание эмали зубов и десен, иногда стойкое;
- возможность передозировки и отравлений вследствие пассивного, неконтролируемого самим организмом всасывания вещества с низкой молекулярной массой. Отравления солевыми препаратами железа составляют всего 1,6% от всех случаев отравлений у детей, но в 41,2% случаев они заканчиваются летально [2];
- частый отказ пациентов от лечения, низкая выполнимость курса лечения (комплаенс): 30–35% и более детей и беременных женщин, которые начали лечение, вскоре его прекращают [3].

С целью преодоления указанных выше отрицательных свойств солевых препаратов железа и прежде всего улучше-

Мальтофер®

Железа (III) гидроксид полимальтозный комплекс

Вкусное и полезное железо

Можно применять во время беременности

Широкая линейка форм

Подходит для всей семьи, начиная с первых дней жизни (капли)

Лечение и профилактика железодефицитной анемии

Простота и удобство применения

Сироп
для приема внутрь
Рез. П № 011981/04 от 14.08.2008

Таблетки
жевательные
Рез. П № 011981/03 от 14.08.2008

Капли
для приема внутрь
Рез. П № 011981/01 от 14.08.2008

Раствор
для приема внутрь
Рез. П № 011981/05 от 14.08.2008

Takeda

Vifor International

Оригинальное из Швейцарии железо

Сокращенная информация по назначению:
Показания к применению: лечение латентного и клинически выраженного дефицита железа, профилактика дефицита железа во время беременности, лактации, в детородном периоде у женщин, у детей, в подростковом возрасте, у взрослых. Противопоказания: перегрузка железом, нарушение utilization железа, железодефицитные анемии. Побочные эффекты: очень редко могут отмечаться признаки раздражения желудочно-кишечного тракта, такие как ощущение переполнения, давления в эпигастральной области, тошнота, запор или диарея; возможно темное окрашивание стула, обусловленное выделением не всосавшегося железа. Способ применения и дозы: препарат предназначен для приема внутрь. Суточную дозу можно принимать всю сразу во время или тотчас после еды. С помощью мерного колпачка, прилагаемого к препарату Мальтофер® сироп, можно рассчитать точную дозу препарата. Капли для приема внутрь, сироп и раствор для приема внутрь можно смешивать с фруктовыми и овощными соками или с безалкогольными напитками. Таблетки жевательные можно разжевывать или глотать целиком. Суточная доза препарата зависит от степени дефицита железа. Особые указания: при назначении препаратов Мальтофер® больным сахарным диабетом следует учитывать, что он может увеличивать уровень глюкозы в крови. Дата выпуска рекламы: август 2013.

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения.
Полная информация в инструкции по применению.
ООО «Тakeda Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачева, 2, стр. 1.
Тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625, www.takeda.com.ru

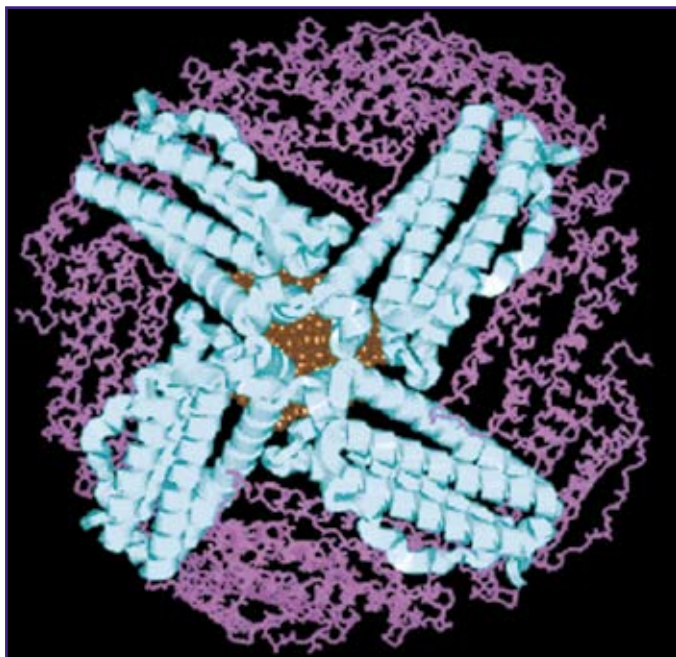


Рис. 2. Молекула ферритина. Центрально расположенное ядро трехвалентного гидроксифосфата железа окружено оболочкой из порфириновых колец и апоферритина [4]

ния переносимости был создан препарат железа на основе гидроксид полимальтозного комплекса (ГПК), который по своему строению молекулы напоминает молекулу ферритина [4] (рис. 2). Особенности препаратов железа на основе ГПК являются: наличие в центральной части комплекса ядра из 260 атомов гидроокиси трехвалентного железа, содержание железа в котором составляет 27%, ядро окружено полимальтозой, молекулярная масса комплекса составляет 50 кД [5].

Препараты железа на основе ГПК обладают следующими свойствами и преимуществами перед солевыми препаратами железа [5]:

- высокая эффективность;
- высокая безопасность, нет риска передозировки, интоксикации и отравлений;
- не темнеют десны и зубы;
- препараты имеют приятный вкус;
- отличная переносимость, которая определяет регулярность приема препарата;
- отсутствует взаимодействие с другими лекарственными средствами и продуктами питания;
- препараты обладают антиоксидантными свойствами;
- разработаны лекарственные формы для всех возрастных групп пациентов (капли, сироп, таблетки).

На сегодняшний день в арсенале врача имеются современные препараты трехвалентного железа на основе различных полисахаридных комплексов [1]: пероральные препараты железа на основе ГПК (Мальтофер, Мальтофер Фол, Феррум Лек); препараты железа на основе ГПК (Феррум Лек — раствор для внутримышечного введения); препараты железа на основе гидроксид сахарозного комплекса (Венофер — раствор для внутривенного введения); препараты железа на основе карбоксимальтозата (Феринжент) и другие.

Международной тенденцией является смена солевых препаратов железа на препараты железа на основе ГПК [6].

ЖДА — самое «благодарное» гематологическое заболевание и должна вылечиваться сразу и навсегда, что и наблюдается в большинстве случаев. Причинами неуспешного лечения ЖДА препаратами железа являются:

- неправильно поставленный диагноз и не железодефицитный характер анемии;
- не обнаруженный и не устраненный источник кровопотери при хронической постгеморрагической анемии, которая по патогенезу также является железодефицитной;
- низкая дозировка препаратов железа, примененная в лечении;
- невыполнение необходимой длительности курса лечения;
- у больного имеется нарушение всасывания препаратов железа;
- у больного имеется железорефрактерная ЖДА [7, 8], обусловленная мутациями в гене Tmprss6, в лечении которой пероральные препараты железа неэффективны.

Лечение латентного дефицита железа (ЛДЖ), который рассматривается как предстадия ЖДА и характеризуется снижением запасов железа в депо при нормальной концентрации гемоглобина, проводится пероральными препаратами железа в 50-процентной дозировке в течение 2 мес [9]. Основная задача лечения ЛДЖ — пополнить запасы железа в депо и не дать этому состоянию перейти в ЖДА.

Лечение ЖДА осуществляется в 100-процентной расчетной дозировке [9, 10] солевыми препаратами, как рекомендуют эксперты Всемирной Организации Здравоохранения (таблица) и национальные пособия для врачей. Препараты железа на основе ГПК назначают из расчета 5 мг/кг элементарного железа в сутки в 1–2 приема. Лечение должно быть длительным, 3–6 месяцев, так как излечением от ЖДА следует считать восполнение запасов железа в депо (может контролироваться по нормализации сывороточного ферритина) и преодоление тканевой сидеропении, но не нормализацию концентрации гемоглобина.

Особенностью лечения указанных двух форм дефицита железа (ЛДЖ и ЖДА) является длительное применение пероральных препаратов железа, при котором часто возникают указанные выше нежелательные явления [11].

Показано, что препараты железа на основе ГПК обладают сходной с сульфатом железа биодоступностью [12], обладают стабильной структурой молекулы, имеют контролируемую абсорбцию железа из комплекса [13]. Метаанализ сравнительных исследований [14] подтвердил одинаковую эффективность препаратов железа на основе ГПК и сульфата железа в лечении ЖДА.

В литературе имеется большое количество работ, в которых сравнивается эффективность и переносимость различных солевых препаратов железа и препаратов железа на основе ГПК. Однако лишь недавно были опубликованы результаты рандомизированных исследований, которые являются наиболее доказательными в медицине. Например, в работе В. Yasa и соавт. [15] проведено сравнение эффективности лечения ЖДА и переносимости препаратов железа. Больные были рандомизированы на 2 группы: 1-я группа (52 пациента) получала лечение препаратом железа на основе ГПК в дозе 5 мг/кг в сутки в 1 прием, 2-я группа (51 больной) — сульфат железа в дозе 5 мг/кг в сутки в 2 приема. Эффективность лечения оценивали по приросту концентрации гемоглобина в двух точках — к концу 1-го и к концу 4-го

месяцев лечения. Прирост концентрации гемоглобина у пациентов, которые получали препарат железа на основе ГПК, к концу 1-го и 4-го месяца в среднем составил 12 ± 9 и 23 ± 13 г/л соответственно (в обоих случаях $p = 0,001$ по сравнению с исходной концентрацией гемоглобина), а у пациентов, которые получали сульфат железа, — 18 ± 17 и 30 ± 23 г/л соответственно (в обоих случаях $p = 0,001$ по сравнению с исходной концентрацией гемоглобина). Статистически значимых различий между группами не получено. Переносимость препаратов оценивали с помощью регистрации нежелательных явлений (боли в животе, тошнота, запоры или сочетание этих симптомов). Нежелательные явления были зарегистрированы у 26,8% пациентов, которые получали препарат железа на основе ГПК, и у 50,8% пациентов, которые получали сульфат железа ($p = 0,012$).

Таким образом, препараты железа на основе ГПК сопоставимы по эффективности с солевыми препаратами железа, но при их использовании значительно реже возникают нежелательные явления, что обосновывает все возрастающий интерес врачей к препаратам этой группы. ■

Литература

1. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. Ежегодный сборник: <http://www.rlsnet.ru>.
2. Кольцов О. В. Особенности клинической картины, диагностики и лечения случайных отравлений ферросодержащими препаратами у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2002.
3. Macdougall I. C. Strategies for iron supplementation: oral versus intravenous // *Kidney Int Suppl.* 1999; 69: S61–66.
4. Андреев Г. И. Ферритин как маркер железодефицитной анемии и опухолевый маркер. Режим доступа: <http://www.alkorbio.ru/gormonalnayadiagnostika0/ferritinkakmarkerzhelezodefitsitnoyanemiiopuholeviymarker.html>.
5. Мальтофер. Монография по препарату. Третье переработанное издание. М.: Мера Про; 2001.
6. Information Management System — database management. Ex Man prices, www.imshealth.com.
7. Finberg K. E. Iron-refractory iron deficiency anemia // *Semin Hematol.* 2009; 46 (4): 378–386.
8. Tchou I., Diepold M., Pilotto P. A., Swinkels D., Neerman-Arbez M., Beris P. Haematologic data, iron parameters and molecular findings in two new cases of iron-refractory iron deficiency anaemia // *Eur J Haematol.* 2009; 83 (6): 595–602.
9. Диагностика и лечение железодефицитной анемии у детей: Пособие для врачей. Под ред. А. Г. Румянцев и Н. А. Коровиной. М., 2004, 45 с.
10. WHO, UNICEF, UNU. IDA: prevention, assessment and control: report of a joint WHO/UNICEF/UNU consultation. Geneva: WHO; 1998.
11. Cook J. D., Skikne B. S., Baynes R. D. Iron deficiency: the global perspective // *Adv Exp Med Biol.* 1994; 356: 219–228.
12. Jacobs P., Fransman D., Coghlan P. Comparative bioavailability of ferric polymaltose and ferrous sulphate in iron-deficient blood donors // *J Clin Apher.* 1993; 8 (2): 89–95.
13. Geisser P., Muller A. Pharmacokinetics of iron salts and ferric hydroxide-carbohydrate complexes // *Arzneimittelforschung.* 1987; 37 (1 A): 100–104.
14. Toblli J. E., Brignoli R. Iron (III)-hydroxide polymaltose complex in iron deficiency anemia: review and meta-analysis // *Arzneimittelforschung.* 2007; 57 (6 A): 431–438.
15. Yasa B., Agaoglu L., Unuvar E. Efficacy, tolerability, and acceptability of iron hydroxide polymaltose complex versus ferrous sulfate: a randomized trial in pediatric patients with iron deficiency anemia // *Int J Pediatr.* 2011; 2011: 524–520.

ПОДПИСНОЙ ПАКЕТ

ДЛЯ СТУДЕНТОВ И ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ

Пакет включает:

Годовая подписка на журнал «Лечащий Врач»

Книга Издательства «Практическая медицина» на выбор*

Стоимость пакета

1210 руб.

Полный перечень ЗДЕСЬ

www.lvrach.ru/special/book

Симптомы и синдромы

Детская дерматология

Чтобы подписаться по данной программе, пришлите заявку с названием выбранной книги на e-mail: esergeeva@osp.ru с пометкой «Подписной пакет для студентов и преподавателей».

Цена действительна до 31 декабря 2013 г.

16+

Особенности кашля у детей дошкольного возраста, посещающих детский сад и находящихся на дому, и его лечение

М. В. Лебедева, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва

Ключевые слова: кашель, дети дошкольного возраста, отхаркивающее средство, медиатор воспаления интерлейкин-8.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) и грипп — самые часто встречающиеся инфекционные патологии детского возраста. В последнее время существенно повысилась распространенность ОРВИ (с 65 471 на 100 000 населения в 2004 г. до 72 632 на 100 000 населения в 2012 г.) [1, 2]. При этом наиболее часто ОРВИ регистрируют у детей, посещающих дошкольные учреждения, особенно младшие группы [1, 3].

Высокий уровень заболеваемости респираторными инфекциями у так называемых «организованных» детей младшего возраста обусловлен рядом причин. К ним относят возрастные особенности иммунитета, накопление иммунологического опыта по отношению к большинству респираторных вирусов, эпидемиологические предпосылки (расширение контактов, частые привнесения инфекционных агентов в коллектив из-за несоблюдения режимных мероприятий, высокая контагиозность возбудителей). Дети младшего возраста, воспитывающиеся дома, также подвергаются воздействию большого числа возбудителей ОРВИ, это особенно распространяется на лиц, проживающих в городах. Загрязнение воздуха мегаполиса, скученность в квартире членов семьи, где живет ребенок, не всегда адекватное использование кондиционеров оказывают на формирующийся организм воздействия, ослабляющие локальную респираторную и общую иммунную защиту малыша. Это и обуславли-

Основные причины острого и хронического кашля в практике педиатра		
Острый кашель	Хронический кашель	
	При заболеваниях дыхательной системы	При заболеваниях других органов и систем
Острые респираторные инфекции различной этиологии: • вирусной • смешанной вирусно-бактериальной • бактериальной	Хронический бронхит Бронхиальная астма Синусит Объемные образования Муковисцидоз	Сердца Желудочно-кишечного тракта Нервной системы Эндокринной системы

ет частые простудные заболевания у детей.

Кашель — рефлекторный механизм защиты дыхательных путей, а также наиболее часто встречающееся проявление заболеваний у детей дошкольного возраста.

Будучи рефлекторной реакцией, направленной на устранение какого-либо препятствия в дыхательных путях, кашель возникает при раздражении особых рецепторов, заложенных в слизистой оболочке глотки, гортани, трахеи, бронхов и плевры [1, 2].

Среди причин кашля выделяют следующие:

1. Поражение (повреждение) дыхательных путей различными агентами: инфекционными, химическими, инородными телами и др.
2. Не связанные с прямым поражением (повреждением) дыхательных путей: психогенный кашель, заболевания сердечно-сосудистой, пищеварительной систем, аллергические реакции на лекарственные средства, др.

В первой группе представлены самые распространенные причины кашля, состояния, указанные во второй группе, значительно реже встречаются в практике педиатра.

В большинстве случаев кашель наблюдается при простудных заболеваниях, нередко отмечается по несколько эпизодов за год у детей как посещающих дошкольные учреждения, так и воспитывающихся только в домашних условиях.

В структуре детской заболеваемости острые респираторные вирусные и бактериальные инфекции занимают значимое место (табл.). Как правило, в период с сентября по апрель каждый ребенок младшего возраста ежегодно переносит повторные ОРВИ. Обычно ОРВИ проявляются поражением верхних, реже — нижних дыхательных путей, ведущими симптомами заболевания являются кашель, насморк, повышение температуры тела, реже — затрудненное дыхание.

При дифференциальной диагностике кашля очень важно различать его характеристики: остро возникший кашель; затяжной кашель, длящийся три и более недель после острого эпизода; рецидивирующий, возникающий периодически [1, 3, 4]. В последнее время среди причин затяжного хронического кашля инфекционного генеза немалое значение придается внутриклеточным возбудителям, таким как *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* [3, 4].

Частые простудные заболевания определяют статус часто болеющего ребенка. Следует особо отметить, что часто болеющие дети (ЧБД) — это не нозологическая форма, а группа детей диспансерного наблюдения. В группу ЧБД относят только тех детей, у которых рекуррентные респираторные заболевания возникают в силу эпидемиологических причин (высокая частота контактов с источниками инфекции), или связаны с ранним началом посещения организованных коллективов, и/или развиваются из-за транзиторных, корригируемых отклонений в защитных системах организма. ЧБД несколько чаще регистрируются среди посещающих дошкольные учреждения в режиме полного дня, однако они нередки и среди детей, растущих исключительно в домашних условиях. Особую группу повышенного риска составляют дети курящих родителей. Нередко эти дети с самого рождения являются пассивными курильщиками, что определяет их склонность к частым простудным заболеваниям, так как страдают, в числе прочих, механизмы локальной респираторной защиты [1].

Отечественные и зарубежные исследования показывают, что у ЧБД выявляются различные особенности иммунитета, вместе с тем характер этих особенностей свидетельствует об отсутствии значимых дефектов. Так, было отмечено, что у ЧБД имеет место спонтанная гиперпродукция интерлейкинов (ИЛ) — ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, сопровождающаяся повышением их концентраций в сыворотке крови, дисиммуноглобулинемией и снижением количества активированных цитотоксических клеток (CD8+DR+) [5–7]. Даже в период клинического благополучия у часто болеющих детей повышены уровни ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 [8].

Одной из патогенетических причин частых случаев острой респираторной инфекции (ОРИ) и затяжного характера течения заболеваний в последнее время называют стойкое повышение уровня ИЛ-8 в сыворотке крови пациентов. Усиленный синтез медиатора воспаления ИЛ-8 обуславливает развитие характерных симптомов острого респираторного заболевания (ОРЗ), в том числе и чрезмерное образование слизи в носовой полости и бронхиальном дереве, застой которой сопровождается не только сильным кашлем, но и способствует присоединению вто-



ричной, как правило, бактериальной, инфекции.

Роль интерлейкинов в развитии ОРЗ:

- высокий уровень ИЛ-8 в легких обнаружен при остром воспалении — причина частых ОРИ;
- ИЛ-6, ИЛ-8 — цитокины, участвующие в хронизации воспаления;
- даже в период клинического благополучия у часто болеющих детей повышено содержание провоспалительных интерлейкинов ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8.

Учитывая наличие новых точек приложения в терапии ОРИ у детей, в том числе часто и длительно болеющих, представляется целесообразным применение тех лекарственных средств, которые могли бы воздействовать на указанные звенья патогенеза. Контроль образования ИЛ-8 позволит уменьшить выраженность проявлений ОРИ, в частности, кашля, а также не даст оснований для пролонгации воспалительного процесса. Помимо воздействия на иммунный механизм простудного заболевания, в частности, на ИЛ-8, следует обратить внимание и на противомикробное лечение, поскольку респираторные вирусы обеспечивают условия для размножения и патогенных бактерий.

В педиатрической практике имеется давний опыт применения различных микстур и сиропов, способствующих облегчению кашля за счет наличия в их составе различных активных растительных компонентов. Многие из них обеспечивают только улучшение отхождения мокроты. Вместе с тем исключительно отхаркивающий эффект не является достаточным, когда речь идет о вирусном пораже-

нии респираторного тракта, сопровождающимся высоким риском присоединения вторичной бактериальной инфекции. Важным является наличие в составе этих средств различных растительных веществ, прежде всего фенолов, действие которых, подобно антибиотикам, контролирует, в частности, размножение микробов на территории эпителия верхних и нижних дыхательных путей.

Так, компоненты, входящие в состав препарата Бронхикум® ТП эликсир, в число которых входят экстракты первоцвета и тимьяна, обеспечивают несколько лечебных эффектов. Доказан дозозависимый противовоспалительный эффект первоцвета (примулы) в диапазоне концентраций от 0,1% до 1%. Примула блокирует высвобождение ИЛ-8, что клинически проявляется в купировании симптомов ОРЗ. Было показано, что именно сочетанное применение указанных растительных экстрактов в фиксированных концентрациях приводило к более выраженному синергичному блокированию ИЛ-8, чем их применение по отдельности [9].

Эффективность и безопасность применения препарата Бронхикум® ТП эликсир у детей подтверждены в клиническом исследовании, в котором приняло участие 839 детей в возрасте от 1 года до 12 лет с ОРИ, протекавшими в том числе с явлениями острого бронхита [10]. В результате лечения препаратом Бронхикум® ТП эликсир в среднем через 7 дней степень тяжести бронхита достоверно уменьшилась у всех участников исследования (рис. 1), что статистически достоверно подтверждалось снижением количества баллов по шкале оценки симптомов тяжести

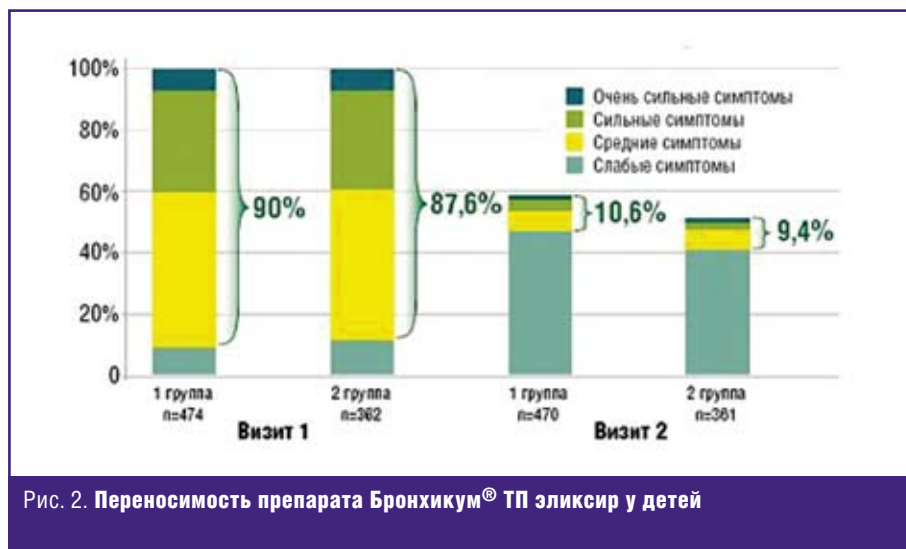


Рис. 2. Переносимость препарата Бронхикум® ТП эликсир у детей

течения бронхита (рис. 2). На втором визите (5–7 сутки лечения) до 49% детей сообщили об отсутствии кашля, почти не было пациентов (0,3–0,4%) с сохраняющимися симптомами очень сильного кашля, большинство пациентов сообщили об отсутствии кашля во время сна, в том числе 75,6% больных отметили отсутствие ночного кашля, что существенно улучшило качество их сна.

В итоге 94% пациентов продемонстрировали полное избавление от симптомов кашля в результате терапии.

Важная составляющая доказательной базы — безопасность терапии — также получила высокую оценку: по результатам двух независимых клинических исследований, переносимость препарата была оценена как «хорошая» или «очень хорошая» у 99,6% пациентов во всех возрастных группах [8, 9]. Исследование Gruenwald, 2006 г. (n = 330): нежелательных явлений во время лечения не зарегистрировано. Исследование Н.-J. Graubaum, 2005 г. (n = 836): 3 случая нежелательных явлений: пациент № 1 — обострение нейродермита с крапивницей и зудом; пациент № 2 — обострение нейродермита с крапивницей и выраженным зудом; пациент № 3 — мелкая зудящая сыпь.

В других лекарственных средствах, в состав которых также входят первоцвет и тимьян, к сожалению, отсутствует точно подобранная концентрация этих компонентов, что приводит к меньшей их эффективности в купировании кашля и симптомов поражения дыхательных путей в целом.

Возможность оказывать непосредственное воздействие на иммунитет и течение уже начавшегося ОРЗ выгодно отличает препарат Бронхикум® ТП эликсир. Таким образом, Бронхикум® ТП

эликсир оказывает противовоспалительное, противомикробное и отхаркивающее действие, что определяет преимущество препарата по сравнению с другими средствами от кашля, в том числе отличающимися выраженными отхаркивающими свойствами. Применение последних показано детям с тяжелым течением бронхиальной астмы, муковисцидозом, пневмонией, в то время как у большинства пациентов детского возраста, заболевших ОРЗ, более оправдано применение средства, характеризующегося сочетанием трех эффектов и, кроме того, способного контролировать направленность иммунного воспалительного ответа путем контроля его медиатора ИЛ-8. Учитывая возможность оказания немедленного противовоспалительного и иммуномодулирующего действия во время простудного заболевания у детей, имеющих в анамнезе любое хроническое заболевание респираторного тракта, возможно сочетание назначения препаратов Бронхикум® и стандартной отхаркивающей терапии, как правило, рекомендуемой к применению через небулайзер. Это позволит быстрее добиться купирования не только сильного кашля, но и сократить продолжительность ОРИ у ребенка с хронической патологией органов дыхания.

Бронхикум® ТП эликсир рекомендуется детям в возрасте от 1 года (детям с 6 месяцев жизни назначают Бронхикум® С сироп) до 4 лет — по 1/2 чайной ложки (2,5 мл) до 3 раз в сутки. Детям в возрасте от 5 до 12 лет — по 1 чайной ложке эликсира (5 мл) до 4 раз в сутки, подросткам назначают по 1 чайной ложке эликсира (5 мл) до 6 раз в сутки.

Препарат оказывает отхаркивающее, противовоспалительное, бронхолити-

ческое, противомикробное действие, способствует снижению вязкости мокроты и ускорению ее эвакуации, в том числе как средства в комплексной терапии воспалительных заболеваний дыхательных путей (бронхита, трахеита и др.), сопровождающихся кашлем с трудноотделимой мокротой. Еврокомиссия, а также Европейское научное объединение по фитотерапии (European Scientific Cooperative on Phytotherapy, ESCOP) дали положительную оценку лекарственным препаратам из травы тимьяна и одобрили их применение при острых и хронических бронхитах, а также при коклюше и астме, в том числе у детей [11]. Тимол и карвакол, которые содержатся в тимьяне, оказывают противогрибковое действие в отношении ряда грибов. Тимьян обладает выраженными отхаркивающими свойствами, стимулирует двигательную активность реснитчатого эпителия верхних дыхательных путей, способствует разрыхлению воспалительных налетов, разжижению мокроты и ускорению ее эвакуации. Отхаркивающие свойства первоцвета обусловлены содержанием в его корнях тритерпеновых гликозидов. Сапонины из корня первоцвета вызывают секретолитический эффект, что достигается с помощью рефлекторного механизма при действии на чувствительные нервные окончания дыхательных путей [12].

Препараты Бронхикум® эликсир и сироп можно применять при необходимости в сочетании с антибиотиками, что каждый раз решается педиатром индивидуально, учитывая особенности течения заболевания у ребенка.

Для детей с 6-летнего возраста рекомендуется применение пастилок Бронхикум® в период долечивания, когда ребенок уже готовится к посещению детского сада. Эфирное масло, содержащееся в экстракте тимьяна, разжижает мокроту и способствует ее откашливанию, уменьшает отек и воспаление слизистой оболочки бронхов, облегчает дыхание, а также подавляет позывы к кашлю.

Возвращаясь к вопросу о назначении антибиотиков, следует уточнить, что наличие кашля не является достаточным и необходимым поводом для антибактериальной терапии. Она проводится только при доказанной бактериальной инфекции верхних и нижних дыхательных путей, сопряженных отоларингологических органов (отит, синусит, бронхит) и поражении лег-

ких (пневмония, муковисцидоз, пороки развития легких). В отношении острых бронхитов доказано, что антибактериальная терапия оправдана лишь при микоплазменной и хламидийной этиологии (10–15% от общего числа бронхитов), тогда как основная масса бронхитов, в т.ч. обструктивных, представляют собой вирусные заболевания [1].

Это еще раз заставляет обратиться в повседневной практике к мероприятиям, позволяющим укрепить иммунитет ребенка. Если это не удается предусмотреть заранее, вне периода сезонных ОРЗ, или если пациент относится к группе часто и длительно болеющих детей, целесообразно применение препаратов с доказанной эффективностью в отношении патогенетического воздействия на течение ОРИ и высоким профилем безопасности, к которым на основании вышеизложенного относят препараты Бронхikum® эликсир и сироп, разработанные и апробированные, в частности, для детей дошкольного возраста. Поскольку и дети, посещающие дошкольные учреждения, и те, кто

воспитывается в домашних условиях, испытывают определенное воздействие микроорганизмов — возбудителей ОРВИ, применение препарата, иммуномодулирующее действие, будет способствовать снижению заболеваемости у указанных детей. ■

Литература

1. Таточенко В. К. Дифференциальная диагностика кашля у детей и его лечение // Лечащий Врач. Педиатрия. 2008. № 3. С. 15–19.
2. Овчаренко С. И. Кашель: этиология, диагностика, подходы к лечению // Consilium medicum. Пульмонология. 2006. Т. 8, № 1. С. 22.
3. Намазова Л. С., Таточенко В. К., Бакрадзе М. Д., Волков К. С., Нисевич Л. Л. Применение современных антибиотиков-макролидов в педиатрической практике // Лечащий Врач. 2006. № 8. С. 71–73.
4. Ревякина В. А. Кашель у детей: причины и подходы к терапии // Consilium medicum. Педиатрия. 2006. Т. 8, № 2. С. 38.
5. Коровина Н. А., Заплатников А. Л., Фисенко Ю. Ю. Оптимизация вакцинации часто болеющих детей // Вопросы современной педиатрии. 2005, т. 4, № 2, с. 92–96.
6. Заплатников А. Л. Клинико-патогенетическое

обоснование иммунотерапии и иммунопрофилактики вирусных и бактериальных заболеваний у детей. Автореф. дисс... докт. мед. наук. М., 2003.

7. Aamir Shahzad, Martin Knapp, Irene Lang. Interleukin 8 (IL-8) — a universal biomarker? // International Archives of Medicine. 2010, 3: 11.
8. Самсыгина Г. А. Часто болеющие дети: проблемы диагностики, патогенеза и терапии // Лечащий Врач. 2009; 1: 66–74.
9. Nauert C., Bentley C., Fiebich B. L. In-vitro-Untersuchungen zur mukolytischen Wirkung liner fixen Kombinaqtion von Thymian und Primula // Z. Phytotherapie. 2005 (Kongressband): S. 31.
10. Grunwald et al. Thyme and Primrose root: A powerful synergism for the therapy of acute bronchitis // Z Phytother. 2006.
11. Hans-Joachim Graubaum. Bronchicum Elixir S in the treatment of infants and children up to 12 years of age with cough, bronchial catarrh and/or mucous obstruction of the bronchi due to common cold // Phytopharm & research. 2005.
12. ESCOP Monograph, Thymi herba (Thyme). European Scientific Cooperative on Phytomedicine, Elburg, 1996.
13. ESCOP Monograph, Primula radix (Primrose root), European Scientific Cooperative on Phytomedicine Elburg, 1997.

когда природа побеждает КАШЕЛЬ

Бронхikum эликсир —
препарат с благоприятным
профилем безопасности, который
эффективно лечит кашель у детей¹.
Его компоненты позволяют
снизить риск повторных ОРЗ,
повышая неспецифическую
противоинфекционную защиту^{2,3}



1. H-J Graubaum. Bronchicum Elixir S is the treatment of infants and children up to 12 years of age with cough, bronchial catarrh and/or mucous obstruction of the bronchi due to common cold. Phytopharm & research (Feb 2005). 2. Самсыгина Г. А. Часто болеющие дети: проблемы диагностики, патогенеза и терапии. Лечащий врач., 2009; 1:66-74. 3. Nauert C., Bentley C., Fiebich BL: in-vitro-Untersuchungen zur mukolytischen Wirkung liner fixen Kombinaqtion von Thymian und Primula. Z. Phytotherapie 2005 (Kongressband): S31.

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция). 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22;
тел.: (495) 721-14-00; факс: (495) 721-14-11; www.sanofi-aventis.ru. ЛСР-005678/08. RU.BRO.11.11.01

SANOFI

Реклама

Грипп у детей — причины возникновения, течение и возможности лечения

Е. И. Краснова¹, доктор медицинских наук, профессор

С. А. Лоскутова, доктор медицинских наук

Л. М. Панасенко, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО НГМУ МЗ РФ, Новосибирск

Ключевые слова: острая респираторная вирусная инфекция, грипп, дети, диагностика, лечение, антипиретики, анальгетики, противовоспалительные средства, фитотерапия, иммуномодулирующая терапия, противовирусные препараты, антибактериальная терапия.

Грипп и ОРВИ — наиболее распространенные заболевания, что обусловлено их высокой контагиозностью, а также полиэтиологичностью вызывающих их вирусов. Ситуация осложняется строгой избирательностью противогриппозных вакцин, быстрым снижением общего иммунитета в популяции и высокой плотностью населения в городах. Стабильно высокий уровень заболеваемости гриппом и ОРВИ сохраняется в настоящее время среди всех возрастных групп, однако, по данным Федерального центра гигиены и эпидемиологии ФГУ Роспотребнадзора России, у детей он значительно превосходит таковой у взрослых (дети болеют в 3–5 раз чаще) [1]. Ежегодно в России регистрируется около 20 млн инфекционных заболеваний у детей, из них на долю гриппа и ОРВИ приходится около 18 млн случаев. Частые эпизоды ОРВИ способствуют развитию бактериальных осложнений, респираторного аллергоза, задержке психомоторного и физического развития, ограничивают социальную активность детей, снижая посещаемость дошкольных учреждений и школ.

Грипп — острое инфекционное заболевание, вызываемое РНК-содержащим ортомиксовирусом с уникальной эпидемиологической особенностью: грипп относится к группе чрезвычайно заразных воздушно-капельных инфекций, способен к эпидемическому и пандемическому распространению; клинически проявляется острым началом, явлениями общей интоксикации, поражением дыхательных путей (сухой катар), имеет склонность к осложнениям преимущественно со стороны органов дыхания. Эпидемии гриппа в России, возникающие почти каждый год, являются частью глобального эпидемического процесса, они непредсказуемы и управляемы. Сезонное «преодоление» эпидемического порога по гриппу и ОРВИ, как правило, начинается с возрастной группы детей дошкольного и школьного возраста. Следует отметить, что дети раннего возраста подвержены высокому риску летального исхода от осложнений гриппа.

Именно благодаря своей эпидемической агрессивности вирус гриппа получил статус самостоятельной нозологической единицы среди ОРВИ. По усредненным симптомам грипп невозможно отличить от других ОРВИ, и только массовый характер заболевания гарантирует нозологический

диагноз. Вне эпидемической ситуации определенность вносят лишь специфические методы лабораторного анализа.

Слово «грипп» в значении «эпидемический или заразный насморк» используется в России с XIX века (франц. *grippe* — хватать, схватывать). В данном метком нозологическом определении сконцентрирована эпидемиологическая и клиническая сущность болезни: острейшее начало, не менее острое развитие и быстрое распространение среди людей. За рубежом утвердился термин «инфлюэнца», который придуман в Италии еще в средние века. В те времена наивно полагали, что вспышки гриппа возникают не без злого влияния небесных тел (в астрологии «influentia» означает эманацию энергии звезд, т.е. фантастическое влияние).

Этиология гриппа

Вирусы гриппа относятся к семейству ортомиксовирусов, его единственному роду инфлюэнца. Под электронным микроскопом имеют вид шариков среднего для вирусов размера (80–120 нм). Название «миксовирусы» отражает сродство вирусов к муцинам секретов слизистых оболочек (греч. *туха* — слизь). Открытие базисных различий между вирусами гриппа и другими миксовирусами привело к выделению двух семейств — орто- и парамиксовирусов. В число последних входят вирусы парагриппа, кори, паротита, респираторно-синцитиальный вирус. Вирусы гриппа во внешней среде малостойки, при комнатной температуре погибают через несколько часов, при 56 °C — через несколько минут, а также при действии дезинфицирующих средств (формалин, спирт, сулема, кислоты, щелочи). Обладают рецепторосвязывающей, токсической, инфекционной и антигенной активностью. Проявлениями токсических свойств являются некроз эпителия дыхательных путей, брадикардия, гипотония, лейкопения и др.

Особенностью вирусов гриппа является изменчивость различных их свойств, но особо важное эпидемиологическое значение имеет изменчивость антигенной структуры, происходящая в естественных условиях через определенные сроки.

Генетическим материалом вируса гриппа является однонитчатая РНК, которая упакована в комплексе с белками в виде спирали (сог- или нуклеокапсид). Главная особенность генома — его фрагментарность, которая определяет высокую изменчивость вирусов гриппа. Геном состоит из 8 фрагментов РНК, каждый кодирует свой определенный

белок: гемагглютинин, нейраминидазу, белки рибонуклеопротеида (который «одевает» РНК), мембранный белок и др. С РНК ассоциирован белок, обозначаемый как нуклеопротеин, или S-антиген (англ. soluble — растворимый), это чехол для РНК (капсид). S-антиген стабилен и определяет три вида вирусов гриппа, которые принято называть типами, или серотипами: А, В и С.

Внешняя оболочка имеет много мелких шипов, построенных из гликопротеинов гемагглютинина (Н) и нейраминидазы (N). Это поверхностные белки вируса. Н вызывает агглютинацию эритроцитов кур, морских свинок (существует более 20 видов этого белка). N способствует проникновению вируса в клетки хозяина. N и Н — изменчивые белки, особенно Н, они варьируют в пределах одного и того же серотипа (чаще это бывает с вирусом серотипа А, т. е. вирус А постоянно меняет свои Н и N). Поскольку для вируса серотипа А характерна наибольшая антигенная изменчивость, вирус А — безусловный лидер по патогенности, т. е. по своим болезнетворным свойствам. Меньшая изменчивость антигенных свойств отмечается у вируса В, не выявляется у С. На внутренней поверхности суперкапсида (оболочки) расположен М-белок, являющийся стабилизирующим началом вириона, делающим его прочным, не распадающимся.

Н и N неоднородны. Уже известны вирусы гриппа А с Н от 1 до 15 и N от 1 до 9 и их различными комбинациями. Все эти вирусы изолированы из природных источников России. У вирусов гриппа человека установлено 4 подтипа Н (Н1, Н2, Н3, Н4) и 2 подтипа N (N1 и N2). Вирусы одного и того же серотипа, выделенные при различных эпидемиях, отличаются по Н и N. Например, пандемия гриппа 1918–1920 гг. была вызвана вирусом А с комбинацией белков по формуле H1N1. Это была самая знаменитая эпидемия, известная человечеству, равной которой по масштабу и последствиям больше не было. «Испанкой» переболело 500 млн человек, умерло более 20 млн человек. По образному выражению А. Н. Маянского [2], «даже за чумой не числилось таких рекордов. Молодые люди умирали, захлебываясь кровью, поэтому болезнь и называли «черной чумой». Далее вирус «смягчился», последующие эпидемии не приносили столько жертв. Тем не менее, по показателям летальности грипп продолжает лидировать среди инфекционных болезней. В 1940–1950 гг. доминировал вирус А H1N1; в 1960-е гг. — H2N2; в 1970-е гг. — H3N2; в 1980-е гг. — H1N1; далее вплоть до настоящего времени H3N2 и H1N1 одновременно, а также вирус В [3].

Остальные вирусы гриппа с другими Н и N широко распространены в природных биоценозах, особенно среди птиц водного комплекса, а также свиней. При определенных условиях эти вирусы в результате обмена их генов с генами вирусов гриппа человека служат источником возникновения новых высокопатогенных вирусов, и тогда возникающие пандемии поражают большую часть человечества и уносят жизни десятков и сотен тысяч людей. В последние годы появились новые варианты вирусов, такие как вирус гриппа А H5N1, H7N7, H9N2, пандемический Калифорния 0409 — H1N1v. Помимо вирусов гриппа, происходит «обновление» и других респираторных вирусов [4]. Причиной острой респираторной инфекции могут являться около 200 видов возбудителей. Помимо вирусов парагриппа, аденовирусной, риновирусной, реовирусной, коронавирусной, респираторно-синцитиальной инфекций, в последние десятилетия возникли новые этиологические агенты при

развитии ОРВИ: метапневмовирусы, бокавирусы, новые коронавирусы, включая CoV SARS, энтеровирус EV71 и др. Дети имеют высокую восприимчивость ко всем вышеперечисленным инфекциям.

Максимальная заразительность гриппом наблюдается в первые дни болезни, когда при кашле и чихании с капельками слизи вирус выделяется во внешнюю среду. Выделение вируса при неосложненном гриппе заканчивается к 5-му дню от начала заболевания. Повышение заболеваемости и вспышки гриппа наблюдаются в холодное время года, но больших морозов вирус «боится». Эпидемии гриппа, вызванные вирусом гриппа типа А, имеют взрывной характер (в течение 1–1,5 мес заболевают 20–50% населения). Эпидемии гриппа В распространяются медленнее, длятся более 2 мес и поражают около 25% населения. Ввиду того, что гриппом переболевает не все население одновременно и продолжительность иммунитета у разных людей различная, периодически образовывается значительная неиммунная прослойка, особенно восприимчивая к новым заносным вариантам вируса. Грипп С не дает эпидемических вспышек, заболевание носит спорадический характер.

Ежегодные сезонные эпидемии, вызванные вирусами H1N1, H3N2, В и их комбинациями, возникают в связи с появлением «дрейфовых», т. е. измененных, вариантов вирусов (на уровне изменения антигенных вариантов за счет мутаций в пределах одного серотипа). Дрейф совершается непрерывно и постепенно в течение более 10 лет. Шифт — резкие изменения Н и N, связанные не с мутацией, а с генетической рекомбинацией вируса. В соответствии с этим вирусы гриппа А, выделенные при разных эпидемиях, отличаются по Н и N или по Н и N одновременно. При шифтах, возникающих неожиданно, следует ждать пандемии (за счет того, что популяционный иммунитет к полученному субтипу не выработался), тяжелых форм болезни и высокой летальности не только в группах риска (т. е. у пожилых и детей раннего возраста), но и среди молодых людей [5].

Клиническая картина заболевания

Инкубационный период при гриппе длится от 12 часов до 3 дней, в среднем 1–2 дня. Заболевание начинается остро, без продромальных признаков. В первые же часы температура становится высокой (38 °C и выше). У детей быстро появляются признаки инфекционного токсикоза: вялость, отказ от еды или рвота на высоте лихорадки у детей раннего возраста, нарушение сна. Дети школьного возраста могут отчетливо указать на такие признаки болезни, как головная боль (цефалгия в результате вовлечения в процесс тройничного нерва и барорецепторов) с характерной локализацией в области лба, висков и надбровных дуг, боль в глазных яблоках, особенно при движении глаз, светобоязнь, слезотечение, ломота в суставах, мышцах и костях, головокружение.

Общая слабость, появляющаяся с самого начала болезни, прогрессивно нарастает. Ребенок выглядит апатичным и адинамичным, замкнутым, раздражительным, сонливым или, наоборот, возбужденным. Это признаки токсикоза с вовлечением центральной нервной системы (ЦНС). Лицо одутловато и гиперемировано, часто припухают нижние веки вследствие появления конъюнктивита. Наблюдаются инъекции сосудов склер. Изменение внешнего облика детей является результатом поражения шейных узлов симпатической нервной системы и сосудов головного мозга. Кожа влажная (общий гипергидроз), и это связано также

с нарушением функционального состояния вегетативной НС. Головокружение и склонность к обморочным состояниям чаще всего наблюдаются у детей старшего возраста, рвота и понос — преимущественно в младшей возрастной группе. При тяжелой форме гриппа и выраженных циркуляторных расстройствах со стороны ЦНС может наблюдаться картина церебральной дисфункции: затемнение сознания, бред, галлюцинации, менингеальный симптомокомплекс при неизменном ликворе (менингизм). У детей раннего возраста ежегодно регистрируются случаи отека-набухания головного мозга, ведущим признаком которого является церебральная недостаточность с синдромом угнетения сознания и судорог на фоне гипертермии [6].

Гриппозная интоксикация вызывает изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. Сосудистые нарушения выражены преимущественно на уровне периферического кровообращения, что проявляется снижением тонуса мелких сосудов, повышением их проницаемости и ломкости. Отмечаются цианоз губ, слизистых оболочек, геморрагические проявления: носовые кровотечения, точечные геморрагии на мягком небе и даже на коже, кровоизлияния в конъюнктиву глаз. При тяжелой форме гриппа сосудистые расстройства наиболее выражены, что создает условия для застоя в капиллярной сети, возникновения отека и геморрагического синдромов, развития дыхательной недостаточности вплоть до отека легких и мозга. Недостаточность кровообращения при гриппе у детей раннего возраста проявляется в виде централизации кровообращения и нарушении периферического кровотока («спазм периферии», или «белая гипертермия»). Клинически эта стадия проявляется тахикардией, артериальной гипертонией, бледностью и мраморностью кожных покровов. Применение сосудорасширяющих средств в сочетании с оксигенотерапией в этом случае приводит к нормализации периферического кровотока и температуры.

Лихорадка и симптомы интоксикации при манифестных формах гриппа имеют две очень важные для диагностики особенности. Во-первых, температура тела быстро достигает высоких цифр и в первые два дня болезни всегда выше, чем на 3–4 дня. То же касается и интенсивности интоксикационного синдрома. Во-вторых, лихорадка при неосложненном гриппе всегда кратковременна. У большинства больных температурная реакция длится до 3 суток. Продолжительность лихорадки при неосложненном гриппе свыше 5–6 дней не встречается.

Симптомы поражения дыхательных путей у детей появляются, как правило, на 1–2 дня позже начала общетоксических симптомов и выражены скудно: нос заложен, или имеются незначительные серозно-слизистые выделения, кашель сухой, болезненный. Таким образом, катаральный синдром при гриппе нередко запаздывает и из-за интоксикации как бы отступает на второй план. Нередки кровотечения из носа. Постоянным явлением при гриппе бывает гиперемия зева, легкая отечность дужек и язычка, мелкая зернистость задней стенки глотки. Дыхание, как правило, учащено даже при отсутствии осложнений. Типичным для гриппа является развитие трахеита с болями за грудиной. При аускультации характер дыхания обычно не изменяется, могут прослушиваться кратковременные сухие хрипы, иногда влажные. Это свидетельство гриппозного бронхита, и если он не гнойный, то поражения бронхов не могут рассматриваться как осложнение. Они возникают как результат гиперемии, набухания и усиления секреции слизистой

оболочки бронхов. При рентгенологическом исследовании в ранние сроки бронхита наблюдается усиление сосудистого рисунка, расширение корней легких как следствие полнокровия и отека.

Для детей раннего возраста при гриппе характерно поражение всех отделов дыхательных путей, что в совокупности с несовершенством регуляторных механизмов создает условия для раннего появления дыхательной недостаточности и склонности к развитию пневмонии. Могут возникнуть явления ларингита, обусловленные отеком и спазмом гортани.

Со стороны органов пищеварения отмечаются потеря аппетита, обложенный и нередко сухой язык, тошнота, иногда рвота, запор. У маленьких детей стул, наоборот, нередко становится жидким, они быстро теряют в весе. Иногда в первые дни болезни появляется абдоминальный болевой синдром, сопровождающийся рвотой и частым стулом при отсутствии явлений раздражения брюшины. Вирус гриппа не является энтеротропным, причиной возникновения диспепсического и болевого синдромов является токсическое поражение вегетативных отделов нервной системы.

В общем анализе крови в начальном периоде гриппа не отмечается существенных изменений, число лейкоцитов может быть в норме, изредка наблюдается небольшой лейкоцитоз. С 3–4 дня заболевания появляется лейкопения, лимфоцитоз, моноцитоз, анэозинофилия и токсическая зернистость нейтрофилов. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) в пределах нормы. При бактериальных осложнениях выявляется лейкоцитоз, нейтрофилез, увеличение СОЭ. В общем анализе мочи при манифестных формах гриппа отмечается олигурия, протеинурия, микрогематурия, цилиндрурия.

Период реконвалесценции наступает после нормализации температуры, продолжается 1–2 недели. Характерны длительный астеновегетативный синдром, склонность к осложнениям и обострению хронических заболеваний.

Классификация форм гриппа

Различают следующие клинические формы болезни: типичный или атипичный (афебрильный, акатаральный) грипп; по тяжести течения — легкий, среднетяжелый, тяжелый, гипертоксический; по наличию или отсутствию осложнений — неосложненный и осложненный. Очень важно провести четкую градацию между легкой, среднетяжелой и тяжелой формами, ибо каждая форма требует индивидуального подхода в выборе тактики лечения. Большое число врачебных ошибок в оценке степени тяжести приводит к неоправданной или, наоборот, запоздалой госпитализации, неразумному назначению антибиотиков, жаропонижающих средств, неправильным подходам в выборе способов дезинтоксикационной терапии и т.д.

Для легкой формы гриппа характерно повышение температуры до 38 °С, умеренная головная боль и катаральные явления.

При среднетяжелой форме температура в пределах 38,1–39 °С, умеренно выраженный синдром общей интоксикации. Сухой мучительный кашель, боли за грудиной.

Тяжелая форма гриппа характеризуется острым началом, высокой (более 40 °С) лихорадкой, резко выраженными симптомами токсикоза (к его типичным проявлениям добавляются бессонница, бред, галлюцинации, анорексия, тошнота, рвота, менингеальный и энцефалитический синдромы). Пульс частый. Приглушены тоны сердца. Тахипноэ. Болезненный мучительный кашель, боли за грудиной.

Гипертоксическая, или очень тяжелая, форма относится к атипичным, потому что при ней симптомы интоксикации развиваются настолько бурно, что катаральный синдром не успевает развиваться и летальный исход наступает в первые дни болезни. Для гипертоксической формы гриппа характерна следующая триада: гипертермия, церебральная недостаточность и геморрагический синдром, которые во временном отношении развиваются очень быстро и могут привести к смерти на 1–2 сутки от начала заболевания от отека мозга или отека легких.

Осложнения гриппа

Ни при одном инфекционном заболевании не встречается такого большого процента осложнений, как при гриппе (10%), при этом может возникнуть поражение любого органа токсического либо воспалительного характера. Благодаря вторичному иммунодефициту наступает активация аутофлоры — микробов, которые сосуществуют с макроорганизмом до тех пор, пока у него работает система саморегуляции. Вирус гриппа выводит ее из-под контроля. При всем клиническом многообразии ведущее положение среди осложнений гриппа у детей занимают пневмонии (80–90%). Второе по частоте место занимают осложнения со стороны ЛОР-органов (гнойный ринит, синусит, отит, ангина и т. д.), реже — гнойный менингит, пиелонефрит и другие заболевания внутренних органов. Трахеобронхит в первые дни заболевания гриппом является его основным проявлением, но изменение характера мокроты на гнойный уже свидетельствует о присоединении вторичной бактериальной инфекции, и тогда клинический диагноз звучит совсем по-другому, например: «Грипп, типичная форма, средней тяжести, осложненный бактериальным трахеобронхитом». Постгриппозная пневмония как осложнение имеет бактериальную природу, развивается в конце 1-й — начале 2-й недели болезни. Ее морфологической особенностью является локализованная инфильтрация стенок альвеол с заполнением их просвета нейтрофильным или фибринозным содержимым. Клинически проявляется респираторным синдромом (кашель сухой, переходящий во влажный), локальной симптоматикой в легких, признаками дыхательной недостаточности. Кроме гнойного бронхита и пневмонии возможны любые нагноительные заболевания легких — эмпиема плевры, абсцессы и гангрена, инфицированные бронхоэктазы, особенно часто такое течение дает стафилококковая инфекция.

Кроме поздних бактериальных постгриппозных осложнений, могут иметь место ранние, первичные осложнения, связанные с действием токсина вируса, о чем было сказано ранее. К ним относят кроме отека мозга, легких, ДВС-синдрома (диссеминированное внутрисосудистое свертывание) интерстициальную пневмонию, невриты, отит, энцефалит и прочие токсические осложнения (сюда же можно отнести синдром Рея, синдром Уотерхауза—Фридериксена). Морфологической особенностью вирусной пневмонии, нередко встречающейся при гриппе у детей, является поражение интерстиция в виде воспалительно-токсического отека без строгой локализации, мало выраженными инфильтративными изменениями преимущественно мононуклеарами. Клиническими особенностями интерстициальной вирусной пневмонии являются слабая выраженность респираторного синдрома (либо присутствие сухого навязчивого коклюшеподобного кашля), отсутствие локальной симптоматики в легких, нередко малосимптом-

ное течение с субфебрильной температурой, отсутствием или умеренной выраженностью проявлений дыхательной недостаточности [7].

При гипертоксической форме гриппа специфическим его осложнением является токсический геморрагический отек легких в результате нарушения проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны. Клинически он проявляется признаками дыхательной недостаточности — одышкой, появлением в легких большого количества влажных хрипов и пенистой кровянистой мокроты, тяжелой гипоксемией, резистентной к кислородотерапии.

Третья группа осложнений связана с алергизирующим действием вируса антигенами, образующимися вследствие деструкции в органах и тканях, — менингоэнцефалит, миокардит, полирадикулоневрит и др. У детей возможно развитие гемолитико-уремического синдрома (синдрома Гассера), а также синдрома острой коронарной недостаточности (синдрома Гиша).

Лабораторная диагностика

Специфическая лабораторная диагностика гриппа и ОРВИ крайне ограничена из-за недостаточного числа вирусологических лабораторий. В первые дни болезни используется реакция иммунофлуоресценции. Антител в организме еще нет, поэтому задача заключается в обнаружении антигенов вируса. Исследуемый материал берется из носа. Приготовленные из него мазки обрабатываются специфическими гриппозными флуоресцирующими сыворотками. Вирус гриппа является РНК-содержащим, и поэтому специфическое свечение его антигенов при связывании со специфическими антителами флуоресцирующей сыворотки наблюдается в цитоплазме клеток цилиндрического эпителия. Ответ можно получить через 2–4 часа (экспресс-метод диагностики). Вирусологический метод с выделением вируса на куриных эмбрионах и тканевых культурах технически сложен, однако высокоинформативен. Серологические методы помогают ретроспективной диагностике гриппа. Исследуют парные сыворотки крови, взятые у больных не ранее чем на 8–10 дни болезни и повторно с интервалом в 12 дней. Наиболее показательными в серологической диагностике являются реакция связывания комплемента (РСК) и реакция торможения гемагглютинации (РТГА) с гриппозными антигенами. Диагностическим считается нарастание титра антител в 4 раза и более. Высокоинформативным современным методом верификации гриппа является полимеразная цепная реакция для выявления вирусной нуклеиновой кислоты в клетках, полученных из респираторного тракта [8].

Лечение

Базисная терапия

Базисная терапия проводится до исчезновения клинических симптомов и включает:

1. Постельный режим на период лихорадки.
2. Молочно-растительную диету, обогащенную витаминами.
3. Обильное питье в виде горячего чая, настоя шиповника, клюквенного или брусничного морса, щелочных минеральных вод. Суточный объем жидкости для детей раннего возраста должен составлять на период лихорадки 150 мл/кг массы тела, для детей старше 3 лет — 80 мл/кг массы тела.
4. Жаропонижающие препараты в возрастных дозах.

Острые респираторные заболевания, в том числе и грипп, часто сопровождаются лихорадкой и болевым синдромом, которые связаны с активацией фермента циклооксигеназы (ЦОГ) и повышением синтеза простагландинов. Однако необходимо помнить, что лихорадочная реакция является важным естественным защитным механизмом, при котором активируются ЦНС, симпатическая и нейроэндокринная системы, регулирующие гемодинамические и метаболические сдвиги в организме в ответ на воспаление, естественные неспецифические и специфические иммунные реакции, что способствует синтезу интерферонов, специфических иммуноглобулинов, медиаторов воспаления. По этой причине, в соответствии с рекомендациями Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) и национальными программами, жаропонижающие средства при аксиллярной температуре тела менее 38,5 °C у большинства больных детей использовать не нужно [9]. Тем не менее, лихорадка у ребенка часто становится причиной беспокойства родителей, а ее сочетание с симптомами нарушения общего состояния, интоксикации и локальных болевых реакций предполагает медикаментозную коррекцию. В таких ситуациях необходима блокировка ЦОГ и, соответственно, синтеза простагландинов не только в центральной нервной системе, но и в периферических очагах воспаления, что обеспечит антипиретическое, анальгетическое и, что важно при системных воспалительных реакциях, противовоспалительное действие. Достичь этого эффекта возможно с помощью нестероидного противовоспалительного препарата ибупрофена [10].

В педиатрической практике при выборе симптоматического средства необходимо учитывать эффективность, безопасность, удобство применения, а следовательно, наличие детских лекарственных форм. Различные формы выпуска препарата ибупрофен — Нурофен для детей, Нурофен — обеспечивают вышеперечисленные требования для использования у детей различного возраста и взрослых. Так, суспензия (100 мг ибупрофена в 5 мл), которая имеет хорошие вкусовые качества, охотно принимается детьми раннего возраста (отсутствуют сахар, алкоголь и искусственные красители). При отказе ребенка от еды, наличии тошноты, синдрома рвоты и срыгивания возможно использование препарата в форме ректальных свечей (60 мг ибупрофена в свече). Применение ибупрофена в ректальной форме исключает прямое воздействие на слизистую оболочку желудка. Нурофен в форме ректальных свечей обладает дополнительным преимуществом — возможностью безопасного применения у детей с неблагоприятным анамнезом, поскольку в данной лекарственной форме отсутствуют вкусовые добавки, входящие в состав пероральной суспензии. В старшей возрастной группе Нурофен может быть применен в виде таблеток (200 мг ибупрофена). Разовая доза препарата составляет 5–10 мг/кг массы тела ребенка, при необходимости препарат принимается 3–4 раза в сутки. Помимо лихорадки, при гриппе имеются выраженные воспалительные проявления со стороны дыхательных путей, болевой синдром в виде головной боли, миалгий, оссалгий, артралгий. Поэтому патогенетически оправдано включение в комплекс терапии гриппа противовоспалительных средств. Нурофен для детей — это антипиретик с высоким профилем эффективности, анальгетик и противовоспалительный препарат, хорошо переносимый пациентами различных возрастных групп, кратковременное применение которого относительно безопасно.

Безопасность Нурофена для детей обусловлена следующими его характеристиками:

- короткий период полувыведения (1,8–2 ч);
- при метаболизме в печени не образуются фармакологически активные вещества, поэтому нет прямого токсического действия на паренхиматозные органы (печень, почки и др.);
- экскреция метаболитов препарата с мочой завершается через 24 часа с момента приема последней дозы. Быстрый метаболизм и экскреция ибупрофена в некоторой степени объясняют относительно низкую его токсичность по сравнению с другими НПВП. В этой связи данный препарат может быть рекомендован как симптоматическое средство при ОРЗ в детской практике.

В настоящее время только ибупрофен и парацетамол (ацетаминофен) полностью отвечают критериям высокой эффективности и безопасности и официально рекомендуется ВОЗ и национальными программами в педиатрической практике в качестве жаропонижающих средств. Парацетамол не входит в группу нестероидных противовоспалительных препаратов, поскольку практически не обладает противовоспалительным свойством. Рекомендованная разовая доза препарата — 10–15 мг/кг. При упорной лихорадке и коротком периоде апиреksии родители нередко (от отчаяния) завышают дозы парацетамола детям, желая получить более быстрый и продолжительный жаропонижающий эффект. Превышение рекомендуемых доз парацетамола может приводить к печеночной недостаточности и печеночной энцефалопатии за счет образования избытка «реактивных метаболитов». Возможна также острая почечная недостаточность (острый канальцевый некроз почек).

Более высокая эффективность ибупрофена в дозах 5–10 мг/кг в качестве жаропонижающего препарата у детей по сравнению с парацетамолом в дозах 10–12,5 мг/кг подтверждена результатами метаанализа, включавшего 17 слепых рандомизированных клинических исследований [11]. Преимущество ибупрофена было особенно выражено у детей с высокой (> 39,1 °C) температурой тела, что может иметь важное клиническое значение при гриппе и ОРВИ. По современным данным, ибупрофен при лихорадке не уступает по эффективности препаратам метамизола натрия (анальгина) для внутримышечного введения, что позволяет в педиатрии отдавать предпочтение ибупрофену как препарату для перорального применения [12].

5. Противокашлевую терапию.

Показана для снижения вязкости мокроты и повышения мукоцилиарного клиренса, что улучшает дренажную функцию бронхов. Для стимуляции отхаркивания применяют Мукалтин или корень солодки или настойку алтея.

Средства, стимулирующие отхаркивание, рефлекторно усиливают секрецию слизистых желез бронхов, увеличивают объем бронхиального секрета. Фитопрепараты традиционно широко используются в лечении заболеваний органов дыхания у детей. Лекарственные растения оказывают мягкое терапевтическое действие, усиливая эффективность комплексной терапии, имеют незначительные побочные эффекты. Следует отметить, что успех фитотерапии зависит от качества сырья и технологии его переработки. В настоящее время в России и европейских странах часто используют препараты Проспан (содержит экстракт листьев лекарственного плюща *Hedera helix*) и Бронхипрет, оказывающие комплексное, в том числе бронхолитическое и противовоспалительное, действие.

6. Муколитические препараты.

К муколитическим препаратам относятся бромгексин, амброксол, ацетилцистеин.

Противокашлевые средства (центрального действия) при повышенном кашлевом рефлексе, сухом непродуктивном навязчивом кашле: наркотические (кодеин) и ненаркотические (Синекод). Комбинированный препарат Коделак фито, в состав которого входят кодеин в субтерапевтической дозе и экстракты лекарственных трав (термопсис, солодка, чабрец), оказывает комплексное противокашлевое, отхаркивающее, противовоспалительное действие.

При остром фаринготрахеите и бронхите и непродуктивном навязчивом кашле применяются ингаляции (можно назначать детям старше 2 лет и взрослым в первые дни болезни), 1%-м раствором натрия бикарбоната или щелочных минеральных вод типа «Боржоми»). Небулайзерная терапия (можно назначать детям грудного и раннего возраста и старше) в первые дни болезни с изотоническим раствором хлорида натрия, т.к. при гриппе больше выражено поражение крупных бронхов; с 3–4 дня заболевания возможно ингаляционное использование муколитиков (например, Лазолвана, Амбробене).

7. Аскорбиновую кислоту или поливитамины.

Этиотропная терапия

Этиотропная терапия включает химиопрепараты (рибавирин, римантадин, осельтамивир, занамивир), индукторы интерферонов (Кагоцел, Циклоферон, Арбидол), сами интерфероны и иммуноглобулины для парентерального применения. При среднетяжелых и тяжелых формах применяют Ремантадин по 50 мг 2 раза в день (детям от 3 до 10 лет) и по 50 мг 3 раза в день (детям старше 10 лет и взрослым). Ремантадин обладает активностью только по отношению к вирусу гриппа А, не дает противовирусного эффекта в отношении вируса А Калифорния 0409. Следует помнить, что рибавирин и Ремантадин дают побочные эффекты, среди которых анемия, поражение почек и печени, поэтому назначение может быть оправдано только манифестным течением гриппа. Занамавир в ингаляциях, осельтамивир подавляют нейраминидазу вируса гриппа А и В и практически блокируют размножение вируса и попадание его в кровь и, таким образом, уменьшают выраженность токсикоза [13]. Осельтамивир рекомендуется применять для лечения гриппа у взрослых и детей старше 12 лет в дозе по 75 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней, а при тяжелых формах заболевания курс может быть продлен до 10 дней. Детям с 1 года осельтамивир назначается в суспензии (разведение в зависимости от массы тела ребенка), при тяжелой форме гриппа его можно использовать в лечении детей с 3-месячного возраста. ВОЗ рекомендует использование ингибиторов нейраминидазы для лечения гриппа у детей до 5 лет, пациентам с тяжелым и осложненным течением гриппа (при первичной вирусной пневмонии), с наличием сопутствующих заболеваний и беременным женщинам.

Донорский нормальный иммуноглобулин с высоким содержанием противогриппозных антител назначают при тяжелой форме гриппа детям младше 2 лет однократно в дозе 1,5 мл, от 3 до 7 лет — 3 мл, старше 7 лет — 4,5 мл, взрослым по 6 мл. При гипертоксической форме дозу иммуноглобулина можно повторить через 12 часов.

Аминокaproновая кислота является антиферментным препаратом. Вирус, прикрепляясь к клетке, использует специфические протеазы для снятия капсидной оболочки. Аминокaproновая кислота блокирует эти ферменты,

НУРОФЕН®
для ДЕТЕЙ

Реклама. Рег.уд. № П N013012/01. П N014745/01. Номер материала 000152. Дата рекламы 01.09.2013

НУРОФЕН® для ДЕТЕЙ
ПРЕПАРАТ ПЕРВОГО ВЫБОРА
ПРИ СИМПТОМАХ ГРИППА И ОРВИ*

* Симптомы: лихорадка и боль. Ибупрофен (действующее вещество ЛС Нурофен) является препаратом первого выбора у детей при боли умеренной интенсивности, а также при сочетании лихорадки и боли. О.В.Зайцева, З.Э.Локшина. Острые респираторные заболевания у детей. М., МГМСУ, 2012 г.

Производитель: Рекитт Бенкизер Хэлскэр Интернешнл Лтд, Тейн Роуд, Ноттингем, NG90 2DB, Великобритания. Представитель в России: ООО "Рекитт Бенкизер Хэлскэр", Россия, 115114, г. Москва, ул. Кожевническая, д.14. Тел./факс 8-800-505-1-500 (звонок бесплатный).

тем самым обрывая действие вируса на первой его стадии. Действует только на первые-вторые сутки от начала болезни. Назначается по 1 чайной ложке 4–5 раз в день до еды в сочетании с закапыванием в носовые ходы (лекарство должно попадать на слизистые оболочки, очищенные от экссудата, поэтому носовые ходы предварительно необходимо промыть растворами трав) или в виде ультразвуковых ингаляций.

Иммуномодулирующая терапия оказывает как профилактическое, так и лечебное действие при гриппе и ОРВИ у детей. Имеются убедительные данные о высокой эффективности индукторов эндогенного интерферона (Арбидол, Циклоферон, Анаферон детский и др.) [14]. Анаферон детский, действие которого основано на введении сверхмалых доз антител к γ -интерферону, может использоваться в лечении и профилактике гриппа у детей, начиная с грудного возраста. Арбидол разрешен к применению у детей с 3-летнего возраста, помимо иммуномодулирующего действия (стимулирует синтез интерферона) препарат обладает противовирусным свойством (ингибирует слияние липидной оболочки вируса гриппа с мембранами эндосом, происходящее при освобождении генетического материала вируса гриппа от наружных белков и липидной оболочки, что нарушает формирование вирусного нуклеокапсида). Назначается детям в возрасте от 3 до 6 лет для лечения гриппа в дозе по 50 мг, от 6 до 12 лет — по 100 мг, старше 12 лет — по 200 мг 4 раза в сутки (каждые 6 ч) в течение 5 дней.

Кагоцел — противовирусный препарат, применяемый для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ у детей в возрасте с 3 лет и старше. Имеет в своем составе низкомолекулярный природный полифенол, получаемый из растительного сырья (хлопчатник). Кагоцел вызывает образование в организме так называемого «позднего» интерферона, являющегося смесью альфа- и бета-интерферонов, обладающих высокой противовирусной активностью. Интерфероновый ответ организма на введение Кагоцела характеризуется продолжительной, до 4–5 суток, циркулирующей интерферона в плазме крови. В ходе клинических исследований было показано, что Кагоцел не обладает токсичностью при применении в культуре клеток человека даже в очень высоких дозах [15]. Таблетки 12 мг для лечения гриппа и других ОРВИ назначают: детям от 3 до 6 лет в первые 2 дня по 1 таблетке 2 раза в день, в последующие 2 дня по 1 таблетке 1 раз в день. Детям старше 6 лет — в первые 2 дня по 1 таблетке 3 раза в день, в последующие 2 дня по 1 таблетке 2 раза в день. Длительность курса лечения 4 дня.

Универсальное действие интерферонов объясняется подавлением репродукции вируса на начальной фазе трансляции-синтеза вирус-специфических белков. Выраженный лечебный эффект при гриппе оказывают Виферон, Генферон в свечах (разрешены к применению детям с рождения). Реаферон-ЕС-Липинт — новый представитель группы липосомальных препаратов, обладает свойствами рекомбинантных интерферонов, однако выгодно отличается от аналогичных пероральных препаратов более высокой степенью безопасности, лучшей переносимостью, более длительным нахождением интерферона в крови и способностью вызывать индукцию эндогенного интерферона. Назначается детям с 3 лет в возрастной дозировке.

Антибактериальная терапия

Назначается при наличии бактериальных осложнений или в тех случаях, когда трудно исключить возможность их возникновения (у детей раннего возраста, при нали-

чии хронических очагов инфекции, при тяжелой форме гриппа). Обычно используют аминопенициллины, макролиды, цефалоспорины перорально или внутримышечно. При тяжелых бактериальных осложнениях назначают препараты широкого спектра действия — цефалоспорины 3-го и 4-го поколений, респираторные фторхинолоны, имипенемы в различных сочетаниях.

Лечение тяжелых форм гриппа осуществляется в специализированном стационаре, где проводится патогенетическое и посиндромное лечение, направленное на устранение неврологических, дыхательных и гемодинамических расстройств. ■

Литература

1. Лыткина И. Н., Малышев Н. А. Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций среди эпидемиологически значимых групп населения // Лечащий Врач. 2010. № 10. С. 66–69.
2. Маянский А. Н. Микробиология для врачей. Нижний Новгород. 1999. 400 с.
3. Приказ Роспотребнадзора от 31.03.2005 № 373. О совершенствовании системы эпидемиологического надзора и контроля за гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями. М.: 2005.
4. Жданов К. В., Львов Н. И., Мальцев О. В. Грипп А (H1N1) California/04/2009: эпидемиология, клиническая картина и этиотропная терапия // Terra Medica. 2010. № 4. С. 3–8.
5. Соминина А. А., Грудинин М. П., Ерошкин М. Ю., Смородинова Е. А., Писарева М. М., Комиссаров А. Б., Коновалова Н. И., Даниленко Д. М., Гудкова Т. М., Киселев О. И. Развитие надзора за гриппом в России в системе национального центра ВОЗ по гриппу // Вопросы вирусологии. 2012. № 6. С. 17–21.
6. Детские инфекции. Справочник практического врача / Под ред. проф. Л. Н. Мазанковой. 2009. С. 64–68.
7. Богомолова И. К., Чавашина С. А., Левченко Н. В. Возрастные особенности течения внебольничных пневмоний у детей в период эпидемии гриппа А/Н1 N1/09 // Сибирский медицинский журнал. 2011. Т. 26. № 2–3.
8. Суховещкая В. Ф., Дондурей Е. А., Дриневский В. П., Соминина А. А., Майорова В. Г., Писарева М. М., Гудкова Т. М., Амосова И. В., Кривицкая В. З., Голованова А. К. Лабораторная диагностика острых респираторных вирусных инфекций в условиях эволюционной изменчивости вирусов гриппа // Журнал инфектологии. 2012. Т. 4, № 1. С. 36–41.
9. Делягин В. М. Тактика педиатра при гипертермии // Лечение и профилактика. 2012. № 3. С. 93–97.
10. Локишина Э. Э., Зайцева О. В., Кешишян Е. С., Зайцева С. В., Семина Г. Ю. Использование жаропонижающих препаратов у детей с острыми респираторными инфекциями // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2010. Т. 89. № 2. С. 113–120.
11. Perrott D. A., Piira T., Goodenough B., Champion G. D. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2004. V. 158 (6). P. 521–526.
12. Prado J., Daza R., Chumbes O. et al. Antipyretic efficacy and tolerability of oral ibuprofen, oral dipyron and intramuscular dipyron in children: a randomized controlled trial // Sao Paulo Med. J. 2006. V. 124 (3). P. 135–140.
13. Малеев В. В., Красникова Т. В., Кондратьева Т. В. Эффективность фармакотерапии гриппа и других ОРВИ в период пандемии гриппа 2009–2010 гг. // Инфекционные болезни. 2010. Т. 8. № 4. С. 62–65.
14. Елкина Т. Н., Кондюрина Е. Г., Грибанова О. А., Лиханов А. В. Этиотропная терапия острых респираторных инфекций на педиатрическом участке. Учебное пособие. Новосибирск. 2012. 85 с.
15. Харламова Ф. С., Учайкин В. Ф., Кладова О. В. Клиническая и профилактическая эффективность индуктора интерферона при ОРВИ у детей младшего дошкольного возраста // Педиатрическая фармакология. 2012. Т. 9. № 1. С. 81–88.



Пищевая аллергия, гастроинтестинальные проявления

В. А. Ревякина, доктор медицинских наук, профессор

ФГБУ НИИ питания РАМН, Москва

Ключевые слова: пищевая аллергия, гастроинтестинальная аллергия, перекрестные реакции, пыльце-пищевая аллергия, аллергены.

Часть 2. Начало статьи читайте в № 4, 2013 г.

Клинические проявления гастроинтестинальной аллергии в зависимости от механизмов развития

В основе развития гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии лежат IgE-опосредованные и не-IgE-опосредованные аллергические механизмы. К IgE-опосредованным гастроинтестинальным проявлениям пищевой аллергии относят: синдром периоральной аллергии, гастроинтестинальную анафилаксию, к не-IgE-опосредованным проявлениям — пищевой энтероколит, пищевой проктоколит; энтеропатию, вызванную белками коровьего молока и злаков. Смешанные IgE- и не-IgE-опосредованные реакции у ряда больных лежат в основе развития аллергических эозинофильных эзофагитов, аллергических гастроудоденитов и аллергических гастроэнтеритов. В таких случаях у 50–60% детей кожные пробы отрицательны и не выявляются аллергенспецифические IgE-антитела к пищевым аллергенам.

Аллергический эозинофильный эзофагит достаточно часто встречается в детском возрасте. Типичными его проявлениями являются симптомы гастроэзофагального рефлюкса (тошнота, дисфагия, рвота, боли в эпигастрии). Наиболее часто возникает в ответ на аллергены коровьего молока, пшеницы, сои, куриного яйца.

Увеличение частоты аллергического эозинофильного эзофагита у детей в последние годы связано с более ранним назначением антацидов и прокинетиков грудным детям с симптомами рефлюкса. При поливалентной пищевой аллергии отмечается наиболее стойкое течение заболевания. В экспериментах на мышах было продемонстрировано, что антациды способствуют развитию пищевой гиперчувствительности и анафилаксии. Долгосрочный прогноз аллергического эозинофильного эзофагита недостаточно ясен, однако считается, что у пациентов, не получивших соответствующее лечение, возможно развитие пищевода Баррета.

Аллергический эозинофильный гастроэнтерит может встречаться

во всех возрастных группах, включая грудной возраст. Аллергический эозинофильный гастроэнтерит проявляется клиникой пилорического стеноза, потерей массы тела, болями в животе, тошнотой, рвотой, диареей, наличием крови в стуле, железодефицитной анемией, гипопальбуниемией, периферическими отеками.

Аллергический эозинофильный эзофагит и аллергический эозинофильный гастроэнтерит при гастроскопическом исследовании желудочно-кишечного тракта характеризуются эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки пищевода, желудка и/или стенок кишечника, гиперплазией базальной зоны, увеличением ворсинок.

Лечение при эозинофильном эзофагите и гастроэнтерите: элиминационная диета, высокие дозы стероидов внутрь, противовоспалительная терапия (кромолин, антилейкотриеновые препараты).

Пищевой проктоколит протекает по не-IgE-опосредованному механизму. Заболевание дебютирует на 2–8 неделе жизни детей, находя-

щихся на искусственном вскармливании молочными или соевыми смесями, но иногда и на грудном вскармливании (в 50% случаев аллергенные белки передаются через материнское молоко). Внешне дети часто выглядят здоровыми, однако при исследовании обнаруживается кровь в стуле в макро- или микроколичествах, отек слизистой оболочки толстой кишки, инфильтрация эозинофилами эпителия и собственной пластинки.

Пищевой энтерит, энтероколит (аллергическая энтеропатия) протекает по клеточно-опосредованному механизму и чаще встречается у детей до 3 месяцев. Пищевой энтероколит развивается у детей, находящихся на искусственном вскармливании, но может возникнуть и у ребенка на грудном вскармливании в ответ на аллергены, проникающие из молока матери. Течение аллергической энтеропатии нередко осложняет вторичная лактазная недостаточность.

При не-IgE-опосредованных энтеропатиях аллергические реакции могут появляться при употреблении 0,3–0,6 г аллергенной пищи на 1 килограмм массы тела. Обычно через 1–3 часа после употребления аллергена наблюдается повторная рвота, диарея, в дальнейшем при сохранении аллергена в рационе формируется синдром мальабсорбции и наблюдается эозинофилия в крови. У 15% детей наблюдается артериальная гипотензия вследствие гиповолемии. В копрограмме обнаруживаются эритроциты, нейтрофилы, эозинофилы; иногда — умеренная стеаторея. При биопсии слизистой оболочки тонкой кишки выявляют признаки воспаления (отек, микрогеморрагии), в собственной пластинке — лимфоциты, тучные и плазматические клетки, содержащие IgM и IgA, в ряде случаев — частичную атрофию ворсинок. У детей старшего возраста может наблюдаться персистирующая лимфонодулярная гиперплазия.

После элиминации пищевого аллергена при не-IgE-опосредованных энтеропатиях симптомы исчезают в среднем через 72 часа. После адекватно подобранной элиминационной диеты повторное введение причинно-значимого пищевого аллергена не приводит к возникновению симптомов из-за формирования к возрасту 1–2 лет оральной иммунологической толерантности.

Синдром периоральной аллергии развивается после употребления в пищу сырых овощей и фруктов, обла-

дающих перекрестной аллергенностью с пылью растений (березы, амброзии, тыквенных растений). Например, у лиц, обладающих повышенной чувствительностью к пыльце березы, возможно развитие периоральной аллергии при употреблении в пищу яблок, моркови, пастернака, сельдерея, фундука, помидоров, киви. Симптомы периоральной аллергии проявляются в виде зуда, отека губ, языка, неба, ротоглотки и обычно купируются достаточно быстро, редко сопровождаясь изменениями со стороны других органов [9, 10].

Целиакия — более тяжело протекающее заболевание, требующее проведения дифференциальной диагностики с пищевой аллергией к злакам. В основе целиакии лежит атрофическая энтеропатия вследствие непереносимости глютена злаковых (пшеницы, ржи, ячменя). Целиакия ассоциирована с фенотипом главного комплекса гистосовместимости HLA-DQ2 и/или HLA-DQ8, который встречается более чем у 95% больных. Точный механизм развития целиакии не известен. Последние исследования показывают, что наряду с иммунными комплексами в процессе поражения слизистой оболочки тонкой кишки участвуют Т-клеточные механизмы. Клинические проявления заболевания разнообразны — от латентного (бессимптомного) течения до тяжелых случаев мальабсорбции с угрожающими жизни расстройствами питания, обезвоживанием, вводно-солевыми нарушениями, авитаминозом, остеопорозом, задержкой роста и развития ребенка. При микроскопии выявляется атрофия ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки с углублением крипт, значительное увеличение количества межэпителиальных лимфоцитов, массивная инфильтрация собственной пластинки лимфоцитами, плазматическими клетками. В отличие от аллергической энтеропатии, у больных целиакией сохраняется пожизненная, то есть не исчезающая со временем и не зависящая от элиминационной диетотерапии, непереносимость глютена.

Колики новорожденных также рассматривают как проявление пищевой аллергии, прежде всего, к белкам коровьего молока (в 44%). Исключение коровьего молока из рациона кормящей матери или замена молочных смесей на смеси на основе гидролизатов казеиновых белков купируют все проявления.

Клинические проявления гастроинтестинальной аллергии в зависимости от уровня поражения слизистой оболочки пищеварительного тракта

I. Поражение в области рта:

1. Рецидивирующий афтозный стоматит.
2. Хейлит и периоральный дерматит.
3. Аллергический стоматит.

II. Поражение пищевода:

1. Эзофагит.
2. Гастроэзофагеальный рефлюкс.

III. Поражение желудка, кишечника (см. выше).

Морфологическая картина при гистохимическом исследовании кишечной стенки характеризуется активным иммунным эозинофильным воспалением слизистой оболочки и подслизистого слоя желудочно-кишечного тракта, сопровождающимся повреждением энтероцитов. Иммунное воспаление с эозинофильной инфильтрацией тканей приводит к стойкому нарушению количественного и видового состава микрофлоры. Необходимо помнить, что в этих случаях дисбактериоз всегда вторичен по отношению к пищевой аллергии. И некорректно проводить локальное лечение дисбактериоза без элиминации пищевого аллергена и коррекции питания. В свою очередь, все вышеописанные проявления со стороны органов пищеварения еще более нарушают расщепление и всасывание пищевых белков, усугубляя течение аллергического процесса.

Аллергические болезни пищеварительной системы часто отождествляются с аллергиями, которые проникают в организм с пищей. В таких случаях необходимо знать пищевые аллергены, вызывающие желудочно-кишечные проявления.

Патогенез

Пищеварительная система обеспечивает переваривание и всасывание пищи и удаление балластных продуктов. Проникновению же чужеродных антигенов препятствуют физико-химические (неиммунные) и клеточные (иммунные) факторы желудочно-кишечного тракта. Эпителиальные клетки кишечника продуцируют толстый слой слизи, в котором задерживаются бактерии и вирусы. Денатурация и гидролиз белковых аллергенов под воздействием низкого pH желудочного сока, полостных, пристеночных, внутриклеточных протеолитических ферментов снижают их антигенные свойства, осуществляя химический барьер.

В основе пищевой аллергии лежит патологический ответ иммунной системы желудочно-кишечного тракта на поступающий пищевой аллерген. Иммунная система желудочно-кишечного тракта ежедневно сталкивается с громадным количеством чужеродных антигенов, в основном подавляя иммунный ответ на них. Врожденный (натуральные клетки-киллеры, полиморфноядерные лейкоциты, макрофаги, эпителиальные клетки) и приобретенный иммунитет (интраэпителиальные и лимфоциты собственной пластинки, пейеровых бляшек, sIgA, цитокины) обеспечивает надежную защиту от чужеродных антигенов. Высокая концентрация sIgA в кишечной слизи усиливает ее барьерные свойства.

Диагностика

В диагностике пищевой аллергии (особенно гастроинтестинальных проявлений) ведущую роль играет анамнез. Правильно собранный анамнез позволяет заподозрить развитие аллергической реакции на пищевой продукт и обосновать последующие этапы аллергологического обследования. Данные, полученные в беседе с пациентом, позволяют предположить как причинно-значимый аллерген, так и механизм развития пищевой аллергии. Так, при IgE-опосредованных реакциях немедленного типа, клинические проявления пищевой аллергии возникают через несколько минут после употребления аллергена, в то время как при не-IgE-опосредованных реакциях манифестация непереносимости может отмечаться через несколько часов или даже дней. Ведение пищевого дневника может выявить причинный аллерген, особенно в случае течения аллергической энтеропатии.

Элиминационная диета является не только лечебным мероприятием, но и диагностическим.

Кожные пробы являются важным инструментом диагностики пищевой аллергии, выявляя причинно-значимый аллерген и степень сенсибилизации к нему. Преимуществом этого метода является быстрое получение результатов в течение консультации, возможность использования нестандартизованных аллергенов, быстрота, простота и безопасность проведения. Проведение кожных проб не имеет возрастных ограничений.

В стандартный набор для проведения кожных проб при пищевой алер-

гии входят: молоко, яйца, арахис, соя, пшеница, лесной орех, треска, креветки, злаки. Часто при проведении кожных проб выявляется/подтверждается перекрестная аллергия с пылевыми аллергенами (например, яблоко, киви — береза). Кожные пробы должны проводиться на фоне отмены ≥ 3 дней системных антигистаминных препаратов (применение местных антигистаминных препаратов не является противопоказанием); топических стероидов $\geq 2-3$ недель (применение системных стероидов в дозе до 30 мг/сут менее недели накануне исследования не является противопоказанием). Кожные пробы должны проводиться в оборудованном кабинете; медицинский персонал должен быть готов к возникновению системных и анафилактических реакций у пациентов. При проведении кожных проб обязателен негативный контроль (0,9% NaCl) и позитивный контроль (гидрохлорид гистамина в концентрации 10 мг/мл). Результаты тестирования оцениваются через 15–20 минут. В зависимости от метода проведения теста оценивается степень сенсибилизации. Клиническая интерпретация результатов кожных проб обязательно должна соотноситься с анамнезом и симптомами заболевания.

Среди лабораторных методов наиболее информативными являются иммунологические: радиоаллергосорбентный тест (RAST), множественный аллергосорбентный тест (МАСТ), метод иммуноферментного анализа (ИФА), выявляющие с большой достоверностью специфические IgE- и IgG-антитела к различным пищевым аллергенам. К настоящему времени исследователям удалось распознать аллергенные эпитопы основных пищевых аллергенов и точно определить, с каким именно эпитопом связываются IgE-антитела данного человека. Последующие анализы показали, что определение эпитоп-специфического связывания лучше коррелирует с клиническими проявлениями, чем количественное определение IgE к целому аллергенному белку. Развивающиеся новые миниатюрные технологии (протеиновый и пептидный микроанализ) вскоре могут позволить врачам обследовать пациента на чувствительность к множеству пищевых аллергенов, исследуя лишь несколько капель крови, и предсказывать, как пациент будет реагировать на пищу, определяя перекрестную реактивность на основе гомологичных эпитопов.

Диагностическая ценность иммунологических методов достаточно высока и составляет 87–90%, информативность же кожного тестирования пищевыми аллергенами — лишь 49%.

Для диагностики гастроинтестинальной пищевой аллергии широко используется эзофагогастродуоденоскопия с электронно-микроскопическим исследованием биоптатов слизистой оболочки пищевода, желудка и тонкой кишки. Пациентам с подозрением на целиакию определяют уровень специфических IgA и IgG к глиадину (глютену), эндомиозиуму и тканевой трансглутаминазе, проводят морфометрическое исследование слизистой оболочки тонкой кишки, HLA-типирование.

Иногда даже скрупулезное ведение пищевого дневника, результаты кожных проб и лабораторные методы не позволяют выделить из множества аллергенов причинно-значимый в возникновении реакций анафилактического типа. В этом случае проведение двойного слепого провокационного теста с плацебо-контролем является единственным методом, позволяющим четко выявить причинно-значимый аллерген.

В настоящее время «золотым стандартом диагностики пищевой аллергии» является проведение двойного слепого плацебо-контролируемого провокационного теста (ДСПКПТ). У детей младшего возраста применяют открытое, но плацебо-контролируемое исследование. Важно, чтобы контроль проведения провокационного теста осуществлялся независимым медицинским персоналом, а не родителями ребенка. Введение в тест плацебо значительно увеличивает достоверность полученных данных. Так, известно, что до 25% всех реакций при пищевой непереносимости наблюдалось на введение плацебо.

Важно отметить, что при одинаковых значениях специфических IgE-антител, результатах кожных проб пороговая чувствительность к одному и тому же аллергену у разных детей различна (например, от 11 мг до 49 г куриного яйца, от 700 мг до 28,5 г злаковых, от 6 мг до 6,7 г трески).

При проведении провокационного теста оценивают объективные классические симптомы анафилактических реакций (крапивница, ринит, рвота, приступ астмы, анафилаксия) и субъективные симптомы (зуд, боли в животе, гиперактивность или вялость, головную боль, мигрень, артрит).

Лечебное питание

Из клинической практики хорошо известно, что с возрастом у детей в большинстве случаев развивается толерантность к пищевым продуктам. Исключение составляют аллергические реакции, возникающие на прием рыбы, морских продуктов, орехов. Вероятность развития толерантности у детей, у которых проявления пищевой аллергии не исчезли к 5 годам, достаточно низкая.

Основным принципом лечения пищевой аллергии по-прежнему остается элиминационная диета с исключением причинно-значимого аллергена. Сохраняя принцип индивидуального подхода при назначении лечебного питания у детей с гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии, необходимо выделить основные положения диетотерапии этой категории больных.

Лечебное питание должно строиться с учетом возраста ребенка и элиминированного причинно-значимого пищевого аллергена, сочетанной патологии органов пищеварения. Диета предусматривает максимальное приближение к физиологическим потребностям детского организма по основным пищевым ингредиентам. Диетотерапия должна способствовать восстановлению метаболических нарушений, нормализации нутритивного статуса ребенка.

Современные методы позволяют индивидуализировать диетотерапию на основе разработанной в Клинике НИИ питания РАМН высокотехнологичной диетологической и медицинской помощи. При составлении диет для детей с гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии используются специализированные диетические продукты. У детей младшего возраста с лечебной целью используются четыре группы специализированных диетических продуктов:

- 1) сывороточные гидролизаты;
- 2) казеиновые гидролизаты;
- 3) адаптированные смеси на основе козьего молока;
- 4) синтетические аминокислотные смеси.

Выбор смеси осуществляется на основании проводимого аллергологического обследования с выявлением индивидуальной непереносимой фракции коровьего козьего молока.

Продолжительность элиминационной диетотерапии должна продолжаться не менее 8 недель и вплоть до полного устранения симптомов заболевания.

При целиакии и герпетиформном дерматите безглютеновая диета должна соблюдаться строго и пожизненно.

Отделением аллергологии, педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии НИИ питания РАМН разработаны и внедрены «персонифицированные» диеты при аллергии к белкам коровьего молока и белкам злаков; проведен анализ эффективности смесей на основе гидролизованного молочного белка, содержащих казеиновую или сывороточную фракции белка. Проведена оценка эффективности смесей на основе козьего молока, смесей, содержащих пребиотики и пробиотики. Использование специализированных лечебных смесей позволяет в значительной степени оптимизировать диетическое питание больных гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии, улучшить течение и исходы болезни.

Медикаментозная терапия

Антигистаминные препараты купируют симптомы периоральной аллергии, IgE-опосредованные кожные проявления, но не показаны при генерализованной анафилаксии. В недавних исследованиях была подтверждена возможность назначения энтеросорбентов при лечении гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии.

Системные и топические кортикостероиды могут быть назначены при IgE-опосредованных и смешанных реакциях (атопический дерматит, бронхиальная астма) и очень тяжелом течении не-IgE-опосредованных гастроинтестинальных реакций. Курс кортикостероидов должен продолжаться до купирования воспалительных симптомов. Появление побочных эффектов является противопоказанием к продолжению лечения.

Для формирования пищевой толерантности возможно проведение аллергенспецифической иммунотерапии, однако она должна проводиться очень осторожно, т. к. вероятность развития анафилактических реакций увеличивается втрое. В некоторых исследованиях показано, что проведение стандартной иммунотерапии аллергии к пыльце березы и амброзии купирует симптомы периоральной аллергии.

Одним из развивающихся направлений терапии пищевой аллергии является фармакологическая коррекция нарушений иммунной системы с применением иммунокоррирующих препаратов, направленных

на стимуляцию или угнетение функции клеток, участвующих в иммунном ответе.

Многочисленные сообщения о возможной эффективности применения кромолина натрия и ингибиторов лейкотриенов в лечении аллергического эозинофильного эзофагита и энтерита не были доказаны в контролируемых исследованиях. Недавно у пациентов с синдромом гиперэозинофилии, в том числе с аллергическим эозинофильным гастроэнтеритом, была показана эффективность лечения анти-интерлейкин-5 антителами. Эозинофилия быстро купировалась, а у пациентов было отмечено значительное клиническое улучшение.

Лечение анафилактических реакций состоит в скорейшем введении адреналина, при необходимости проведении инфузионной симптоматической терапии. Пациенты с сочетанием пищевой аллергии и бронхиальной астмы, имеющие в анамнезе анафилактические реакции на пищу, должны всегда иметь при себе шприц с адреналином и план оказания скорой помощи. ■

Литература

1. Аллергические заболевания у детей и окружающая среда // Под ред. В.А. Ревякиной, О.Н. Нетребенко, М., 2005. 237 с.
2. Пищевая аллергия у детей // Под ред. И.И. Балаболкина, В.А. Ревякиной. М., 2010. 190 с.
3. Jazwiec-Kanyon B. Food allergy — results of an epidemiologic study in school children // Przegl Lek. 2003; 60, Suppl 6: 70–72.
4. Sampson H. A. Update on food allergy // J Allergy Clin Immunol. 2004 May; 113 (5): 805–819; quiz 820.
5. Crespo J. F., Pascual C., Burks A. W. et al. Frequency of food allergy in a pediatric population from Spain // Pediatr Allergy Immunol. 1995 Feb; 6 (1): 39–43.
6. Паттерсон Р., Грэммер Л. К., Гринбергер П. А. Аллергические болезни: диагностика и лечение: Пер. с англ. Под ред. А. Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-медцина, 2000. 768.
7. Ревякина В. А. Общие принципы диагностики и лечения пищевой аллергии у детей // РМЖ. 2000, т. 8, № 18.
8. Kagan R. S. Food allergy: an overview // Environ Health Perspect. 2003 Feb; 111 (2): 223.
9. Grundy J., Matthews S., Bateman B., Dean T. Arshad SH. Rising prevalence of allergy to peanut in children: Data from 2 sequential cohorts // J Allergy Clin Immunol. 2002 Nov; 110 (5): 784–789.
10. Breiteneder H., Ebner C. Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens // J Allergy Clin Immunol. 2000; 106: 27–36.

Bebi®

PREMIUM

НОВЫЙ
ВКУС!

Теперь сладкий сон обеспечен всем!



* Специальный комплекс
пребиотиков Beneo Prebiotic



Детские молочные Каши «Для сладких снов»

Спокойный животик – хороший сон малыша и мамы на всю ночь.

3 питательных злака (овес, рис, кукуруза), которые помогают сохранить чувство сытости на долгое время и способствуют крепкому сну малыша всю ночь.

Полезные травы (ромашка и мелисса) – улучшают засыпание малыша благодаря легкому успокаивающему эффекту.

Вкусное сочетание ягод и фруктов – новая возможность в развитии ребенка через вкусовое разнообразие.

Специальное детское молочко – лучшее усвоение и максимальная польза для ребенка.

* Beneo Prebiotic – пребиотический комплекс, состоящий из инулина и олигофруктозы. Максимально полезное сочетание для улучшения пищеварения.

13 витаминов и 4 минерала – новый улучшенный комплекс витаминов и минералов. Больше пользы для здоровья малыша.



Актуальные и нерешенные проблемы пробиотикотерапии

Н. И. Урсова, доктор медицинских наук, профессор

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва

Ключевые слова: дисбактериоз, воспалительные заболевания кишечника, дети, подростки, антибиотикотерапия, пробиотики, пребиотики.

Уникальность дисбактериоза проявляется, во-первых, в том, что данное заболевание находится в сфере интересов разных медицинских специальностей, и во-вторых, концепция, диагностические и терапевтические критерии дисбактериоза продолжают развиваться, что подтверждается непрерывно возрастающим потоком научных сведений. Во многих странах мира, в том числе и в России, прослеживается устойчивая тенденция к формированию структурно-функциональных изменений микробиоценозов с возрастанием частоты тяжелых ассоциативных патосимбиозов. При этом оценка истинной распространенности последних в обычной клинической практике представляет собой сложную задачу. Для получения корректных данных необходимым требованием считается наличие стандартного определения случая дисбактериоза с четкой системой регистрации, а также доступность качественной микробиологической диагностики. Именно этими обстоятельствами можно объяснить большой разброс статистических показателей относительно реальной частоты дисбактериозов у детей и подростков в современной медицинской литературе [1].

Анализ современных научных исследований убедительно показывает высокую степень функциональных взаимосвязей нарушения микрофлоры с целым рядом заболеваний и патологических состояний. Существенный прогресс достигнут в диагностике и коррекции дисбактериозов. Выработаны четкие показания к проведению исследования кала на микробиоценоз у детей. Многообещающей является методика жидкостной хроматографии, которая обладает повышенной селективностью распознавания короткоцепочечных жирных кислот. Это способствует созданию микробного метаболического «паспорта» при различных болезнях и позволяет принять решение, ориентированное на лечение конкретного больного.

Наиболее важным итогом следует считать рассмотрение вопросов стандартизации, построенных на принципах доказательной медицинской практики, которые позволяют из лавинообразного числа сообщений о результативности предложенных лечебных мероприятий выделить наиболее действенные и обоснованные к обязательному клиническому применению. Широкое и своевременное назначение в медицинской практике новых современных пре- и пробиотиков, в отношении которых получены эталонные доказательства их позитивного влияния, существенно расширило возможности коррекции даже тяжелых форм дисбактериозов у детей [1].

Среди потенциального многообразия причин высокой распространенности дисбактериозов в детской популяции, в качестве главной, можно выделить применение антибиотиков, прямо пода-

вляющих жизнедеятельность кишечных комменсалов и существенно меняющих микробный пейзаж желудочно-кишечного тракта. Более того, доказано, что антибиотики вызывают значительные изменения физико-химических свойств слизи, при этом уменьшается внешний и внутренний слой слизи, повышается проницаемость кишечной стенки и абсорбция содержимого просвета кишечника. Под воздействием антибиотиков могут происходить трансформации в сторону увеличения в популяции нормальной транзитной флоры отдельных видов, характеризующихся наличием факторов патогенности: увеличением адгезивности, высокой биохимической активностью и энтеротоксинпродукцией, множественной лекарственной устойчивостью [2–4]. Последние эпидемиологические исследования, проведенные в Дании, четко свидетельствуют в пользу того, что применение в раннем детстве антибиотиков является неблагоприятным прогностическим фактором развития некоторых воспалительных заболеваний кишечника. 500 тысяч новорожденных были включены в проспективное длительное исследование, в течение которого учитывалось число проведенных курсов антибиотиков и объем антимикробной терапии. Анализ результатов показал, что у младенцев, получавших антибиотики в первые годы жизни, в дальнейшем существенно возрастает заболеваемость болезнью Крона. Кроме того, этот риск пропорционально увеличивается количеству курсов антибиотикотерапии [5]. Эти данные имеют принципиальное значение с точки зрения долгосрочного прогноза, поскольку состав микробиоты толстой кишки — ключевой фактор развития воспалительных заболеваний кишечника [6, 7], частота которых за минувшие 50 лет повысилась многократно и продолжает непрерывно увеличиваться. Вследствие очевидной связи этих болезней с усилением роли условно-патогенной микробной флоры, эти микроорганизмы являются целью терапевтического вмешательства (например, энтеросорбции и пробиотикотерапии).

Данная ситуация способствовала появлению новой концепции способности антибиотика оказывать сопутствующий ущерб (collateral damage). Согласно современным представлениям, collateral damage — термин, используемый для описания экологически нежелательных эффектов антимикробной терапии. Например, селекции лекарственно-устойчивых микроорганизмов, колонизации условно-патогенной микробной флоры и развития инфекции, вызванной множественно-устойчивыми бактериями. Бурное развитие исследований по изучению антибиотикорезистентности бактерий дает основание утверждать, что в ближайшие 20 лет интернисты лишатся последних эффективных антибактериальных препаратов. По данным Европейского центра по профилактике и контролю заболеваний (European Centre for Disease Prevention and Control), ежегодно в Евросоюзе по вине устойчивых к антибиотикам бактерий гибнет около 25 тыс. человек [8]. М. Valvano и соавт. из Западного

университета (Western University), Канада, установили, что как только количество антибиотикорезистентных бактерий в микробной популяции возрастает, они начинают синтезировать и выпускать в окружающую среду небольшие молекулы, которые поглощаются теми бактериями, которые еще не успели выработать устойчивость к препарату. Такое химическое явление было обнаружено среди *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Burkholderia cenocepacia* (возбудителя тяжелых инфекционных заболеваний у больных муковисцидозом). Кроме того, было доказано, что быстрее других выработавшие резистентность бактерии начинают синтезировать белок, который связывается с антибиотиком и блокирует его действие. В результате концентрация антибиотика в органе-мишени быстро снижается [8].

Есть новейшие данные по механизму действия клинических доз ципрофлоксацина, ампициллина и канамицина на культуру митохондрий здоровых клеток человека. Наблюдение показало, что 6-часовое воздействие препаратов не опасно для данных органелл, но после 4-дневного воздействия работа митохондрий ухудшается. Биохимические тесты показали, что в митохондриях разрушаются ДНК, белки и жиры, возникает типичная картина оксидативного стресса. Авторы делают вывод, что предотвратить развитие оксидативного стресса можно приемом антибиотиков бактериостатического действия, например тетрациклина [9].

Что касается другой составной части collateral damage, то анализ современных научных исследований убедительно показывает высокую степень изменений состава слизи и кишечной микрофлоры в результате приема антибиотиков. Установлено, что в кишечнике на фоне антибиотикотерапии вырабатывается меньше слизи, наблюдается деструктуризация муцинов, меняется состав микробиоты, повышается проницаемость кишечной стенки и возникает патологическая транслокация токсинов и кишечных микроорганизмов в открытый кровоток и лимфу. Знание этого фактора риска очень важно для врача первичного звена, постоянно работающего с пациентом, потому что его роль в профилактике таких нарушений микрофлоры переоценить невозможно.

В ряде работ указывается, что, помимо антибиотикотерапии, существенные изменения биоценоза происходят в результате воспалительных заболеваний тонкой и толстой кишки как инфекционной, так и неинфекционной природы [7, 10, 11]. Значительную роль играют транзитные функциональные расстройства билиарной системы, а также ферментопатии и аллергическое поражение слизистой оболочки кишечника.

Отмечено влияние возрастного фактора, так, установлено, что у детей раннего возраста дисбактериоз развивается достаточно быстро, что связано с относительной ферментативной недостаточностью желудочно-кишечного тракта и незрелостью иммунной системы ребенка.

Есть убедительные данные, подтверждающие причинно-следственные связи между состоянием целостной симбиотной эндозоосистемой организма и региональными техногенными, природно-климатическими факторами. С точки зрения медицинской географии ослабление последних двух осуществляется через определенную последовательность компенсаторно-приспособительных реакций, которые в детском возрасте достаточно лабильны, зависят от интенсивности техногенных токсикантов и продолжительности их действия. Имеются доказательства того, что в изучаемых микробиотопах (носоглотка, ротоглотка, толстая кишка, мочеполовая система) детей, проживающих в неблагоприятной эколого-биогеохимической зоне, отмечались серьезные нарушения микробной колонизации. Они проявлялись в снижении и изменении свойств

индигенной микрофлоры, модификации общей микробной обсемененности и появлении условно-патогенных микроорганизмов, несвойственных данному биотопу, сдвигом микробных сообществ в сторону ассоциативного роста грамотрицательных бактерий, что, бесспорно, требует разработки специальной программы коррекции и реабилитации [12].

В целом все исследователи согласны, что экопатогенные факторы реально способны инициировать ряд механизмов, обеспечивающих экспрессию генетически детерминированных атипичных свойств микроорганизмов, повышать уровень мутаций, приводить к созданию нового микроразнообразия, не всегда отвечающего понятию симбиоза. На этом фоне происходит дальнейшая закономерная дестабилизация, которая характеризуется изменением численности и состава бактериальных популяций в биоценотических нишах (не только желудочно-кишечного тракта, но и в других отделах открытых биологических систем: носоглотки, ротовой полости, кожи, мочеполовой системы и др.) в сторону ассоциативного роста грамотрицательных бактерий, несвойственных данному биотопу [3, 13]. В этих условиях тем более важны полученные доказательства того, что грамотрицательные бактерии по сравнению с грамположительными являются более сильными иммуногенами для детского организма и более стойкими к антибактериальному действию не только окружающей среды, но и широкого спектра антибиотиков [2]. Утверждается точка зрения, согласно которой при возникающем микроразнообразии дисбалансе происходит формирование штаммов персистирующих потенциально-патогенных бактерий, способных при ослаблении защитных сил организма ребенка утяжелять течение хронического заболевания. С другой стороны, особого внимания заслуживает установленный факт формирования дефицита целого ряда микроорганизмов, прежде всего бифидобактерий и лактобацилл в соответствующих экологических нишах. В результате чего вероятно значительное снижение естественных защитных систем организма, осуществляемых с помощью следующих механизмов: микрофлора и барьерный эффект, эпителий/слизь и иммунитет [14, 15].

В последние годы в литературе широко обсуждается проблема коррекции структурно-функциональных изменений микробиоценозов желудочно-кишечного тракта. Алгоритм правильной и эффективной коррекции дисбактериозов складывается из нескольких составляющих: своевременного выявления и адекватного лечения основного заболевания, нутритивной поддержки базовой регуляторной системы, оптимального способа терапии дисбиотических нарушений, а также профессиональной квалификации и ответственности лечащего врача. Не вызывает сомнения полезность пробиотикотерапии, которая является оптимальной терапевтической целью при дисбиотических изменениях кишечной микрофлоры и включает следующие направления: развитие антимикробного эффекта, усиление барьерной функции эпителия и модулирование иммунного ответа. Известные к настоящему времени пробиотики подразделяют на классические монокомпонентные, содержащие один штамм бактерий (*Bifidobacterium* spp., *Lactobacilli* spp., *Escherichia coli*); самоэлиминирующиеся антагонисты, не встречающиеся в кишечнике (препараты на основе *B. subtilis*, *Bacillus cereus*, мутантные штаммы *Bacillus* IP 5832); комбинированные препараты (Линекс, Бифиформ и др.) и иммобилизованные на сорбенте живые бактерии или их метаболиты (Бифидумбактерин форте, Пробиформ и др.).

По данным недавних метаанализов, препараты на основе лакто- и бифидобактерий не всегда оказывают позитивное действие на бактериальную экологию и метаболизм в толстой кишке. Под влиянием соляной кислоты, желудочного

сока, желчных кислот, пищеварительных ферментов изменяется выживаемость экзогенных пробиотиков. Изучение этих вопросов показало, что для разных штаммов микроорганизмов степень выживания оценивается на уровне 20–40% [16]. Для лучшего понимания этих событий имеет важное значение информация последних лет о наличии резистентности пробиотиков в кислотно-щелочной среде. В опытах *in vitro* было обнаружено снижение на 3–5 порядков числа жизнеспособных бифидобактерий и лактобацилл сначала в кислой, а затем в щелочной модельных средах, имитирующих процесс пищеварения у человека [17]. В последующем эти данные были подтверждены в экспериментах *in vitro*, в которых вместо модельных сред использовали желудочный сок и дуоденальное содержимое человека. Выполненные исследования показали, что численность пробиотических микроорганизмов снижается до сотен микробных клеток [18]. В прямых опытах на экспериментальных животных с использованием маркированных пробиотиков были подтверждены результаты предыдущих исследований [19]. Конечный вывод этих объединенных данных сформулирован следующим образом: для того, чтобы сохранить пробиотический потенциал, который может быть нивелирован множеством факторов (антибиотики, кислая, щелочная среда, пищеварительные секреты желудочно-кишечного тракта и др.), необходимо использовать дополнительные средства защиты пробиотиков, например, кислотоустойчивые капсулы или пористые микроносители — сорбенты [18, 20].

Принципиально важным с практической точки зрения остается вопрос об оптимальной разовой и курсовой дозе принимаемого пробиотика. С расширением спектра используемых препаратов накопилось множество свидетельств о том, что пробиотики в больших дозах и при длительных курсах терапии могут быть причиной возникновения побочных эффектов [21–25]. Впервые получены доказательства того, что при энтеральном введении экспериментальным животным больших доз пробиотических микроорганизмов возникают патологические состояния, приводящие даже к гибели животного [21]. Есть отдельные публикации, свидетельствующие о том, что превосходящая суточная доза в 5, 10, 100 раз сертифицированных пробиотических препаратов сопровождается прогрессирующим увеличением числа погибших лимфоцитов [22]. Во врачебной практике подтверждается способность различных пробиотиков при использовании в завышенных дозах вызывать цитокиновый дисбаланс, который проявляется лихорадкой, артритом, гепатитами, усилением имеющихся или манифестацией скрытых аутоиммунных нарушений [23–25]. Приведенные доказательства заставляют задуматься над оптимизацией длительности пробиотикотерапии и возможности гибко ее индивидуализировать.

Следующим важным этапом изучения позитивного воздействия пробиотиков стали исследования по сравнению функциональных возможностей моноштаммовых, мультиштаммовых и мультивидовых препаратов. Обсуждается вопрос об оптимальной пробиотической культуре, которая, по мнению экспертов, должна быть смешанной. Смешанные штаммы пробиотиков дополняют действия друг друга на организм человека, т.е. проявляют синергические свойства. Основой для такой постановки вопроса послужили многие исследования, показывающие, что микробиоценоз кишечника — это сложная ассоциация бактерий, поэтому топическая аппликация с адгезией будет более успешной у многоштаммового (мультивидового) пробиотика [26–28]. Вместе с тем следует иметь в виду известную особенность современных заболеваний, какой является многофакторность их развития. В этой ситуации становится очевидным, что в качестве препаратов выбора должны предлагаться

рационально комбинированные пробиотики, имеющие широкий спектр физиологических эффектов [28, 29]. Именно такие пробиотики обеспечивают принципиально новую возможность предотвращать или снижать риск развития многофакторных заболеваний, поскольку пробиотические свойства являются штаммоспецифическими [27].

На настоящий момент нет единого мнения об антибиотикорезистентности (чувствительности) лакто- и бифидосодержащих пробиотиков. По существующим зарубежным современным рекомендациям, всем больным, получающим антибиотики, должны назначаться антибиотикорезистентные пробиотики. Бесспорно, что в основе таких рекомендаций должны лежать принципы доказательной медицины, учитывающие данные экспериментального и клинического изучения чувствительности пробиотических микроорганизмов к различным антибактериальным препаратам. В некоторых исследованиях показано, что прием лактосодержащего пробиотика может предотвратить снижение популяций кишечных лактобацилл в результате применения антибиотиков [30–35]. В других сообщениях подчеркивается высокая чувствительность лакто- и бифидосодержащих пробиотиков, входящих в состав коммерческих препаратов, к широко-спектрным антибиотикам, таким как ампициллин, гентамицин, цефтриаксон, амикацин, доксициклин, ципрофлоксацин, рифампицин [36]. Приведенные доводы позволили сделать заключение о том, что одновременный прием антибиотиков с пробиотиками возможен, но для этого нужно учитывать чувствительность или резистентность пробиотических микроорганизмов к планируемым антибактериальным препаратам или назначать мультиштаммовый (мультивидовый) пробиотик [15, 37].

Существует и альтернативное мнение (S.J. Allen и соавт.), которое получили в результате выполнения клинического многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с участием более 17 тыс. пожилых пациентов, помещенных в стационар и проходящих курс лечения пероральными или внутривенными антибиотиками [38]. Все участники исследования были разделены на две группы, в одной из которых использовали однократно в течение 21-го дня полиштаммовый препарат, содержащий бифидобактерии и лактобациллы в суточной дозе 6×10^{10} КОЕ, а во второй — плацебо. Было показано, что частота возникновения антибиотикоассоциированной диареи и тяжелых нежелательных явлений в обеих группах не имела каких-либо различий (10,4% против 10,8%, плацебо и пробиотик соответственно, $p = 0,71$) [38]. Значимость этого исследования, однако, ограничена по нескольким причинам: а) старческий возраст испытуемых (65 лет и старше); б) наличие сопутствующих соматических расстройств, сопровождающихся изначальным дефицитом пробиотической кишечной микрофлоры; в) не проанализированы группы применявшихся антибиотиков; г) недостаточно продуманная схема назначения пробиотика; д) не рассматриваются выходные параметры пробиотика (штаммовый состав, форма выпуска — капсула, таблетки, покрытые оболочкой, молочнокислый продукт и т.д.). На наш взгляд, результаты этой работы не могут быть использованы для рекомендаций относительно дозировок, режимов, длительности приема пробиотиков при антибиотикоассоциированной диареи у пациентов других возрастных категорий.

В связи с низкой эффективностью мероприятий, направленных на восстановление нормальной кишечной микрофлоры, возникла необходимость поиска новых биотехнологических приемов по разработке и производству пробиотиков, направленных на получение высококонцентрированных суспензий пробиотических микроорганизмов, сред высушивания и стабилизации свойств лиофилизированных бактерий. В настоящее

время существуют объективные доказательства, что надосадочная жидкость, содержащая экзосомы, оказывает наиболее выраженное влияние на восстановление нормальной кишечной микрофлоры у подопытных животных. В одном из недавних экспериментальных исследований по изучению действующего вещества (штаммы гомопробиотических лактобацилл, бифидобактерий), инактивированной нативной культуры и жидкой питательной среды обнаружено, что они обладают разной скоростью восстановления кишечного микробиоценоза. Нативные пробиотические бактерии и инактивированные микроорганизмы не уменьшают степень выраженности дисбиотических изменений в толстой кишке. И только надосадочная жидкость улучшает состояние микробиоценоза практически по всем показателям [39]. Приведенные доводы позволили сделать заключение о том, что основной вклад в эффективность пробиотических препаратов вносят продукты жизнедеятельности микроорганизмов — экзосомы, а микробные клетки, их продуцирующие, не участвуют в восстановлении микробиоценоза. Результаты данного исследования дают мощный импульс к развитию новых уникальных технологий выделения из бесклеточных фильтратов или супернатантов биологически активных экзосом, перспективных для нового класса пробиотических препаратов, лишенных ряда недостатков, присущих современным пробиотикам.

Хилак® форте — известный представитель пробиотиков метаболитного типа, содержит беззародышевый водный субстрат продуктов обмена веществ *Escherichia coli* DSM 4087, *Streptococcus faecalis* DSM 4086, *Lactobacillus acidophilus* DSM 4149, *Lactobacillus helveticus* DSM 4183 и вспомогательные вещества.

Хилак® форте регулирует равновесие кишечной микрофлоры и нормализует ее состав. Благодаря содержанию в составе препарата продуктов обмена нормальной микрофлоры, Хилак форте способствует восстановлению нормальной микрофлоры кишечника биологическим путем и позволяет сохранить физиологические и биологические функции слизистой оболочки кишечника. Входящая в состав препарата биосинтетическая молочная кислота и ее буферные соли восстанавливают физиологическую кислотность желудочно-кишечного тракта. На фоне роста облигатных микроорганизмов под воздействием препарата нормализуется естественный синтез витаминов группы В и К. Содержащиеся в пробиотике короткоцепочечные жирные кислоты обеспечивают восстановление баланса кишечной микробиоты при инфекционных заболеваниях кишечника, стимулируют регенерацию эпителиальных клеток кишечной стенки, восстанавливают нарушенный водно-электролитный баланс в просвете кишки. Имеются данные о том, что Хилак® форте усиливает защитные функции организма благодаря стимуляции иммунного ответа.

Многогранное положительное действие Хилак® форте позволяет определить основные направления его использования в медицине. Согласно литературным данным, пробиотик, восстанавливая кишечную микрофлору у больных с синдромом раздраженного кишечника, способствовал нормализации моторики пищеварительной трубки, уменьшению болевого синдрома, флатуленций и вздутия живота. В работе установлено, что сокращались сроки реабилитации и были существенно снижены затраты на восстановительную терапию [40]. Последний факт тем более важен, так как обеспечивает достижение консенсуса между высокой клинической эффективностью и минимизацией материальных издержек, связанных с приобретением препарата.

Практически сходные результаты получены в другой работе, выполненной в педиатрии [41]. Изучено применение Хилак® форте у детей с обстипационным вариантом синдрома раздраженного кишечника, ассоциированного дисбакте-

риозом. Непосредственные результаты лечения оценивались по совокупности клинических, лабораторных и инструментальных данных. Включение пробиотика в комплекс лечебных мероприятий принципиально изменяло течение синдрома раздраженного кишечника и позволило снизить частоту абдоминальной боли и метеоризм. Отчетливый элиминационный эффект пробиотика получен в отношении клебсиелл, цитробактера и грибов рода *Candida*, что сопровождалось в свою очередь нормализацией количественного содержания бифидобактерий, лактобацилл, кишечной палочки и энтерококков. Отмечалась хорошая динамика в копрограмме больных: снижалось количество непереваренных мышечных волокон, растительной клетчатки и зерен крахмала, ликвидировалась иодофильная флора.

Большой интерес представляет работа Н.И. Леонтьевой и соавт. [42], в которой проведена оценка эффективности Хилак® форте у 30 больных с острыми кишечными инфекциями и хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта с явлениями дисбактериоза кишечника. Хилак® форте оказывал более выраженное, чем базисные средства, положительное влияние на сроки исчезновения интоксикации, диспепсических явлений, нормализацию стула. Хилак® форте восстанавливал микробиоценоз толстой кишки, что подтверждалось сменой характера микрофлоры с достоверным уменьшением количества условно-патогенных микроорганизмов. Параллельно отмечалось нормализующее действие его на жирные кислоты с короткой цепью, их изоформы, а также pH фекалий, количества нейтральных и солей жирных кислот. Препарат способствовал уменьшению выраженности воспаления в слизистой оболочке толстой кишки и атрофических процессов в ней.

С использованием другого дизайна, в ходе простого, контролируемого, со сравнительной оценкой эффективности Хилак® форте и Бифидумбактерина в отношении симптомов осмотической диареи у больных детей острой кишечной инфекцией отмечено достоверно более быстрое и стойкое купирование основных проявлений болезни (интоксикации, эксикоза, кишечного и абдоминального синдромов), сокращение сроков пребывания в стационаре. После 7-дневного курса терапии Хилак® форте отмечено отсутствие изменений в структуре кишечной микрофлоры с одновременным улучшением в метаболитном статусе, характеризующимся тенденцией к нормализации общего уровня летучих жирных кислот и их соотношений [43].

И.Т. Щербаковым и соавт. [44] были проведены клинические испытания Хилак® форте для терапии хронического колита с сопутствующим дисбактериозом. Новые гистологические данные свидетельствуют об устранении атрофических процессов в слизистой оболочке толстой кишки, исчезновении дистрофических изменений эпителиального пласта и восстановлении его функциональной способности, снижении степени активности патологического процесса в ней и санации пристеночной микробиоты от кампилобактерий.

Еще в одном исследовании была продемонстрирована сходная клиническая эффективность Хилак® форте. Было рандомизировано 60 больных острыми кишечными инфекциями и хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта с явлениями дисбактериоза. Сравнивались — испытуемый препарат к комбинации Бифидумбактерина и Лактобактерина [45]. Было установлено, что применение Хилак® форте существенным образом сказалось на ликвидации основных клинических симптомов заболевания, особенно на ликвидации интоксикации, диспепсических проявлений и сроков нормализации стула. После лечения нормобиоценоз наблюдался у 43,3% пациентов, принимавших Хилак® форте, и у 14,3% в группе

сравнения. Согласно бактериологическому исследованию, все основные условно-патогенные микроорганизмы (гемолизующие штаммы эшерихий, *Proteus*, *Staphylococcus* spp., грибы рода *Candida*) также оказались чувствительны к Хилак® форте. Высокие терапевтические возможности Хилак® форте отмечены в отношении репарации слизистой оболочки толстой кишки, во-первых, он ускорял процесс обновления эпителиального пласта, во-вторых, снижал степень выраженности воспаления.

Углубленное изучение механизмов действия Хилак® форте позволило подойти к оптимальному решению проблемы липидного дистресс-синдрома в хирургии. В этих исследованиях были обнаружены выраженные нарушения функции печени, характерные для жирового гепатоза. Показатели метаболизма печени находились в прямой корреляционной зависимости с уровнями и профилями летучих жирных кислот в кале, а также величиной анаэробного индекса. Терапия Хилак® форте проводилась в течение 2–6 месяцев в зависимости от тяжести нарушений. Препарат, восстанавливая структурно-метаболические нарушения микробиоценоза толстой кишки при липидном дистресс-синдроме, способствовал нормализации метаболических функций печени [46].

В последние годы появились интересные публикации о выраженных нарушениях различных функций печени при желчнокаменной болезни, причиной которых является декомпенсированный дисбактериоз толстой кишки. Было доказано, что назначение Хилак® форте за 2 месяца до холецистэктомии восстанавливало нормальный микробиоценоз толстой кишки, активность ретикулоэндотелиальной системы печени и улучшало метаболические процессы в ней [46].

Оптимистичным представляется исследование, проведенное у больных с опухолевыми заболеваниями системы крови, получавших комбинированную цитостатическую и антибактериальную терапию с коррекцией дисбиотических нарушений препаратом Хилак® форте. Было доказано, что данный пробиотик способствует регенерации физиологической флоры кишечника биологическим путем, что выражалось стабилизацией или нормализацией профиля короткоцепочечных жирных кислот в кале. Установлено, что при этом создавались оптимальные условия для роста облигатных микроорганизмов и обеспечивалась регенерация поврежденной стенки кишечника [47].

Детализированный анализ [48] клинических исследований Хилак® форте позволяет достоверно судить о высоком терапевтическом потенциале пробиотика метаболитного типа в комплексном лечении острых и хронических воспалительных заболеваний органов пищеварения у детей всех возрастных групп, а также у взрослых; убедительно доказан хороший профиль безопасности препарата. ■

Литература

1. Урсова Н. И. Дисбактериозы кишечника в детском возрасте: инновации в диагностике, коррекции и профилактики. Рук-во для врачей. М., 2013. 243 с.
2. Volland E. J., Clasener H. et al. Influence of amoxycillin erythromycin and roxitromycin on colonization resistance and appearance of secondary colonization in healthy volunteers // J Antimicrob Chemotherapy. 1987; 13: 131–138.
3. Beyer G., Heimer-Bau M. et al. Impact of Moxifloxacin versus Claritromycin on normal oropharyngeal microflora // Eur J Clin Microbiol Inf Dis. 2000; 7: 548–450.
4. Mundy L. M., Sahm D. F., Gilmore M. Relationships between Enterococcal virulence and antimicrobial resistance // Clin. Microbiol. Rev. 2000; 4: 513–522.
5. Hviid A., Svanstrom H., Frisch M. Использование антибиотиков и воспалительные заболевания кишечника у детей // Gut. 2011; 60: 49–54.
6. Dethlefsen L., Eckburg P. B., Bik E. M., Relman D. A. Assembly of the human intestinal microbiota // Trends Ecol Evol. 2006; 21: 517–523.

7. Penders J., Stobberingh E. E., van den Brandt P. A., Thijs C. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders // Allergy. 2007; 62: 1223–1236.
8. Valvano M. et al. Chemical communication of antibiotic resistance by a highly resistant subpopulation of bacterial cells. PLoS ONE, 03.07.2013, doi: 10.1371/journal.pone.0068874.
9. Collins J. et al. Bactericidal antibiotics induce mitochondrial dysfunction and oxidative damage in mammalian cells. Science Translational Medicine, 03.07.2013, doi: 10.1126/scitranslmed.3006055.
10. Shreiner A., Huffnagle G. B., Noverr M. C. The Microflora Hypothesis of allergic disease // Adv Exp Med Biol. 2008; 635: 113–134.
11. Timmerman H. M., Koning C. J. M., Mulder L., Rombouts F. M., Beynen A. C. Monostrain, multistrain and multispecies probiotics. A comparison of functionality and efficacy // Int J Food Microbiol. 2004; 96: 219–233.
12. Акоев Ю. С. Функциональные особенности недоношенных детей в раннем онтогенезе. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1999. 46 с.
13. Imazumi R., Hirata K., Zommara M. et al. Effects of cultured milk products by Lactobacillus and Bifidobacterias species on secretion of the bile acids in hepatocytes and in rats // J. Nutr. Sci. Vitaminol (Tokio). 1992; 4: 186–191.
14. Урсова Н. И. Микробиоценоз открытых биологических систем организма в процессе адаптации к окружающей среде // Русский медицинский журнал. Детская гастроэнтерология и нутрициология. 2004. Т. 12. № 16. С. 957–959.
15. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 1: Микрофлора человека и животных и ее функции. М.: Грантъ, 1998. 288 с.
16. Bezkorovainy A. Probiotics: determinants of survival and growth in the gut // Am J Clin Nutr. 2001; 73: 399 S–405 S.
17. Дармов И. В., Чичерин И. Ю., Погорельский И. П., Лундовских И. А. Выживаемость микроорганизмов пробиотиков в условиях in vitro, имитирующих процесс пищеварения у человека // Эксперимент и клин. гастроэнтерология. 2011. № 3. С. 6–11.
18. Дармов И. В., Чичерин И. Ю., Ердякова А. С., Погорельский И. П., Лундовских И. А. Сравнительная оценка выживаемости микроорганизмов пробиотиков в составе коммерческих препаратов в условиях in vitro // Кишечная микрофлора. Сборник научных статей. 2012. № 1. С. 11–15.
19. Дармов И. В., Чичерин И. Ю., Погорельский И. П., Лундовских И. А., Дурнев Е. А. Выживаемость микроорганизмов пробиотиков в желудочно-кишечном тракте экспериментальных животных // Журн. инфектол. 2012. Т. 4. № 1. С. 68–74.
20. Ботина С. Г., Ивашкина Н. Ю., Маев И. В. Молекулярно-генетические характеристики и пробиотический потенциал бактерий рода Lactobacillus // Молекулярная медицина. 2011. № 2. С. 53–57.
21. Чичерин И. Ю., Дармов И. В., Богачева Н. В. и др. Исследование влияния больших доз пробиотика бифидумбактерин и микроорганизмов аутофлоры кишечника на организм белых мышей и показатели клеточного иммунитета // Кишечная микрофлора. Сборник научных статей. 2012. № 1. С. 24–29.
22. Ердякова А. С., Чичерин И. Ю., Лундовских И. А., Погорельский И. П. Экспериментальная оценка лимфоцитотоксического действия бифидобактерий и лактобактерий // Кишечная микрофлора. Сборник научных статей. 2012. № 1. С. 21–23.
23. Marteau P., Shanahan F. Basic aspects and pharmacology of probiotics an overview on pharmacokinetics, mechanisms of action and side effects // Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2003; 17 (5): 725–740.
24. Доронин А. Ф. Функциональное питание. М.: Грантъ. 2–2. 296 с.
25. Чичерин И. Ю., Дармов И. В., Погорельский И. П. и др. Заместительное действие пробиотиков: миф или реальность // Кишечная микрофлора. Сборник научных статей. 2012. № 1. С. 35–40.
26. Famularo G., Di Simone C., Matteuzzi D., Pirovano F. Traditional and high potency probiotic preparations for oral bacteriotherapy // Biodrugs. 1999; 12: 544–570.
27. Sanders M. E., Huis in't Veld J. Bringing a probiotic-containing functional food to the market: microbiological, product, regulatory and labeling issues // Antonie Van Leeuwenhoek. 1999; 76: 293–315.
28. Dunne C., Murphy L., Flynn S., O'Mahony L., O'Halloran. et al. Probiotics: from myth to reality. Demonstration of functionality in animal models of disease and in human clinical trials // Antonie Van Leeuwenhoek. 1999; 76: 279–292.
29. Rolfe R. D. The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health // J Nutr. 2000; 130 (2 S Suppl): 396–402 S.

30. Лыкова Е.А. Микроэкологические и иммунобиологические нарушения и обоснование применения пробиотиков при инфекционной патологии у детей. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2000. 44 с.
31. Hickson M., D'Souza A. L., Muthu N. et al. Use of probiotic Lactobacillus preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial // BMJ. 2007; 335 (7610): 80.
32. Beausoleil M., Fortier N., Guenette S. et al. Effect of a fermented milk combining Lactobacillus acidophilus C11285 and Lactobacillus casei in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Can J Gastroenterol. 2007; 21: 732–736.
33. Tong J. L., Ran Z. H., Shen J. et al. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during Helicobacter pylori eradication therapy // Aliment Pharmacol Ther. 2007; 25: 155–168.
34. Zoppi G., Cinquetti M., Benini A., Bonamini E., Minelli E. Modulation of the intestinal ecosystem by probiotics and lactulose in children during treatment with ceftriaxone // Curr Therap Res. 2001; 62: 418–435.
35. Plummer S. F., Garaiova I., Sarvotham T. et al. Effect of probiotics on the composition of the intestinal microbiota following antibiotic therapy // Int J Antimicrob Agents. 2005; 26: 69–74.
36. Дармов И.В., Чичерин И.Ю., Погорельский И.П., Лундовских И.А., Тетерина И.С. Экспериментальное изучение чувствительности микроорганизмов пробиотиков к антибактериальным препаратам // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011. № 9. С. 102–107.
37. Koning C. J. M., Jonkers D. M. A. E., Stobberingh E. E. et al. The effect of a multispecies probiotic on the intestinal flora and bowel habits in healthy volunteers treated with amoxicillin // Am J Gastroenterol. 2007; 102: 1–12.
38. Allen S. J., Wareham K., Wang D. et al. Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile diarrhea in older inpatients (PLACIDE): a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial // Lancet. 2013; doi: 10.1016/S0140-6736 (13)61218-0.
39. Чичерин И.Ю., Погорельский И.П., Дармов И.В. и др. Пробиотики: вектор развития // Практическая медицина. 2012. № 3. С. 47–55.
40. Парфенов А.И. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника: вопросы лечения и профилактики // Consilium medicum. 2001. Вып. 6. С. 298–300.
41. Урсова Н.И., Соцкова Е.А., Миронова О.С. и др. Применение пробиотиков в комплексной терапии хеликобактерассоциированных гастроудуденитов у детей // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Материалы VI Международного симпозиума «Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с Helicobacter pylori». 2003. Т. XIII. № 3. С. 59.
42. Леонтьева Н.И., Щербаков И.Т., Партин О.С. и др. Применение Хилак-форте у больных с острыми и хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта и дисбактериозом кишечника / Материалы IX Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 2001. С. 262.
43. Мазанкова Л.Н., Ильина Н.И., Кондракова О.А., Затевалов А.М. Оценка нарушений микробиоценоза при острых кишечных инфекциях у детей и их коррекция // Трудный пациент. 2004. Т. 2. № 9. С. 11–16.
44. Щербаков И.Т., Грачева Н.М., Аваков А.А. и др. Патоморфология слизистой оболочки толстой кишки у больных с острыми кишечными инфекциями // Практикующий врач. 1999. № 3. С. 19–21.
45. Грачева Н.М., Леонтьева Н.И., Щербаков И.Т., Партин О.С. Хилак-форте в комплексном лечении больных острыми кишечными инфекциями и хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта с явлениями дисбактериоза // Consilium Medicum. 2004. № 1. С. 31–34.
46. Петухов В.А. Результаты лечения внепеченочных билиарных дисфункций при липидном дистресс-синдроме // Consilium Medicum. 2003. № 3. С. 10–18.
47. Максимов И.К., Ардатская М.Д. Нарушения микробиоценоза на фоне полихимиотерапии у больных опухолевыми заболеваниями системы крови: новые методы диагностики и коррекции // Фарматека. 2004. № 13. С. 79–84.
48. Урсова Н.И. Дисбактериозы кишечника у детей, особенности пробиотикотерапии // Русский медицинский журнал. 2013. № 2. С. 89–96.

Хилак форте

для нормализации
микрофлоры кишечника



С первого дня
приема антибиотиков

Хилак форте

- Способствует восстановлению нормальной микрофлоры кишечника
- Нормализует естественный синтез витаминов группы В и К
- Стимулирует регенерацию эпителиальных клеток кишечной стенки
- Содержит короткоцепочечные летучие жирные кислоты

С Хилаком форте кишечнику комфортно!



За дополнительной информацией обращаться:
Общество с ограниченной ответственностью «Тева»
Россия, 119049 Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 1 |
Тел. +7 495.6442234 | Факс +7 495.6442235 | www.teva.ru
Группа компаний Teva: ООО «Тева» | ООО «ПЛИВА РУС» |
ООО «ратиофарм РУС» | IVAX | PLIVA | ratiopharm

Реклама

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей: отечественный рабочий протокол 2013 года

С. В. Бельмер*,¹, доктор медицинских наук, профессор

В. Ф. Приворотский**, доктор медицинских наук, профессор

*ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

**СПб ГБУЗ Консультативно-диагностический центр для детей, Санкт-Петербург

Ключевые слова: гастроэзофагеальный рефлюкс, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, внутрипищеводная суточная рН-метрия, ингибиторы протонной помпы.

На XX Конгрессе детских гастроэнтерологов России и стран СНГ, который проходил в Москве 19–21 марта 2013 г. под эгидой Общества детских гастроэнтерологов России, был принят новый отечественный рабочий протокол диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у детей. Протокол был подготовлен ведущими специалистами в области детской гастроэнтерологии и прошел широкое обсуждение. Авторы протокола: В. Ф. Приворотский, Н. Е. Луппова, С. В. Бельмер, Ю. С. Апенченко, Н. В. Басалаева, М. М. Гурова, А. А. Звягин, А. А. Камалова, Е. А. Корниенко, А. В. Мызин, Н. В. Герасимова, А. Б. Моисеев, А. А. Нижевич, Д. В. Печуров, С. Г. Семин, Е. А. Ситникова, Е. С. Дублина, А. И. Хавкин, П. Л. Щербаков, С. И. Эрдес.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — это хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся определенными пищеводными и внепищеводными клиническими проявлениями и разнообразными морфологическими изменениями слизистой оболочки пищевода вследствие ретроградного заброса в него желудочного или желудочно-кишечного содержимого. Следует сразу отметить некоторые терминологические нюансы. На протяжении многих лет в русском языке использовался термин «гастроэзофагальный», имеющий «классическое» для медицинской терминологии греческое происхождение от слова «gastroesophagalis». Термин «гастроэзофагеальный» пришел в русский язык из английского языка в конце 1990-х гг. в период массового

увлечения англоязычными терминами и практически вытеснил первоначальный вариант. Несмотря на то, что первый термин и является правильным с точки зрения медицинской терминологии, вопрос о его возвращении может быть решен только коллегиально в ходе широкого обсуждения.

ГЭРБ — многофакторное заболевание, а непосредственной его причиной является гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР). ГЭР означает непроизвольное забрасывание желудочного либо желудочно-кишечного содержимого в пищевод, что сопровождается поступлением в пищевод несвойственного ему содержимого, способного вызвать физико-химическое повреждение слизистой оболочки.

Истинная частота ГЭРБ у детей неизвестна. Частота выявления рефлюкс-эзофагита у детей с заболеваниями пищеварительной системы составляет, по данным разных авторов, от 8,7% до 17% [1–3].

Традиционно различают две формы ГЭР.

Физиологический ГЭР (понятие, имеющее в основном теоретическое значение), который встречается у здоровых людей любого возраста, наблюдается чаще после приема пищи и характеризуется частотой не более 50 эпизодов в день при длительности не более 20 с. При этом физиологический ГЭР не имеет клинических эквивалентов и не приводит к формированию рефлюкс-эзофагита.

Патологический ГЭР является основной формой формирования ГЭРБ, наблюдается в любое время суток, часто не зависит от приема пищи, характеризуется высокой частотой и ведет к повреждению слизистой оболочки пищевода.

Выделяют также кислотный рефлюкс вследствие попадания в него преимуще-

ственно желудочного содержимого (главные повреждающие агенты — пепсин и соляная кислота желудка) и щелочной рефлюкс при попадании в пищевод желудочного и дуоденального содержимого (главные повреждающие агенты — желчные кислоты и панкреатические ферменты).

Возникновение патологического ГЭР может быть связано с недостаточностью кардии, нарушением клиренса пищевода, нарушением моторики желудка и двенадцатиперстной кишки. Нарушение клиренса пищевода и гастродуоденальной моторики часто связаны и с нарушением функции вегетативной нервной системы различного происхождения. Важными предрасполагающими факторами развития ГЭРБ являются также ожирение, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (СГПОД). Инфицирование и эрадикация *Helicobacter pylori* (HP) не играют решающей роли в генезе ГЭРБ, что отмечается и в 4-м Маастрихтском консенсусе [4].

Провоцирующими факторами развития ГЭРБ являются нарушение режима и качества питания, состояния, сопровождающиеся повышением интраабдоминального давления (запоры, неадекватная физическая нагрузка, длительное наклонное положение туловища и т. д.), респираторная патология (бронхиальная астма, муковисцидоз, рецидивирующий бронхит и т. д.), некоторые лекарственные препараты (холиноблокаторы, седативные и снотворные средства, β -адреноблокаторы, нитраты и т. д.), курение, алкоголь.

В структуре клинических проявлений ГЭРБ у детей выделяют эзофагеальные и экстраэзофагеальные

¹ Контактная информация: belmersv@mail.ru

Таблица 1

Нормальные показатели 24-часового pH-мониторинга пищевода у детей (по T. R. DeMeester, 1999 [6])

Показатели pH-мониторинга	Верхняя граница нормы
Общее время с pH менее 4,0, %	4,2
Время с pH менее 4,0 в вертикальном положении, %	6,3
Время с pH менее 4,0 в горизонтальном положении, %	1,2
Общее число рефлюксов	46
Число рефлюксов продолжительностью более 5 минут	3
Время наиболее продолжительного эпизода рефлюкса, мин	9,2
Обобщенный показатель DeMeester	14,5

Таблица 2

Система эндоскопических признаков ГЭР у детей (по G. Tytgat в модификации В. Ф. Приворотского)

Морфологические изменения
I степень
Умеренно выраженная очаговая эритема и (или) рыхлость слизистой абдоминального отдела пищевода
II степень
То же + тотальная гиперемия абдоминального отдела пищевода с очаговым фибринозным налетом и возможным появлением одиночных поверхностных эрозий, чаще линейной формы, располагающихся на вершинах складок слизистой
III степень
То же + распространение воспаления на грудной отдел пищевода. Множественные (иногда сливающиеся) эрозии, расположенные не циркулярно. Возможна повышенная контактная ранимость слизистой
IV степень
Язва пищевода. Синдром Барретта. Стеноз пищевода
Моторные нарушения
А. Умеренно выраженные моторные нарушения в области нижнего пищеводного сфинктера (НПС) (подъем Z-линии до 1 см), кратковременное спровоцированное субтотальное (по одной из стенок) пролабирование на высоту 1–2 см, снижение тонуса НПС
В. Отчетливые эндоскопические признаки недостаточности кардии, тотальное или субтотальное спровоцированное пролабирование на высоту более 3 см с возможной частичной фиксацией в пищеводе
С. То же + выраженное спонтанное или спровоцированное пролабирование выше ножек диафрагмы с возможной частичной фиксацией

симптомы. К первым относятся изжога, регургитация, симптом «мокрого пятна», отрыжка, одинофагия, дисфагия. Экстраэзофагеальные симптомы представлены жалобами, свидетельствующими о вовлечении в процесс бронхолегочной системы, ЛОР-органов, сердечно-сосудистой системы, зубной эмали. Кроме того, следствием ГЭРБ может быть нарушение сна.

Наиболее часто у детей встречается ГЭР-ассоциированная бронхолегочная патология (в частности, бронхообструктивный синдром и бронхиальная астма). Так, по различным данным, частота ГЭР при бронхиальной астме у детей колеблется в диапазоне от 55% до 80% [5]. При этом ГЭР может вызывать развитие респираторных заболеваний двумя путями. Прямой путь обусловлен попаданием аспирационного

материала (рефлюксат) в просвет бронхов, что приводит к развитию дискрипии, отека и бронхоспазма. При непрямым (неврогенном) механизме дискрипии отек и бронхоспазм возникают вследствие рефлекса из нижней трети пищевода, замыкающегося на бронхах по афферентным волокнам блуждающего нерва. Данный рефлекс напрямую зависит от степени выраженности эзофагита.

Следует помнить также о возможных побочных эффектах теофилинов и глюкокортикоидных гормонов, широко используемых в лечении бронхиальной астмы. Эти препараты снижают тонус кардии, провоцируя тем самым прорыв антирефлюксного барьера.

План обследования при подозрении на ГЭРБ у детей может быть представлен следующим образом.

Обязательные методы исследования:

1. Суточный pH-мониторинг пищевода и желудка (при наличии аппаратуры).
2. Фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) с биопсией (по показаниям).
3. Гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки пищевода (не менее двух).
4. Контрастная рентгеноскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (при подозрении на структурные изменения ЖКТ, предрасполагающие к ГЭР, СГПОД).
Дополнительные методы исследования:

1. Интраэзофагеальная импедансометрия.
2. УЗИ пищевода.
3. Импульсная осциллометрия дыхательных путей.
4. Радиоизотопное исследование пищевода.
5. Манометрия пищевода.
6. Определение функции внешнего дыхания.
7. ЭКГ (в т. ч. холтеровское мониторирование).

Могут быть показаны консультации кардиолога, пульмонолога, ЛОР-врача, стоматолога, ортопеда.

«Золотым стандартом» диагностики патологического ГЭР считается суточное внутрипищеводное pH-мониторирование, позволяющее не только зафиксировать рефлюкс, но и определить степень его выраженности, а также выявить влияние различных провоцирующих моментов на его возникновение и подобрать адекватную терапию.

При оценке полученных результатов используются принятые во всем мире нормативные показатели, разработанные T. R. DeMeester (табл. 1) [6].

Определяется также индекс рефлюкса (ИР), который представляет собой отношение времени исследования с pH < 4 к общему времени исследования (в%). ГЭР следует считать патологическим, если время, за которое pH достигает 4,0 и ниже, занимает 4,2% всего времени записи, а общее число рефлюксов превышает 50.

Хотя первоначально представленные выше показатели были ориентированы на взрослых и детей старше 12 лет, опыт их применения как в нашей стране, так и за рубежом показал возможность их использования во всех возрастных группах.

Эндоскопическое исследование является определяющим для постанов-

ки диагноза ГЭРБ. В ходе исследования есть возможность оценить состояние слизистой оболочки пищевода, а также степень выраженности моторных нарушений в области пищеводно-желудочного перехода. Для наиболее объективной оценки мы предлагаем пользоваться эндоскопическими критериями G. Tytgat (1990) в модификации (табл. 2).

Пример эндоскопического заключения: «Рефлюкс-эзофагит II-B степени».

Хромоэндоскопия с водным раствором Люголя (10 мл 1–4% раствора йодида калия) позволяет более четко определить место для проведения биопсии. Неизменный многослойный плоский неороговевающий эпителий пищевода после нанесения красителя приобретает черную, темно-коричневую или зеленовато-коричневую окраску. Отсутствие окрашивания эпителия слизистой оболочки наблюдается при выраженном воспалении, дисплазии, метаплазии и раннем раке.

Прицельная биопсия слизистой оболочки пищевода у детей с последующим гистологическим изучением материала проводится по следующим показаниям: 1) расхождение между рентгенологическими и эндоскопическими данными в неясных случаях; 2) при атипичном течении эрозивно-язвенного эзофагита; 3) при подозрении на метапластический процесс в пищеводе (барреттовская трансформация); 4) папилломатоз пищевода; 5) подозрение на малинизацию опухоли пищевода. В других случаях необходимость биопсии определяется индивидуально. Следует отметить, что только гистологическое исследование позволяет достоверно оценить наличие или отсутствие метапластических изменений слизистой оболочки пищевода. В этой связи рекомендуется максимально широкое проведение биопсии при ГЭРБ.

Рентгенологическое исследование позволяет выявить ГЭР и структурные нарушения со стороны ЖКТ, к нему предрасполагающие. В современных условиях показаниями для рентгенографии является подозрение на аномалии ЖКТ, СГПОД, т.е. она имеет дифференциально диагностическое значение.

Проводится исследование пищевода и желудка с барием в прямой и боковой проекциях и в положении Тренделенбурга с небольшой компрес-

Клинико-морфологические варианты ГЭРБ у детей					
Клинический диагноз	Клиническая картина	ФЭГДС	СГПОД	Гистология	Внепищеводные проявления
ГЭРБ, типичная форма	+	+	+/-	+	+/-
ГЭРБ, эндоскопически негативная форма	+	–	–	+/-	+/-
ГЭРБ, пищевод Барретта	+/-	+	+/-	Метаплазия кишечная +, дисплазия +/-	+/-
Рефлюкс-эзофагит, бессимптомная форма	–	+	+/-	+	–
Рефлюкс-эзофагит, метапластическая форма	+/-	+	+/-	Метаплазия желудочная +	–

сией брюшной полости. Оценивают проходимость взвеси, диаметр, рельеф слизистой, эластичность стенок, патологические сужения, ампулообразные расширения, перистальтику пищевода, высоту заброса контраста и др.

С помощью контрастной рентгеноскопии есть возможность диагностировать ГЭР (I–IV степеней), а также СГПОД. Следует помнить об ограничениях в проведении рентгеноскопических процедур детям младше 14 лет.

Интраэзофагеальная импедансометрия основана на изменении интраэзофагеального сопротивления в результате ГЭР и в восстановлении его исходного уровня по мере очищения пищевода. Сочетанная рН-импедансометрия является оптимальным методом диагностики ГЭР и позволяет выявить любой его вариант. Сочетанная рН-импедансометрия может быть использована для диагностики патологического ГЭР, исследования пищевода клиренса, определения среднего объема рефлюктата, диагностики СГПОД, дискинезии пищевода, недостаточности кардии. В ходе исследования также оценивается кислотность желудочного сока в базальную фазу секреции. Можно предположить, что данный метод в будущем займет центральное место в диагностическом процессе.

Следует отметить, что, несмотря на то, что интраэзофагеальная импедансометрия, манометрия пищевода, ультразвуковое исследование пищевода и радионуклидное исследование (желудочно-пищеводная сцинтиграфия) указаны в протоколе, в широкой практической деятельности по различным причинам они применяются достаточно редко.

В качестве классификации ГЭРБ предлагается использовать приведенную ниже рабочую классификацию

В.Ф.Приворотского и Н.Е.Лупповой (2006) [7].

Рабочая классификация ГЭРБ у детей

I. Степень выраженности ГЭР (по результатам эндоскопического исследования):

- ГЭР без эзофагита/ГЭР с эзофагитом (I–IV степени);
- степень моторных нарушений в зоне пищеводно-желудочного перехода (А, В, С).

II. Степень выраженности ГЭР (по результатам рентгенологического исследования):

- ГЭР (I–IV степени);
- наличие СГПОД.

III. Степень выраженности клинических проявлений:

- легкая;
- средней степени тяжести;
- тяжелая.

IV. Внепищеводные проявления ГЭРБ:

- бронхолегочные;
- оториноларингологические;
- кардиологические;
- стоматологические.

V. Осложнения ГЭРБ:

- пищевод Барретта;
- стриктура пищевода;
- постгеморрагическая анемия.

Пример диагноза. Диагноз основной: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (рефлюкс-эзофагит II-B степени), среднетяжелая форма.

Осложнение: постгеморрагическая анемия.

Диагноз сопутствующий: бронхиальная астма, неатопическая, среднетяжелая форма, межприступный период.

Хронический гастродуоденит с повышенной кислотообразующей функцией желудка, *НР* (–), в стадии клинической субремиссии.

ГЭРБ — гетерогенное заболевание, имеющее различные клинико-

Таблица 4

Рекомендации больным ГЭРБ по изменению образа жизни	
Рекомендации	Комментарии
1. Спать с поднятым головным концом кровати (не менее чем на 15 см)	Уменьшает продолжительность закисления пищевода
2. Диетические ограничения: • снизить содержание жира (сливки, сливочное масло, жирная рыба, свинина, гусь, утка, баранина, торты); • повысить содержание белка; • снизить объем пищи; • избегать раздражающих продуктов (соки цитрусовых, томаты, кофе, чай, шоколад, мята, лук, чеснок, алкоголь и др.)	Жиры снижают давление НПС Белки повышают давление НПС Уменьшается объем желудочного содержимого и рефлюксы Прямой повреждающий эффект. Кроме того кофе, чай, шоколад, мята, алкоголь снижают давление НПС.
3. Снизить вес при ожирении	Избыточный вес — предполагаемая причина рефлюкса
4. Не есть перед сном, не лежать после еды	Уменьшает объем желудочного содержимого в горизонтальном положении
5. Избегать тесной одежды, тугих поясов	Повышают внутрибрюшное давление, усиливают рефлюкс
6. Избегать глубоких наклонов, длительного пребывания в согнутом положении (поза «огородника»), поднятия руками тяжестей более 8–10 кг на обе руки, физических упражнений, связанных с перенапряжением мышц брюшного пресса	Повышают внутрибрюшное давление, усиливают рефлюкс
7. Избегать приема ряда лекарств: седативных, спазмолитических, транквилизаторов, антагонистов Са, теофиллина, холинолитиков	Снижают давление НПС или замедляют перистальтику пищевода.
8. Прекратить курение	Курение значительно уменьшает давление НПС

морфологические формы. В табл. 3 приводятся пять основных форм заболевания.

В табл. 3 под обозначением «клиническая картина» предполагаются «верхние» диспепсические признаки (изжога, регургитация, отрыжка и т.д.). Под ФЭГДС подразумеваются эндоскопические признаки ГЭР (степень выраженности эзофагита). Под СГПОД подразумеваются эндоскопические и/или рентгенологические признаки аксиальной грыжи. В столбце «гистология» заложены как признаки воспаления слизистой оболочки пищевода, так и признаки метаплазии (дисплазии) эпителия пищевода. В столбце «внепищеводные проявления» находят отражение ГЭР-ассоциированные бронхолегочные заболевания (наиболее часто встречающиеся в детской практике), ЛОР-патология, кардиологические заболевания (нарушения ритма сердца) и др.

Лечение пациентов с ГЭРБ

Лечебные мероприятия при ГЭРБ состоят из трех компонентов: 1) комплекс немедикаментозных воздействий, главным образом нормализация

образа жизни, режима дня и питания; 2) консервативная терапия; 3) хирургическая коррекция.

В целом настоящие рекомендации соответствуют практическому руководству по диагностике и лечению детей с ГЭРБ, предложенному Североамериканским обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов (The North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition, North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, NASPGHAN) и Европейским обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов (The European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) в 2006 г. [3].

У большинства детей раннего возраста диагноз ГЭРБ выглядит одиозным, однако главный механизм ее (ГЭР) уже сформировался, и у части пациентов появляется специфическая симптоматика разной степени выраженности, что определяет необходимость раннего начала терапии.

На первом этапе лечения необходимо успокоить родителей, обучить их простейшим приемам постуральной терапии и назначить молочную смесь

с загустителем. Постуральная терапия (терапия положением) у грудных детей заключается в кормлении ребенка под углом 45–60 градусов, что препятствует регургитации и аэрофагии. Рекомендуется положение на левом боку. В ночное время целесообразно приподнимать головной конец кровати на 10–15 см.

Что касается диеты, рекомендуется использовать антирефлюксные (АР) смеси, содержащие клейковину рожкового дерева, рисовый крахмал, амиллопектин и др.

При обильных срыгиваниях и рвотах вследствие патологического ГЭР у ребенка может развиваться дистрофия, дегидратация, а также селективная недостаточность ряда микро-нутриентов. Наиболее характерными пищевыми дефицитами является недостаточность К, Р, Mg, Fe, витаминов В₁₂, В₆, РР, фолиевой кислоты. С этого времени целесообразно использовать элементы парентерального питания с последующей заменой его энтеральным.

Вопрос о комплексном медикаментозном лечении грудных детей с патологическим ГЭР и синдромом срыгиваний решается строго индивидуально, а выбор программы зависит от конкретного случая и не подлежит схематизации.

Лечение детей старшего возраста также начинается с комплекса немедикаментозных методов лечения, приведенных в табл. 4.

Основными лекарственными препаратами, применяемыми в настоящее время для лечения ГЭРБ у детей, являются антацидные, антирефлюксные (альгинаты) и антисекреторные средства (ингибиторы протонной помпы (ИПП) и блокаторы Н₂-гистаминовых рецепторов (Н₂ГБ)). Антисекреторные средства являются основной лекарственной группой в лечении ГЭРБ у детей, кроме пациентов с эпизодически возникающими симптомами.

Антисекреторные препараты

В большинстве случаев ГЭРБ в качестве средств первой линии терапии рассматриваются ИПП. В то же время следует отметить, что назначение долгосрочной терапии ИПП без установленного диагноза ГЭРБ нежелательно. В настоящее время в России применение большинства ИПП и Н₂ГБ разрешено у детей старше 12 лет.

Препарат эзомепразола Нексиум в гранулах и пеллетах (10 мг) разрешен

к применению у детей с возраста 1 год. Он зарегистрирован в РФ как средство лечения ГЭРБ у детей. Эффективность его применения в столь раннем возрасте имеет серьезную доказательную базу. Пациентам с массой тела более 10 кг, но менее 20 кг Нексимум назначается по 10 мг один раз в сутки, пациентам с массой тела 20 кг и более — по 10–20 мг один раз в сутки в течение 8 недель. Эзомепразол в таблетках по 20–40 мг применяется у детей старше 12 лет.

Препарат рабепразола Париет также может назначаться детям с 12-летнего возраста.

При длительной терапии следует применять минимальную эффективную дозу препарата. В большинстве случаев достаточно однократного приема ИПП в сутки. ИПП не следует назначать детям в возрасте до 1 года. Длительность терапии ИПП составляет 8 нед.

Существенным недостатком H_2 ГБ является развитие тахифилаксии и толерантности при длительной терапии. Для H_2 ГБ характерно быстрое начало действия, в связи с чем, подобно антацидам, они могут быть эффективны при приеме «по требованию», однако требуют постепенной отмены во избежание эффекта «рикошета». H_2 ГБ следует назначать при невозможности назначения ИПП.

Прокинетические препараты

Хотя методами доказательной медицины и не было получено веских данных о клинической эффективности прокинетики при ГЭРБ, однако положительный опыт их практического применения не позволяет отказаться от их использования. Хотя в рекомендациях NASPGHAN/ESPGHAN и указывается на побочные действия прокинетики, реально они наблюдаются крайне редко. Для курсового лечения ГЭРБ применяется антагонист допаминовых рецепторов домперидон (Мотилиум) и агонист опиатных рецепторов тримебутин (Тримедат).

Алюминийсодержащие антациды и альгинаты

Алюминийсодержащие антациды и альгинаты эффективны в режиме терапии «по требованию» при эпизодической изжоге. Длительное использование антацидов при ГЭРБ не рекомендуется. Особенно осторожность следует соблюдать при назначении антацидов на длительный срок детям раннего возраста.

Лечение ГЭРБ без эзофагита, эндоскопически негативный вариант ГЭРБ

Лечение ГЭРБ без эзофагита, эндоскопически негативный вариант ГЭРБ предусматривает применение а) антацидных препаратов, преимущественно в виде геля или суспензии: Фосфалюгель, Маалокс, Альмагель и др.; б) антирефлюксных средств (альгинаты — Гевискон); в) прокинетики: домперидон (Мотилиум, Мотилак, Мотониум), тримебутин (Тримедат); г) симптоматической терапии (например, лечение ГЭРБ-ассоциированной респираторной патологии).

Следует отметить, что, согласно совместным рекомендациям NASPGHAN и ESPGHAN 2009 года по диагностике и лечению ГЭРБ у детей, основой терапии всех вариантов ГЭРБ (включая неэрозивные формы), кроме пациентов со спорадическими симптомами, являются кислотоподавляющие препараты (ИПП и H_2 ГБ).

Лечение ГЭРБ с рефлюкс-эзофагитом

При ГЭРБ с рефлюкс-эзофагитом применяют антисекреторные препараты (ИПП эзомепразол — Нексимум, омепразол — Лосек, Омез, Гастрозол, Ультоп и др.; рабепразол — Париет) в соответствии с возрастными рекомендациями. Дополнительными средствами являются: а) антациды; б) антирефлюксные средства (альгинаты — Гевискон); в) прокинетики; г) симптоматическая терапия.

Примером базисной лечебной программы может быть следующий вариант: Нексимум — 10–20 мг/сутки однократно в течение 8 недель (см. возрастные дозировки) или рабепразол (Париет) в дозе 10–20 мг/сутки однократно — три недели; Фосфалюгель три недели или Гевискон (Гевискон-форте) по 5,0 мг 3 раза в день после еды — 2 недели; Мотилиум — три-четыре недели.

Учитывая разноречивые сведения о взаимосвязи инфицирования *НР* и развития ГЭРБ у детей, решение об антихеликобактерной терапии у *НР*-положительных пациентов принимается строго индивидуально.

Кроме того, у многих пациентов может быть целесообразным назначение нейротропной терапии, принимаемая во внимание значимость состояния нервной системы, вегетативного отдела, в генезе ГЭРБ, включая вазоактивные препараты (Кавинтон (винпоцетин), циннаризин и др.), ноотропные препараты (Пантогам, Ноотропил и др.), препараты комплексного дей-

ствия (Инстенон, Фенибут, глицин и др.) Необходимость подключения данного вида терапии решаются совместно с неврологами.

Третий компонент комплексной программы лечения — использование физиотерапевтических методик, направленных на коррекцию моторных нарушений за счет стимуляции гладкой мускулатуры пищевода (СМТ-форез с Церукалом на область эпигастрия) и вегетативного дисбаланса за счет улучшения церебральной и спинальной гемодинамики (дециметровая терапия на воротниковую зону, «электросон»). Весьма активно могут использоваться также фитотерапия и бальнеотерапия.

Рекомендуется назначение следующих травяных сборов:

- трава чистотела — 10,0 г, трава тысячелистника — 20,0 г, цветки ромашки — 20,0 г, трава зверобоя — 20,0 г; настой принимать 1–2 стакана в день;
- ромашка аптечная — 5,0 г, цветки календулы лекарственной — 20,0 г, листья мать-и-мачехи — 20,0 г; настой принимать по 1 столовой ложке 3–4 раза в день за 15–20 мин до еды;
- ромашка аптечная — 5,0 г, трава зверобоя — 20,0 г, листья подорожника большого — 20,0 г; настой принимать по 1 столовой ложке 3–4 раза в день за 15–20 мин до еды.

Из минеральных вод предпочтительны слабоминерализованные щелочные воды, такие как Екатерингофская, Боржоми, Славяновская, Смирновская и т.д., которые назначаются в теплом и дегазированном виде за 30–40 мин до еды в течение 4 недель. После приема минеральной воды больному целесообразно полежать, что обеспечивает более длительный контакт воды со слизистой оболочкой желудка; для усиления лечебного эффекта можно рекомендовать прием минеральной воды в положении лежа через трубочку.

Детям с ГЭРБ в период ремиссии рекомендуется санаторно-курортное лечение в санаториях желудочно-кишечного профиля. Наиболее показаны для таких больных специализированные санатории: «Дюны» в Ленинградской области, санатории в Кисловодске, Пятигорске, Ессентуках и т.д.

Хирургическая коррекция

Показания к хирургической коррекции при ГЭРБ в общем виде могут быть представлены следующим образом:

1. Выраженная симптоматика ГЭРБ, существенно снижающая качество

жизни больного, несмотря на неоднократные курсы медикаментозной антирефлюксной терапии.

2. Рецидивирующая ГЭР-ассоциированная респираторная патология.
3. Длительно сохраняющаяся эндоскопическая картина рефлюкс-эзофагита III–IV степени на фоне неоднократных курсов терапии.
4. Осложнения ГЭРБ (кровотечения, стриктуры, пищевод Барретта).
5. Сочетание ГЭРБ со скользящей грыжей пищеводного отверстия диафрагмы.

У детей наиболее часто применяется фундопликация по Ниссену, реже операции по Талю, Дору, Тоупе. В последние годы активно внедряется лапароскопическая фундопликация.

Вопросы диспансеризации ГЭРБ в педиатрической практике до конца не разработаны. Необходимо учитывать, что ГЭРБ — это хроническое рецидивирующее заболевание, что предполагает необходимость наблюдения педиатром или гастроэнтерологом за этой группой детей до перевода их во взрослую сеть. Наблюдение осуществляет участковый педиатр, гастроэнтеролог поликлиники или

районный гастроэнтеролог. По показаниям — консультации следующих специалистов: кардиолога, пульмонолога, ЛОР-врача, стоматолога, ортопеда. Частота осмотров — определяется клинико-эндоскопическими данными и составляет не менее двух раз в год. Частота проведения ФЭГДС определяется индивидуально, исходя из клинико-анамнестических данных, результатов предшествующих эндоскопических исследований и длительности клинической ремиссии.

Таким образом, разработанный протокол определяет на основе доказательной базы наиболее эффективные диагностические и лечебные мероприятия при ГЭРБ у детей, а также оптимальный алгоритм действий для практического врача. ■

Литература

1. Коваленко А. А., Бельмер С. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь // Лечащий Врач. 2008; 1: 14–18.
2. Van Soest E. M., Dieleman J. P., Siersema P. D., Sturkenboom M. C., Kuipers E. J. Increasing incidence of Barrett's oesophagus in the general population // Gut. 2005; 54 (8): 1062–1066.
3. Vandenplas Y., Rudolph C. D., Di Lorenzo C.,

Hassall E., Liptak G., Mazur L. et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009; 49: 498–547.

4. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. A., Atherton J., Axon A. T., Bazzoli F., Gensini G. F., Gisbert J. P., Graham D. Y., Rokkas T., El-Omar E. M., Kuipers E. J. European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection — the Maastricht IV/Florence Consensus Report // Gut. 2012; 61 (5): 646–644. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302084.
5. Thakkar K., Boatright R. O., Gilger M. A., El-Serag H. B. Gastroesophageal reflux and asthma in children: a systematic review // Pediatrics. 2010; 125 (4): e925–930.
6. Campos G. M., Peters J. H., DeMeester T. R., Oberg S., Crookes P. F., Mason R. J. The pattern of esophageal acid exposure in gastroesophageal reflux disease influences the severity of the disease // Arch Surg. 1999; 134 (8): 882–887.
7. Приворотский В. Ф., Луннова Н. Е. Кислотозависимые заболевания у детей (клиническая картина, диагностика, лечение). Учеб. пособие. 2-е изд., испр. и доп. СПб.: Изд. дом СПбМАПО, 2005. 136 с.



Нексиум® 10 мг

эзомепразол

Доктор (Спасибо)

НЕКСИУМ ПЕЛЕТЫ. КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ. Регистрационный номер: ПН-001170. Международное непатентованное название: Эзомепразол. Торговое название: Нексимум®. Лекарственная форма: гранулы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, и гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь. Показания: ГЭРБ — лечение хронического рефлюкса, эзофагита, — длительное подавление кислотности после манифестации хронического рефлюкса, эзофагита для предотвращения рецидивов; — симптоматическое лечение ГЭРБ. Явления диспепсии желудка и диспептической кишки. В составе комбинированной терапии: — лечение являющейся диспептической кишки, ассоциированной с Helicobacter pylori; — профилактика рецидивов пептической язвы, ассоциированной с Helicobacter pylori. Длительная кислотоподавляющая терапия у пациентов, перенесших кровотечение из пептической язвы (кроме внутреннего применения препарата, позволяющего избежать жесткой диеты для профилактики рецидивов). Пациенты, длительно принимающие НВБТ: — замедление являющейся слизистой (приемом НВБТ); — профилактика являющейся и диспептической кишки, связанной с приемом НВБТ у пациентов, вносящих в другие риски. Синдром Зерингера-Эллисона или другие состояния, характеризующиеся патологической гиперсекрецией желудка, в том числе, аденокарциномой пилорического протокола. Пониженная чувствительность к эзомепразолу, замедленным биотрансформации или другим нарушениям, влияющим на состав препарата. Неискусственная непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция или сахарно-молочная недостаточность. Детский возраст до 1 года или масса тела менее 10 кг (по данным соотношения данных об эффективности и безопасности применения препарата у данной группы пациентов, детский возраст 1–11 лет (по другим показаниям, кроме лечения эрозивного эзофагита и симптоматического лечения ГЭРБ) и детский возраст старше 12 лет по другим показаниям, кроме ГЭРБ. Эзомепразол не должен применяться совместно с эзомепразолом и метформин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственных взаимодействий»). С осторожностью: тяжелая почечная недостаточность (вызывает ограничение). Побочные действия. Также возможны побочные эффекты, не зависящие от режима дозирования препарата, отмеченные при применении препарата Нексимум®, как в ходе клинических исследований, так и при постмаркетинговом применении. Частота: >1/100: головная боль, боль в животе, диарея, метеоризм, тошнота/рвота, запор, нечасто: >1/1000, <1/1000: диспепсия, зуд, сыпь, крапивница, сонливость, бессонница, головокружение, парестезия, сыпь на рту, непереносимость лактозы, периферические отеки, повышенная активность печеночных ферментов, редко: >1/10000, <1/10000: реакции гиперчувствительности (например, лихорадка, ангионевротический отек, анафилактическая реакция/анафилактический шок), бронхоспазм, тахикардия (с жуткой или без), артралгия, миалгия, лейкопения, тромбоцитопения, депрессия, галлюцинации, возбуждение, замешательство, нарушение вкуса, стоматит, кандидоз желудочно-кишечного тракта, диспепсия, фотосенсибилизация, недомогание, потливость, очень редко: <1/100000: агранулоцитоз, панцитопения, гемолитическая анемия, эритроцитопения, почечная недостаточность, энцефалопатия у пациентов с заболеваниями печени, мышечная слабость, интерстициальный нефрит, гипонатриемия, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, гипонатриемия, гипонатриемия вследствие тяжелой гипонатриемии, гипонатриемия вследствие гипонатриемии, микроangiopathic coagulation. Температура хранения: — не выше 25°C. Срок годности: — 3 года. Дата утверждения: — 07.05.2013.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Нексимум (пелеты и гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь, 10 мг). Регистрационное удостоверение ПН-001170. Изменения №2 от 17.05.2013. 2. Tolia et al. BMC Pediatrics 2010; 10:41. 3. Vandenplas Y., Rudolph C.D. et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 49:498–547.

Нексиум 10 мг – терапия выбора для детей с ГЭРБ, начиная с 1 года

Информация для медицинских работников. Перед назначением препарата ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению. Для получения дополнительной информации обращаться в ООО «АстраЗенека Фармасьютикалс»: Россия, 125284, Москва, ул. Бетанов, д.3, стр.1. Тел. +7 (495) 799-56-99, факс +7 (495) 799-56-98, www.astrazeneca.ru



Питание ребенка и иммунитет: в погоне за идеалом

С. Г. Грибакин¹, доктор медицинских наук, профессор

О. А. Боковская

А. А. Давыдовская

ООО «Аника РУ», Москва

Ключевые слова: дети, иммунитет, питание, грудное молоко, детские молочные смеси, длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты, нуклеотиды, пребиотики.

Новорожденные дети и дети грудного возраста подвержены воздействию огромного числа потенциально патогенных микроорганизмов. Иммунная система, которая выполняет функцию защиты от инфекции, хотя и достигает определенной степени развития к моменту рождения ребенка, но остается еще недостаточно зрелой и, следовательно, не способна функционировать в полном объеме. Возможности организма новорожденного противостоять инфекции весьма ограничены, но это в определенной степени компенсируется за счет пассивного иммунитета, получаемого от матери.

Пассивный иммунитет обеспечивает как передаваемыми трансплацентарно от матери плоду в третьем триместре беременности IgG, выполняющими функции антител, так и за счет IgA-антител, присутствующих в грудном молоке. Кроме IgA (включая секреторные IgA — sIgA), в грудном молоке содержится большое количество других нутриентов, выполняющих иммунные функции и поддерживающих иммунную систему ребенка. Некоторые защитные факторы грудного молока имеют слишком сложное строение, и их невозможно воссоздать в составе детских молочных смесей (ДМС). Например, содержащиеся в грудном молоке IgA-антитела не удастся воспроизвести в составе ДМС. Однако в отношении других пищевых компонентов это оказалось возможным. В настоящей статье рассматривается развитие иммунной системы новорожденных и грудных детей и уделено особое внимание роли иммунной системы в защите от инфекций. Кроме того, обсуждаются иммуномодулирующая роль разнообразных иммунонутриентов

грудного молока и возможности использования этих пищевых веществ при производстве современных ДМС.

Иммунная система ребенка и ее развитие

Начало развития иммунной системы приходится на стадию эмбриогенеза, когда первые гематопоэтические клетки возникают вне эмбриона, в желточном мешке. На 6-й неделе гестации стволовые гематопоэтические клетки развиваются в мезодерме плода, в так называемом аорта-гонадомезонефроне [1]. Затем гематопоэтические стволовые клетки мигрируют в печень плода и иницируют эритропоэз [2]. На 7-й неделе гестации клетки заселяют развивающуюся вилочковую железу. Их заселение в костный мозг происходит значительно позже, на 20-й неделе гестации [3].

В тимусе Т-лимфоциты претерпевают ряд изменений, сопровождающихся развитием Т-клеточных рецепторов. Развитие клеток-киллеров и разнообразных дендритных клеток (ДК) также происходит в тимусе. В костном мозге образуются В-лимфоциты, гранулоциты, моноциты и ДК. Развитие лимфоидных клеток и органов представляет собой сложный процесс с участием факторов роста (цитокинов и хемокинов), рецепторов и молекул адгезии. На раннем этапе развитие иммунной системы не зависит от антигенной стимуляции.

К моменту рождения ребенка происходит фундаментальная перестройка всей иммунной системы. Появившись на свет, младенец попадает из практически стерильной внутриутробной среды во внешнюю среду, где обитает множество бактерий. В первые дни жизни поверхности слизистых оболочек пищеварительного тракта и дыхательных путей ребенка активно заселяются бактериальными сообществами [4].

При рождении лимфоидная система остается еще незрелой, хотя она относительно развита. На этом этапе Т- и В-лимфоциты являются наивными, поскольку они еще не встречались с антигенами и не несут иммунологической памяти. Не исключено, что фетальные Т-лимфоциты могут трансплацентарно встречаться с рядом антигенов, но эта точка зрения остается дискуссионной [5]. Активация Т-лимфоцитов приводит к ответу, в котором доминирует продукция Th2-цитокинов (интерлейкинов ИЛ-4 и ИЛ-5) при относительно низкой продукции Th1-цитокина — γ-интерферона [6].

Подобно Т-лимфоцитам, В-лимфоциты являются наивными и незрелыми при рождении ребенка, а запоминающие В-лимфоциты еще не развиты [7]. Тем не менее, новорожденный способен осуществить иммунный ответ с антителообразованием либо против первичной инфекции, либо при первичной вакцинации с помощью белок-содержащих вакцин. Однако новорожденные не способны реагировать на полисахаридные антигены, что делает их чрезвычайно восприимчивыми в отношении инфекций, вызванных полисахарид-инкапсулированными бактериями, к которым относятся стафилококки группы В и пневмококки. Полисахарид-специфические В-лимфоциты в этом возрасте уже обнаруживаются, но еще не способны к экспрессии корцептора CD21, который необходим для ответа на эти антигены [8].

В первые дни жизни ребенка его желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и респираторный тракт колонизируются микроорганизмами. Спектр комменсальных и патогенных микроорганизмов и соответствующих патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (ПАМП) чрезвычайно широк. В принципе, иммунная система способ-

¹ Контактная информация:
gribakin@anika-ru.ru

на к ответу практически на любой триггер. Однако в настоящее время установлено, что иммунная система реагирует не на любой стимул, а только на опасные сигналы из окружающей среды [9]. При этом включается механизм, когда ПАМП распознаются полиморфным набором рецепторов врожденной и приобретенной иммунной системы [10], что и определяет направленность развития иммунной системы как в детском возрасте, так и у взрослого человека.

Инфекции в раннем возрасте

Во время беременности иммунная система плода функционирует в содружестве с иммунной системой матери. После рождения иммунная система новорожденного должна переключиться на самостоятельные рельсы, чтобы осуществлять защиту ребенка от патогенов и оказаться способной вырабатывать толерантность к безопасным антигенам, например, пищевым антигенам.

Компетентность иммунной системы новорожденного прогрессивно возрастает в первые месяцы жизни. Специфические особенности иммунной системы новорожденного определяют степень восприимчивости к тем или иным инфекционным заболеваниям.

Во-первых, Т-клеточный иммунитет у новорожденного преимущественно наивный. Запоминающие Т-клетки у здорового ребенка развиваются постепенно на протяжении первых лет жизни. Ответ Т-клеток на специфические антигены при рождении и в пуповинной крови практически отсутствует, за исключением случаев внутриутробного инфицирования. Это означает, что каждая постнатальная встреча с инфекционным возбудителем может привести к первичной инфекции. Иммунная система новорожденного способна бороться с патогенными микроорганизмами, но новорожденные и дети первых месяцев жизни в большей степени, чем старшие дети, страдают от вирусных инфекций вследствие сниженных возможностей Т-клеточного иммунитета. Такие вирусы, как респираторно-синтициальный вирус, энтеровирусы и вирусы гриппа, могут вызвать тяжелые формы заболевания. При повторной встрече с тем же патогеном включается иммунологическая память, что способствует более быстрому выздоровлению и меньшей заболеваемости.

Во-вторых, продукция антител у новорожденных и у детей первых месяцев жизни незрелая. В результате эти дети более склонны к серьезным генерализо-

ванным инфекциям. Патогены, встречающиеся в родовых путях матери, такие как стрептококки группы В или кишечные микроорганизмы (*E. coli*) наиболее часто становятся причиной бактериальных инфекций у новорожденных. У маленьких детей особой проблемой становится продукция антител к полисахаридным антигенам, которая слабо развита. По этой причине полисахаридинкапсулированные микроорганизмы, такие как *Streptococcus pneumoniae*, чаще всего служат возбудителями инфекций верхнего и нижнего респираторного тракта и срединного отита у грудных детей. Иммунизация конъюгированными вакцинами с использованием инкапсулированных бактерий (*Haemophilus influenzae*, тип В) и пневмококковой конъюгированной вакциной (PCV7) приводит к снижению частоты инвазивных заболеваний у детей. В целом, дети первого года жизни относятся к группе риска по развитию серьезных инфекций вследствие незрелости иммунной системы, и это требует вакцинации против наиболее опасных и наиболее распространенных патогенов.

Аллергия

Иммунная система строго контролируется собственной регуляторной системой, которая помогает предотвращать несоответствующие иммунные реакции, способные привести к патологическим состояниям. Ошибки в работе этой регуляторной системы лежат в основе возникновения аллергических или аутоиммунных реакций. Как генетические факторы, так и факторы внешней среды участвуют в восприимчивости организма к аутоиммунным и аллергическим заболеваниям.

Аутоиммунные заболевания у детей относительно редки. Значительно чаще встречаются атопические заболевания. Кумулятивная частота их развития в детском возрасте составляет от 20% до 30%. Патогенез аллергических заболеваний мультифакториален. Помимо отягощенного семейного аллергического анамнеза, который сам по себе вносит существенный вклад в степень риска возникновения аллергических заболеваний у ребенка, к этому также имеют отношение многочисленные полиморфные генетические маркеры. Кроме этого, к числу факторов внешней среды можно отнести и характер питания, и состав диеты, оказывающие влияние на функцию пищеварительного тракта, состояние иммунной защиты и воздействие пищевых аллергенов [11].

Грудное вскармливание способно оказывать профилактическое действие

в отношении аллергических заболеваний. Прежде всего, естественное вскармливание обеспечивает защитный эффект в отношении пищевой аллергии, поскольку сенсibilизация к аллергенам развивается только при их воздействии. Белок коровьего молока бета-лактоглобулин, являющийся основным аллергеном при непереносимости белков коровьего молока (БКМ), обнаруживается в составе грудного молока (ГМ), но в значительно меньших количествах, чем в самом коровьем молоке. Помимо снижения воздействия белков коровьего молока, ГМ оказывает воздействие на состав кишечной флоры ребенка (с преобладанием бифидо- и лактобактерий) благодаря высокому содержанию олигосахаридов в грудном молоке. Наоборот, сниженное содержание бифидобактерий в стуле ребенка в самом раннем возрасте связывают с развитием аллергических заболеваний впоследствии. Однако при недостатке или отсутствии ГМ возникает необходимость использования ДМС. Вскармливание детей из группы высокого риска и детей с проявлениями пищевой аллергии смесями-гидролизатами, особенно высокогидролизованными смесями, значительно снижает частоту аллергии к БКМ по сравнению со стандартными молочными смесями [12].

Роль грудного молока в иммунологической защите ребенка

Как уже говорилось, незрелость иммунной системы ребенка восполняется за счет пассивного иммунитета, передаваемого от матери новорожденному. Этот пассивный иммунитет обеспечивается как за счет материнских иммуноглобулинов, так и за счет защитных факторов грудного молока.

В третьем триместре беременности происходит активный транспорт материнских IgG через плаценту. В результате при доношенной беременности уровень IgG у новорожденного близок к таковому у матери. Напомним, что IgM- и IgA-антитела не способны транспортироваться через плаценту. Период полужизни материнских IgG-антител составляет 21 день, поэтому они полностью исчезают к 3-месячному возрасту. Более продолжительная поддержка пассивного иммунитета обеспечивается за счет грудного вскармливания.

В глобальном масштабе роль грудного вскармливания исключительно велика. Есть данные, что благодаря оптимальному грудному вскармливанию (под которым подразумевают исключительно груд-

ное вскармливание до 6 месяцев и сохранение кормления грудью до 1 года) удается ежегодно предотвратить смертность 1,3 миллиона детей [13].

В составе ГМ содержится 0,4–1,0 г/л секреторного IgA, защитные свойства которого направлены против кишечных и респираторных патогенных микроорганизмов в непосредственном окружении матери и ребенка. Помимо этого, ГМ содержит многочисленные компоненты, которые непосредственно или опосредованно способствуют защите детского организма от инфекции.

Лактоферрин и лизоцим относятся к белкам, обладающим прямой антибактериальной активностью. Лактоферрин — это железосодержащий и железосвязывающий гликопротеин, который ингибирует рост патогенных микроорганизмов, блокируя железо в составе бактериальных клеток. Концевой аминокислотный лактоферрина — лактоферрицин обладает самостоятельной бактерицидной активностью. Поскольку лактоферрин устойчив к воздействию протеолитических ферментов, основная часть получаемого с грудным молоком лактоферрина сохраняется во время пассажа по пищеварительному тракту ребенка.

Лизоцим — антимикробный пептид, который расщепляет пептидогликаны в клеточной стенке бактерий. Он присутствует в грудном молоке в концентрации, в 300 раз превышающей его концентрацию в коровьем молоке.

В одной порции сцеженного молока удается определить около 130 различных олигосахаридов. Многие из них выполняют функцию аналогов рецепторов (ложных рецепторов) и способны ингибировать связывание бактериальных или вирусных патогенов и токсинов с клетками кишечного эпителия. Структура олигосахаридов определяется специфичностью связывания с адгезивными рецепторами бактерий или бактериальных токсинов. Например, GM1 ганглиозиды являются аналогами рецепторов для токсинов, продуцируемых *V. cholerae* и *E. coli*, тогда как лакто-N-фукопентаоза предотвращает перенос вируса иммунодефицита человека 1. Установлено, что определенные гликозилированные протеины (муцины) препятствуют фиксации бактерий и вирусов к кишечной стенке. Лактадгерин — компонент молочных жировых глобул — оказывает защитный эффект против ротавирусной инфекции [14]. Свободные жирные кислоты и моноглицериды, образующиеся при энзиматическом расщеплении триглицеридов, способны прерывать репликацию вирусов [14].

Олигосахариды также способствуют пролиферации полезных бифидобактерий и лактобацилл в желудочно-кишечном тракте. Эти микроорганизмы, которые определяются термином «пробиотики», оказывают положительное влияние на состояние здоровья ребенка и взрослого человека, поскольку они продуцируют органические кислоты, угнетающие рост условно-патогенных микроорганизмов.

К этому можно добавить, что ГМ содержит лейкоциты, в том числе нейтрофилы (40–65% от общего количества лейкоцитов), моноциты/макрофаги (35–55%) и активированные CD8+ Т-лимфоциты (5–10%). Пока не ясно, способны ли эти клетки переносить функциональный клеточный иммунитет от матери к ребенку при грудном вскармливании.

В ГМ присутствуют разнообразные цитокины и хемокины: провоспалительные цитокины — ИЛ-1, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), Th-1 цитокины — гамма-интерферон и ИЛ-2, Th-2 цитокины ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13, регуляторные цитокины ИЛ-10 и трансформирующий фактор роста-бета (ТФР-β), а также хемокины ИЛ-8 и CCL-5. Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), эритропоэтин и кортизол также обнаружены в ГМ.

Помимо вышеперечисленных компонентов, которые оказывают непосредственное влияние на иммунную систему, ГМ содержит также целый ряд других ингредиентов, опосредованно влияющих на иммунную систему ребенка, включая витамины, минеральные вещества и нуклеотиды.

Учитывая сказанное, ГМ следует рассматривать как незаменимый иммунологический источник, способствующий поддержанию пассивного и активного иммунитета в наиболее уязвимом возрасте ребенка, каковым являются первые месяцы и первый год жизни [14]. Многие из этих компонентов совершенно незаменимы, например, секреторный IgA. Однако есть и воспроизводимые компоненты, которые удается включать в состав современных ДМС.

Вклад детских молочных смесей в формирование иммунитета

Поскольку иммунная система новорожденного является незрелой, неполноценное питание и белково-энергетическая недостаточность могут существенно затормозить ее развитие [15]. Дефицит важных микронутриентов и голодание приводят к нарушению развития и дифференцировки нормаль-

ной иммунной системы. Сочетание хронического недоедания и инфекционных заболеваний еще более ослабляет иммунный ответ. Дефицит микронутриентов нарушает продукцию антител и тормозит клеточный иммунный ответ, отражаясь также негативно и на показателях врожденного иммунитета [16]. Сочетанный дефицит микронутриентов усугубляет негативное воздействие на различные компоненты иммунной системы. По этой причине, если дети испытывают дефицит одного или более микронутриентов, функция иммунной системы неизбежно нарушается.

Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты

Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты (ДЦПНЖК) первоначально стали добавлять в детские молочные смеси для того, чтобы улучшить показатели роста, оказать положительное влияние на остроту зрения и нервно-психическое развитие [17]. В грудном молоке основными представителями ДЦПНЖК являются докозагексаеновая кислота (ДГК, C_{22:6} омега-3) и арахидоновая кислота (АК, C_{20:4} омега-6). ДЦПНЖК семейства омега-3 и омега-6 являются метаболическими конкурентами и обладают различным влиянием на обмен эйкозаноидов, на функцию клеточных мембран и на иммунную систему. Эйкозапентаеновая кислота (ЭПК, C_{20:5} омега-3), содержание которой в грудном молоке и в тканях организма невелико, является прямым метаболическим конкурентом АК.

В исследованиях *in vitro* и в лабораторных экспериментах показано, что ДГК и АК оказывают влияние на иммунную систему различными путями. ПНЖК влияют на Т-клеточную функцию, повышая или понижая продукцию эйкозаноидов из АК. Продукция этих медиаторов снижается под воздействием омега-3 ДЦПНЖК [18]. К тому же ЭПК является субстратом для циклооксигеназы и липооксигеназы — ферментов, которые нарушают структуру эйкозаноидов и снижают их биологический потенциал. Новые семейства ЭПК-производных эйкозаноид-подобных медиаторов, получивших название Е-и D-резольвины, обладают противовоспалительными и воспалительными свойствами в культуре тканей и в эксперименте на животных [19].

Кроме того, полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) способны нарушать экспрессию генов посредством изменения активности фактора

транскрипции и благодаря инкорпорации омега-3 ДЦПНЖК в мембрану фосфолипидов с последующим изменением структуры и функции мембраны. Омега-3 ДЦПНЖК потенциально являются противовоспалительными агентами и могут использоваться в терапевтических целях при острых и хронических воспалительных заболеваниях [48]. С другой точки зрения, полагают, что повышение потребления омега-6 ПНЖК лежит в основе происходящего в настоящее время роста заболеваемости бронхиальной астмой и другими аллергическими заболеваниями [20]. Взаимосвязь этих двух заболеваний (астмы и атопического дерматита) с потреблением омега-3 и омега-6 ПНЖК имеет сложный характер и различные механизмы. При атопическом дерматите имеет место дефицит определенных ферментов, который приводит к нарушению метаболизма ПНЖК и выражается в нарушении структуры и функции эпителиальных клеток [21].

Данных о влиянии обогащения рациона детей ПНЖК на иммунную систему ребенка сравнительно мало. В одном из исследований с участием недоношенных детей обогащение детской молочной смеси ДЦПНЖК способствовало изменению популяции лимфоцитов, состава фосфолипидов и продукции цитокинов в том же направлении, как это было характерно для детей, находившихся на вскармливании ГМ [22].

В настоящее время группа экспертов Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов (The European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) отмечает, что если в состав детских молочных смесей добавляются ДЦПНЖК, то кислоты омега-6 и омега-3 должны быть в сбалансированном соотношении [23]. Современные детские молочные смеси Фрисолак 1 и 2 Gold производства голландской компании FrieslandCampina содержат как эссенциальные ПНЖК, так и ДЦПНЖК семейств омега-6 и омега-3 в оптимальном количестве и соотношении в соответствии с действующими требованиями и рекомендациями, предъявляемыми к составу ДМС.

Пребиотики

Хорошо известно, что кишечная флора играет важную роль в постнатальном развитии иммунной системы. Более низкая частота кишечных инфекций у детей, находящихся на грудном вскармливании, объясняется более благоприятным составом кишечной микрофлоры.

Колонизирующие толстую кишку бифидобактерии и лактобациллы ингибируют рост патогенных микроорганизмов благодаря продукции молочной, уксусной и других органических кислот, что приводит к снижению pH в просвете кишечника. Эта более кислая среда ингибирует рост патогенных микроорганизмов. Напротив, при вскармливании обычными ДМС pH в просвете кишечника за счет преобладающей флоры близок к нейтральному.

Бифидобактерии и лактобациллы конкурируют с потенциально патогенными микроорганизмами за питательные субстраты и за адгезию к клеткам кишечного эпителия. Накоплено большое количество фактов, свидетельствующих о модулирующей роли кишечной микрофлоры в мукозальной физиологии, барьерной функции кишечника, в формировании системного иммунного ответа [24, 25].

Существует два различных (но не взаимоисключающих, а дополняющих друг друга) подхода в плане воздействия на состав и баланс кишечной микрофлоры. Первый подход заключается в использовании живых молочнокислых бактерий и бифидобактерий (пробиотиков), второй — в применении олигосахаридов, не расщепляющихся ферментами тонкой кишки и активно используемых микрофлорой толстой кишки для жизнедеятельности (пребиотики).

ГМ содержит широкий спектр различных олигосахаридов, которые обладают пребиотической активностью и поэтому оказывают эффект на состав кишечной микрофлоры. Поскольку олигосахариды ГМ не только разнообразны, но и сложно устроены и обладают полиморфизмом, в настоящее время не представляется возможным добавлять олигосахариды точно в таком же составе, как в ГМ, в ДМС. В качестве альтернативы предложено добавлять в ДМС либо только галактоолигосахариды (ГОС), как в грудном молоке (Всемирная организация здравоохранения, Codex Stan 72–1981, 2007), либо сочетание ГОС и фруктоолигосахаридов (ФОС) (Директивы ЕС 2006) [26, 27]. В состав продуктов Фрисолак 1 и 2 Gold входят именно ГОС в физиологически оправданном количестве 0,25 г/100 мл и 0,4 г/100 мл, что способствует формированию нормальной кишечной микрофлоры у ребенка и не вызывает побочных эффектов [28].

Накопленные результаты свидетельствуют, что добавление олигосахаридов в ДМС индуцирует состав и метаболическую активность кишечной микро-

флоры, близко напоминающие таковые у детей на грудном вскармливании [29].

Бифидогенный эффект олигосахаридов доказан вполне убедительно, но значительно меньше данных об их влиянии на иммунную систему. Есть сведения, что пребиотики улучшают выработку антител после вакцинации, а также способствуют снижению частоты атопического дерматита [30]. Вероятно, эти свойства олигосахаридов еще не полностью изучены и нуждаются в проведении дальнейших исследований.

Нуклеотиды

В грудном молоке нуклеотиды (НТ) присутствуют в форме нуклеиновых кислот, нуклеозидов и собственно нуклеотидов [31, 32]. Для детей первого года жизни экзогенное поступление НТ имеет большое значение для облегчения синтеза нуклеиновых кислот. Это в первую очередь важно для недоношенных детей, поскольку для них характерна не только ограниченная способность к синтезу НК, но и ограниченные возможности кормления ГМ. Помимо предшественников синтеза нуклеиновых кислот, НТ также действуют как межклеточные и внутриклеточные биологические медиаторы. В настоящее время ДМС, обогащенные НТ, производятся во всем мире. Благодаря добавлению НТ в состав молочных смесей достигается положительное влияние на показатели гуморального и клеточного иммунитета детей, а также снижается риск возникновения ряда заболеваний и улучшается их прогноз [33, 34].

Существует несколько рандомизированных исследований с участием как доношенных, так и недоношенных новорожденных, где было показано улучшение антителообразования после вакцинации, а также более быстрое созревание лимфоцитов при добавлении НТ в состав ДМС [35]. Наиболее эффективным оказывается дополнительное введение НТ детям группы риска — недоношенным и детям из социально неблагополучных семей. В ряде исследований показано, что НТ способствуют снижению риска кишечных инфекций [36]. Уровни обогащения нуклеотидами ДМС отличаются от естественного их содержания в грудном молоке и строго регламентированы международными и российскими документами. Нормируются только 5 основных нуклеотидов (цитидинмонофосфат, аденозинмонофосфат, уридинмонофосфат, инозинмонофосфат, гуанозинмонофосфат) из 13 содержащихся в ГМ. Директивы ЕС допускают до 5 мг/100 мл смеси, а отечественные

нормы до 3,5 мг/100 мл смеси. Для производителей ДМС важно при этом соблюдать эффективный уровень обогащения, подтвержденный клинически, как в смесях Фрисолак 1 и 2 Gold (где уровни обогащения отвечают среднеевропейским рекомендациям 3,2–3,3 мг/100 мл) [37].

Итак, подведем некоторые итоги. Первым принципом, который лежит в основе разработки современных ДМС, является хорошо известный тезис, что ГМ является «золотым стандартом» в детском питании. Однако реальные уровни различных иммуномодулирующих компонентов в грудном молоке бывает сложно экстраполировать на состав ДМС. Эти компоненты должны не столько количественно повторять состав ГМ, сколько воспроизводить физиологический эффект, который обеспечивается за счет ГМ.

Вторым важнейшим принципом является безопасность и пищевая адекватность, то есть соответствие нормальным пищевым потребностям ребенка. Незрелые органы и системы не должны подвергаться чрезмерной нагрузке. В силу этого ДМС должны содержать ингредиенты в таких количествах, которые служат пищевым потребностям ребенка и оказывают какой-либо положительный физиологический эффект [38, 39].

Учитывая незрелость иммунной системы ребенка, несовершенство иммунного статуса, а также то обстоятельство, что это имеет долгосрочное влияние на последующее развитие ребенка, чрезвычайно важно оптимизировать состав ДМС таким образом, чтобы обеспечить максимально возможные параметры иммуномодуляции и позитивного воздействия на состояние иммунной системы. Не только в первые 6 месяцев жизни, но и в более старшем возрасте важно поддерживать иммунную систему в состоянии эффективной защиты от инфекции. Чтобы успешно расти и развиваться в населенном огромным количеством микроорганизмов мире, организм ребенка нуждается в адекватно функционирующей иммунной системе. Этому способствует успешное грудное вскармливание, а при его невозможности — современные детские молочные смеси, обогащенные специфическими ингредиентами, способствующими поддержанию иммунной системы ребенка. ■

Литература

1. Le Douarin N. M. The Claude Bernard lecture, 1987. Embryonic chimeras: a tool for studying the development of the nervous and immune systems // *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1988; 235: 1–17.
2. Marshall C. J., Thrasher A. J. The embryonic origins of human haematopoiesis // *Br J Haematol.* 2001; 112: 838–850.

3. Plum J., De Smedt M., Verhasselt B. et al. Human T lymphopoiesis. In vitro and in vivo study models // *Ann N Y Acad Sci.* 2000; 917: 724–731.
4. Favier C. F., Vaughan E. E., de Vos W. M., Akkermans A. D. L. Molecular monitoring of succession of bacterial communities in human neonates // *Appl Environ Microbiol.* 2002; 68: 219–226.
5. Prescott S. L., Macaubas C., Holt B. J. et al. Transplacental priming of the human immune system to environmental allergens: universal skewing of initial T cell responses toward the Th2 cytokine profile // *J Immunol.* 1998; 160: 4730–4737.
6. Liew F. Y. Th1 and Th2 cells: a historical perspective // *Nature Rev Immunol.* 2002; 2: 55–60.
7. Agematsu K., Nagumo H., Yang F. C. et al. B cell subpopulations separated by CD27 and crucial collaboration of CD27. B cells and helper T cells in immunoglobulin production // *Eur J Immunol.* 1997; 27: 2073–2079.
8. Peset L. M., Harms G., Hardonk M. J., Timens W. Human immune response to pneumococcal polysaccharides: complement-mediated localization preferentially on CD21-positive splenic marginal zone B cells and follicular dendritic cells // *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 97: 1015–1024.
9. Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self // *Science.* 2002; 296: 301–305.
10. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity // *Nature Rev Immunol.* 2001; 1: 135–145.
11. Upham J. W., Holt P. G. Environment and development of atopy // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005; 5: 167–172.
12. Friedman N. J., Zeiger R. S. The role of breastfeeding in the development of allergies and asthma // *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115: 1238–1248.
13. Jones G., Steketee R. W., Black R. E., Bhutta Z. A., Morris S. S.; Bellagio Child Survival Study Group. How many child deaths can we prevent this year? // *Lancet.* 2003; 362: 65–71.
14. Labbok M. H., Clark D., Goldman A. S. Breastfeeding: maintaining an irreplaceable immunological resource // *Nat Rev Immunol.* 2004; 4: 565–572.
15. Woodward B. The effect of protein-energy malnutrition on immune competence. In: Suskind RM. Nutrition, immunity and infection in infants and children. Philadelphia, Vevey/Lippincott Williams and Wilkins, 2001, 89–120.
16. Cunningham-Rundles S., McNeeley D. F., Moon A. Mechanisms of nutrient modulation of the immune response // *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115: 1119–1128.
17. Боровик Т. Э., Грибакин С. Г., Звонкова Н. Г., Скворцова В. А., Степанова Т. Н., Шмакова С. Г. Питание и развитие мозга: роль длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот // *Педиатрия.* 2012, № 2, 67–73.
18. Calder P. C. N-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases // *Am J Clin Nutr.* 2006; 83 (suppl 6): S1505–S1519.
19. Serhan C. N. Novel eicosanoid and docosanoid mediators: resolvins, docosatrienes, and neuroprotectins // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2005; 8: 115–121.
20. Devereux G. The increase in the prevalence of asthma and allergy: food for thought // *Nat Rev Immunol.* 2006; 6: 869–874.
21. Devereux G., Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma // *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115: 1109–1117.
22. Field C. J., Thomson C. A., Van Aerde J. E., Parrott A., Euler A., Lien E., Clandinin M. T. Lower proportion of CD45 R0. cells and deficient interleukin-10 production by formula-fed infants, compared with humanfed, is corrected with supplementation of long-chain polyunsaturated fatty acids // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000; 31: 291–299.
23. Koletzko B., Baker S., Cleghorn G. et al. Global standard for the composition of infant formula: recommendations of an ESPGHAN coordinated international expert group // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 41: 584–599.
24. Грибакин С. Г. Пробиотики против пробиотиков? // *Вопр. дет. диетологии.* 2003, № 1, 71–74.
25. Agostoni C., Axelsson I., Goulet O. et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Prebiotic oligosaccharides in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 39: 465–473.
26. Kunz C., Rudloff S., Baier W., Klein N., Strobel S. Oligosaccharides in human milk: structural, functional, and metabolic aspects // *Annu Rev Nutr.* 2000; 20: 699–722.
27. Boehm G., Jelinek J., Stahl B. et al. Prebiotics in infant formulas // *J Clin Gastroenterol.* 2004 (suppl 6); 38: S76–S79.
28. Бен Сяо Минг, Жу Сяо Ю., Жао Вей, Ю Вен Линг и соавт. Влияние обогащенной галактоолигосахаридами молочной смеси на кишечную микрофлору и ферментацию у доношенных детей // *Вопр. совр. педиатрии.* 2005, № 5, 3–6.
29. Fanaro S., Boehm G., Garssen J. et al. Galactooligosaccharides and long-chain fructooligosaccharides as prebiotics in infant formulas: a review // *Acta Paediatr Suppl.* 2005; 94: 22–26.
30. Knol J., Scholtens P., Kafka C. et al. Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructooligosaccharides: more like breast-fed infants // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 40: 36–42.
31. Грибакин С. Г., Казакова С. Н., Андреева А. В. Значение нуклеотидов в питании детей грудного возраста // *Вопр. практ. педиатрии.* 2006, т. 1, № 1, с. 70–74.
32. Maldonado J., Navarro J., Narbona E., Gil A. The influence of dietary nucleotides on humoral and cell immunity in the neonate and lactating infant // *Early Hum Dev.* 2001; 65 (suppl): S69–S74.
33. Schaller J. P., Kuchan M. J., Thomas D. L. et al. Effect of dietary ribonucleotides on infant immune status. Part 1: Humoral responses // *Pediatr Res.* 2004; 56: 883–890.
34. Buck R. H., Thomas D. L., Winship T. R. et al. Effect of dietary ribonucleotides on infant immune status. Part 2: Immune cell development // *Pediatr Res.* 2004; 56: 891–900.
35. Hawkes J. S., Gibson R. A., Robertson D., Makrides M. Effect of dietary nucleotide supplementation on growth and immune function in term infants: a randomized controlled trial // *Eur J Clin Nutr.* 2006; 60: 254–264.
36. Yau K. I., Huang C. B., Chen W. et al. Effect of nucleotides on diarrhea and immune responses in healthy term infants in Taiwan // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003; 36: 37–43.
37. Коровина Н. А., Захарова И. Н., Лыкина Е. В. Влияние нуклеотидов на формирование местного иммунитета кишечника у детей // *Вопр. совр. педиатрии.* 2007, № 4, 23–28.
38. Грибакин С. Г. Пути биологической адаптации заменителей женского молока // *Вопр. практ. педиатрии.* 2008, № 2, с. 39–45.
39. Гаранкина Т. И., Гамалева А. В., Грибакин С. Г. Роль иммунонугриентов в составе детских молочных смесей // *Вопр. дет. диетологии.* 2009, № 4, 20–25.

Фрисо – всегда найдется подходящий выбор!



Фрисолак 1, 2 Gold с нуклеотидами, пребиотиками и ДЦ ПНЖК – все необходимое для полноценного развития ребенка

Фрисо постоянно совершенствует состав своих продуктов, основываясь на последних научных данных и действующих международных рекомендациях. Безупречное качество ингредиентов и стабильность состава являются гарантией хорошей переносимости продуктов Фрисо*.

Как и грудное молоко, смеси **Фрисолак 1, 2 Gold** с нуклеотидами, пребиотиками и ДЦ ПНЖК содержат ключевые нутриенты, важные для развития мозга и формирования иммунной системы ребенка:

- * **Докозагексаеновую (DHA) и арахидоновую (ARA) жирные кислоты;**
- * **Нуклеотиды;**
- * **Пребиотики – галактоолигосахариды.**

Благодаря содержанию этих ингредиентов смеси **Фрисолак 1, 2 Gold** эффективно способствуют:

- развитию мозга и органов зрения;
- становлению иммунной системы ребенка;
- формированию здоровой кишечной микрофлоры

* **FrieslandCampina** - ведущий мировой производитель высококачественных ингредиентов для детского питания и фармацевтической промышленности.

Телефон бесплатной консультации Фрисо

8-800-333-25-08

www.anika-ru.ru, e-mail: hotline@anika-ru.ru

Эксклюзивный дистрибьютор в России ООО «Аника РУ»

Познаем мир вместе  **Friso**

Информация для медицинских работников

Коморбидность

А. Л. Вёрткин, доктор медицинских наук, профессор

А. С. Скотников¹, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, Москва

Ключевые слова: острый коронарный синдром, железодефицитная анемия, риск геморрагических осложнений, низкомолекулярные гепарины.

«Не должно лечить и самой болезни, для которой части и названия не находим, не должно лечить и причину болезни, которая часто ни нам, ни больному, ни окружающим его неизвестны, а должно лечить самого больного, его состав, его орган, его силы».

Профессор М. Я. Мудров (актовая речь «Слово о способе учить и учиться медицине практической или деятельному врачебному искусству при постелях больных», 1820 г.)

Часть 2. Начало статьи читайте в № 6, 2013 г.

Как видно из последних работ, кроме терапевтов и врачей общей практики с проблемой коморбидности весьма часто сталкиваются и узкие специалисты. К сожалению, они крайне редко обращают внимание на сосуществование у одного больного целого спектра болезней и преимущественно занимаются лечением профильного заболевания. В существующей практике урологи, гинекологи, оториноларингологи, офтальмологи, хирурги и другие специалисты зачастую выносят в диагноз лишь «свое» заболевание, отдавая поиск сопутствующей патологии «на откуп» другим специалистам. Негласным правилом любого профильного отделения стала консультативная работа терапевта, взявшего на себя синдромальный анализ пациента, а также формирование диагностической и лечебной концепции, учитывающей потенциальные риски больного и его отдаленный прогноз.

Таким образом, влияние коморбидной патологии на клинические проявления, диагностику, прогноз и лечение многих заболеваний многогранно и индивидуально. Взаимодействие заболеваний, возраста и лекарственного патоморфоза значительно изменяет клиническую картину и течение основной нозологии, характер и тяжесть осложнений, ухудшают качество жизни больного, ограничивают или затрудняют лечебно-диагностический процесс.

Коморбидность оказывает влияние на прогноз для жизни, увеличивает

вероятность летального исхода. Наличие коморбидных заболеваний способствует увеличению койко-дней, инвалидизации, препятствует проведению реабилитации, увеличивает число осложнений после хирургических вмешательств, способствует увеличению вероятности падений у пожилых больных [40].

Однако в большинство проведенных рандомизированных клинических исследований авторы включали пациентов с отдельной рафинированной патологией, делая коморбидность критерием исключения. Именно поэтому перечисленные исследования, посвященные оценке сочетания тех или иных отдельно взятых заболеваний, трудно отнести к работам, изучающим коморбидность в целом. Отсутствие единого комплексного научного подхода к оценке коморбидности влечет за собой пробелы в клинической практике. Не может остаться незамеченным отсутствие коморбидности в систематике заболеваний, представленных в Международную классификацию болезней X пересмотра (МКБ-10). Уже один этот факт дает основание к дальнейшему развитию общей классификации болезней.

Несмотря на множество неразгаданных закономерностей коморбидности, на отсутствие ее единой терминологии и продолжающийся поиск новых комбинаций заболеваний, на основе имеющихся клинических и научных данных можно сделать вывод, что коморбидности присущ спектр несомненных свойств, характеризующих ее как неоднородное, часто встречающееся явление, которое увеличивает тяжесть состояния и ухудшает прогноз больных [41]. Неоднородность же коморбидности обусловлена широким спектром вызывающих ее причин [42].

Существует ряд правил формулировки клинического диагноза коморбидному больному, которые следует соблюдать практикующему врачу. Основным правилом является выделение в структуре диагноза основного и фоновых заболеваний, а также их осложнений и сопутствующей патологии [43].

Если больной страдает многими болезнями, то одна из них — основная. Это та нозологическая форма, которая сама или вследствие осложнений вызывает первоочередную необходимость лечения в данное время в связи с наибольшей угрозой жизни и трудоспособности. Основное заболевание само по себе или через осложнения может быть причиной летального исхода. Основным является заболевание, послужившее причиной обращения за медицинской помощью. По мере обследования основным становится диагноз наименее прогностически благоприятного заболевания, при этом прочие болезни становятся сопутствующими [44].

Основными могут быть несколько конкурирующих тяжелых заболеваний. Конкурирующие заболевания — это имеющиеся одновременно у больного нозологические формы, взаимонезависимые по этиологии и патогенезу, но в равной мере отвечающие критериям основного заболевания.

Фоновое заболевание способствует возникновению или неблагоприятному течению основного заболевания, повышает его опасность, способствует развитию осложнений. Данное заболевание, также как и основное, требует безотлагательного лечения.

Все осложнения патогенетически связаны с основным заболеванием, они способствуют неблагоприятному исходу болез-

¹ Контактная информация: skotnikov.as@mail.ru

Таблица 1

Пример оценки коморбидности с помощью системы CIRS

Заболевания пациентки С., 73 года	Баллы				
	0	1	2	3	4
Болезни сердца					X
Болезни сосудов (кровеносных и лимфатических)					X
Болезни крови (костного мозга, селезенки и периферической крови)		X			
Болезни органов дыхательной системы (трахеи, бронхов и легких)	X				
Болезни органов чувств (глаз, носа, ушей, глотки и гортани)		X			
Болезни органов верхних отделов пищеварительной системы (пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы (не включая сахарный диабет) и желчного пузыря)			X		
Болезни органов нижних отделов пищеварительной системы (тонкого и толстого кишечника)	X				
Болезни печени	X				
Болезни почек			X		
Болезни органов мочеполовой системы (мочеточников, мочевого пузыря, мочеиспускательного канала, предстательной железы и половых органов)		X			
Болезни органов опорно-двигательной системы (мышц, суставов, костей) и кожных покровов			X		
Болезни органов центральной и периферической нервной системы (головного мозга, спинного мозга и нервов)				X	
Болезни органов эндокринной системы и нарушения метаболизма (включая сахарный диабет и отравления)				X	
Психические нарушения	X				
Сумма баллов	23				

ни, вызывая резкое ухудшение в состоянии больного. Именно они относятся к разряду осложненной коморбидности. В ряде случаев осложнения основного заболевания, связанные с ним общностью этиологических и патогенетических факторов, обозначают как сопряженные болезни. В этом случае их необходимо отнести к разряду причинной коморбидности. Осложнения перечисляются в порядке убывания прогностической или инвалидизирующей значимости.

Остальные заболевания, имеющие место у пациента, перечисляются в порядке значимости. Сопутствующее заболевание не связано этиологически и патогенетически с основным заболеванием и считается, что существенно не влияет на его течение.

Наличие коморбидности следует учитывать при выборе алгоритма диагностики и схемы лечения той или иной болезни. Данной категории больных необходимо уточнять степень функциональных нарушений и морфологического статуса всех выявленных нозологических форм. При появлении каждого нового, в том числе маловыраженного симптома следует проводить исчерпывающее обследование с целью определения его причины. Также необходимо помнить, что коморбидность приводит к полипрагмазии, т.е. одновременному назначению большого количества

лекарственных препаратов, что делает невозможным контроль над эффективностью терапии, увеличивает материальные затраты пациентов, а поэтому снижает их комплаенс (приверженность к лечению). Кроме того, полипрагмазия, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста, способствует резкому возрастанию вероятности развития местных и системных нежелательных побочных эффектов лекарственных препаратов. Эти побочные эффекты не всегда принимаются врачами во внимание, поскольку расцениваются как проявление одного из факторов коморбидности и влекут за собой назначение еще большего количества лекарственных препаратов, замыкая «порочный круг».

Единовременное лечение нескольких болезней требует строгого учета сочетаемости препаратов и досконального соблюдения правил рациональной фармакотерапии, основанной на постулатах Е. М. Тареева «Каждое непоказанное лекарство противопоказано» и Б. Е. Вотчала «Если препарат лишен побочных эффектов, следует задуматься, есть ли у него какие-либо эффекты вообще».

Таким образом, значимость коморбидности не вызывает сомнений, но как же ее измерить у конкретного пациента, например у больной С., 73 лет, вызвавшей скорую медицинскую помощь в связи с внезапно возникшей давящей

болью за грудиной? Из анамнеза известно, что много лет пациентка страдает ИБС. Подобные болевые ощущения в груди у нее возникали и ранее, но всегда проходили через несколько минут после сублингвального приема органических нитратов. В данном случае прием трех таблеток нитроглицерина обезболивающего эффекта не дал. Из анамнеза известно, что больная дважды в течение последних десяти лет перенесла инфаркт миокарда, а также острое нарушение мозгового кровообращения с левосторонней гемиплегией более 15 лет назад. Кроме того, пациентка страдает гипертонической болезнью, сахарным диабетом 2-го типа с диабетической нефропатией, миомой матки, желчнокаменной болезнью, остеопорозом и варикозной болезнью вен ног. Удалось выяснить, что больная регулярно принимает ряд гипотензивных препаратов, мочегонные и пероральные сахароснижающие средства, а также статины, антиагреганты и ноотропы. В прошлом больная перенесла холецистэктомию по поводу желчнокаменной болезни более 20 лет назад, а также экстракцию хрусталика по поводу катаракты правого глаза 4 года назад. Больная была госпитализирована в кардиореанимационное отделение многопрофильного стационара с диагнозом острого трансмурального инфаркта миокарда. В ходе обследования была выявлена умеренная азотемия, легкая гипохромная анемия, протеинурия и снижение фракции выброса левого желудочка.

В настоящее время существует 12 общепризнанных методов измерения коморбидности [45]. Первыми способами оценки коморбидности стали система CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) и индекс Kaplan–Feinstein, разработанные в 1968 и 1974 гг. соответственно. Система CIRS, предложенная B. S. Linn, явилась революционным открытием, так как дала возможность практически врачам оценивать количество и тяжесть хронических заболеваний в структуре коморбидного статуса их пациентов [46]. Однако она не учитывала возраст больных и специфику болезней пожилого возраста, а поэтому спустя 23 года была пересмотрена M. D. Miller [47]. Разновидность системы CIRS у пожилых больных получила название CIRS-G (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics) [48].

Правильное пользование системой CIRS подразумевает отдельную суммарную оценку состояния каждой из систем органов: «0» соответствует отсутствию заболеваний выбранной системы,

«1» — легким отклонениям от нормы или перенесенным в прошлом заболеваниям, «2» — болезни, нуждающейся в назначении медикаментозной терапии, «3» — заболеванию, ставшему причиной инвалидности, а «4» — тяжелой органной недостаточности, требующей проведения неотложной терапии. Система CIRS оценивает коморбидность по сумме баллов, которая может варьировать от 0 до 56. По мнению ее разработчиков, максимальные результаты не совместимы с жизнью больных. Пример оценки коморбидности представлен в табл. 1.

Таким образом, коморбидность больной С., 73 лет, может быть расценена как средней тяжести (23 балла из 56), однако оценить прогноз пациентки не представляется возможным из-за отсутствия интерпретации полученных результатов и их связи с рядом прогностических характеристик.

Индекс Kaplan–Feinstein был создан на основе изучения воздействия сопутствующих заболеваний на 5-летнюю выживаемость больных сахарным диабетом 2-го типа [49]. В этой системе оценки коморбидности все имеющиеся заболевания и их осложнения в зависимости от выраженности органных поражений классифицируются на легкие, средние и тяжелые. При этом вывод о суммарной коморбидности делается на основе наиболее декомпенсированной системы органов. Данный индекс дает суммарную, но менее подробную по сравнению с системой CIRS оценку состояния каждой из систем органов: «0» — отсутствие болезни, «1» — легкое течение заболевания, «2» — заболевание средней тяжести, «3» — тяжелая болезнь. Индекс Kaplan–Feinstein оценивает коморбидность по сумме баллов, которая может варьировать от 0 до 36 [50]. Пример оценки коморбидности представлен в табл. 2.

Таким образом, коморбидность больной С., 73 лет, может быть расценена как средней тяжести (16 баллов из 36), однако ее прогностическая значимость опять-таки не ясна ввиду отсутствия интерпретации общего балла, полученного по результатам суммирования заболеваний, имеющихся у пациентки. Кроме того, очевидным недостатком этого способа оценки коморбидности является чрезмерная обобщенность нозологий и отсутствие в шкале большого количества болезней, которые, вероятно, следует отмечать в графе «разное», что уменьшает объективность и результативность этого метода. Однако бесспорное преимущество индекса Kaplan–Feinstein перед системой CIRS заключается в воз-

Пример оценки коморбидности с помощью индекса Kaplan–Feinstein

Заболевания пациентки С., 73 года	Баллы			
	0	1	2	3
Артериальная гипертензия			X	
Болезни сердца				X
Болезни сосудов				X
Болезни центральной и периферической нервной системы			X	
Болезни органов дыхательной системы	X			
Болезни почек		X		
Болезни печени	X			
Болезни пищеварительной системы		X		
Злокачественные новообразования	X			
Болезни опорно-двигательной системы			X	
Алкоголизм	X			
Разное			X	
Сумма баллов	16			

можности независимого анализа злокачественных новообразований и их тяжести.

Среди существующих сегодня систем оценки коморбидности наиболее распространены шкала ICED и индекс Charlson, предложенный для оценки отдаленного прогноза больных в 1987 г. профессором Mary Charlson.

Данный индекс представляет собой балльную систему оценки (от 0 до 40) наличия определенных сопутствующих заболеваний и используется для прогноза летальности [51]. При его расчете суммируются баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, а также добавляется один балл на каждые десять лет жизни при превышении пациентом сорокалетнего возраста (т. е. 50 лет — 1 балл, 60 лет — 2 балла) (табл. 3).

Таким образом, коморбидность больной С., 73 лет, согласно настоящей методике соответствует легкой степени (9 баллов из 40). Основной отличительной особенностью и безоговорочным достоинством индекса Charlson является возможность оценки возраста пациента и определения смертности больных, которая при отсутствии коморбидности составляет 12%, при 1–2 баллах — 26%; при 3–4 баллах — 52%, а при сумме более 5 баллов — 85%. К сожалению, представленная методика имеет некоторые недостатки — при расчете коморбидности не учитывается тяжесть многих болезней, а также отсутствует ряд прогностически важных заболеваний. Кроме того, сомнительно, что теоретически возможный прогноз пациента, страдающего бронхиальной астмой и хроническим лейкозом, сопоставим с прогнозом больного инфарктом миокарда и инфарктом головного мозга. Некоторые из указанных недостатков индекса Charlson были

исправлены R.A. Deyo в 1992 г. В модифицированный индекс Charlson были добавлены хронические формы ишемической болезни сердца и стадии хронической сердечной недостаточности [39].

Индекс сосуществующих болезней ICED (Index of Co-Existent Disease) был первоначально разработан S. Greenfield для оценки коморбидности больных злокачественными новообразованиями, а в последующем нашел применение и у других категорий пациентов. Данный метод помогает в расчете продолжительности пребывания в стационаре и риска повторной госпитализации больного после проведенного хирургического вмешательства. Для расчета коморбидности шкала ICED предлагает оценивать состояние пациента отдельно по двум компонентам: физиологическим и функциональным характеристикам [52]. Первый компонент включает в себя 19 сопутствующих заболеваний, каждое из которых оценивается по 4-балльной шкале, где «0» — это отсутствие болезни, а «3» — ее тяжелая форма. Второй компонент оценивает влияние сопутствующих заболеваний на физическое состояние пациента. Он оценивает 11 физических функций по 3-балльной шкале, где «0» — это нормальная функция, а «2» — невозможность ее осуществления.

Проанализировав коморбидный статус больной С., 73 лет, с помощью наиболее востребованных международных шкал оценки коморбидности, мы получили принципиально различные результаты. Их неоднозначность и противоречивость в определенной степени затруднили наше суждение об истинной тяжести состояния больной и осложнили назначение рациональной фармакотерапии имеющихся у нее заболеваний.

Таблица 3

Пример оценки коморбидности с помощью индекса Charlson	
Заболевания пациентки С., 73 года	Балл
Инфаркт миокарда	1 X
Сердечная недостаточность	1 X
Поражение периферических сосудов (наличие перемежающейся хромоты, аневризма аорты более 6 см, острая артериальная недостаточность, гангрена)	1 X
Преходящее нарушение мозгового кровообращения	1
Острое нарушение мозгового кровообращения с минимальными остаточными явлениями	1
Деменция	1
Бронхиальная астма	1
Хронические неспецифические заболевания легких	1
Коллагенозы	1
Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки	1
Цирроз печени без портальной гипертензии	1
Сахарный диабет без конечно-органных поражений	1
Острое нарушение мозгового кровообращения с гемиплегией или пареплегией	2 X
Хроническая почечная недостаточность с уровнем креатинина > 3 мг %	2 X
Сахарный диабет с конечно-органными поражениями	2 X
Злокачественные опухоли без метастазов	2
Острый и хронический лимфо- или миелолейкоз	2
Лимфомы	2
Цирроз печени с портальной гипертензией	3
Злокачественные опухоли с метастазами	6
Синдром приобретенного иммунодефицита	6
Сумма баллов	9

С подобными трудностями ежедневно сталкивается любой клиницист независимо от клинического опыта и осведомленности в области медицинской науки. Более того, кроме разобранных в этой статье систем оценки коморбидности в настоящее время существуют индекс GIC (Geriatric Index of Comorbidity, 2002) [53], индекс FCI (Functional Comorbidity Index, 2005) [54], индекс TIBI (Total Illness Burden Index, 2009), а также ряд шкал, позволяющих пациентам самостоятельно оценивать свою коморбидность [55–59]. Анализ сопутствующей патологии пациента в том же клиническом случае с помощью этих индексов, несомненно, дал бы новые результаты, но при этом еще более запутал бы практического врача.

Как представляется авторам, основными препятствиями на пути внедрения систем оценки коморбидности в разносторонний лечебно-диагностический процесс является их разрозненность и узкая направленность. Несмотря на разнообразие методов оценки коморбидности вызывает обеспокоенность отсутствие единого общепринятого способа ее измерения, лишенного недостатков существующих методик. Отсутствие

единого инструмента, созданного на основе колоссального международного опыта, а также методологии его использования не дает коморбидности «вернуться лицом» к практикующему врачу. При этом из-за разрозненности в подходах к анализу коморбидного статуса и отсутствия составляющих коморбидности в учебных программах медицинских ВУЗов клиницисту неочевидно ее прогностическое влияние, что делает общедоступные системы оценки сопутствующей патологии неаргументированными, а поэтому и не востребуемыми.

«Специалист подобен флюсу — полнота его односторонняя», — писала когда-то группа авторов под псевдонимом Козьма Прутков, а потому сегодня назрел вопрос проведения обобщающего фундаментального исследования коморбидности, ее свойств и закономерностей, а также ассоциированных с ней явлений и феноменов — исследования у постели больного и у секционного стола. Итогом этой работы должно стать создание универсального инструмента, позволяющего практическому врачу беспрепятственно и необременительно оценивать структуру, тяжесть и возможные последствия

коморбидности, проводить целенаправленное обследование больных и назначать им адекватное лечение. ■

Литература

1. Feinstein A. R. Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease // Journal Chronic Disease. 1970; 23 (7): 455–468.
2. Jensen I. Proceedings: Pathology and prognostic factors in temporal lobe epilepsy. Follow-up after temporal lobe resection // Acta Neurochir. 1975; 31 (3–4): 261–262.
3. Boyd J. H., Burke J. D. Exclusion criteria of DSM-III: a study of co-occurrence of hierarchy-free syndromes // Arch Gen Psychiatry. 1984; 41: 983–989.
4. Sanderson W. C., Beck A. T., Beck J. Syndrome comorbidity in patients with major depression or dysthymia: Prevalence and temporal relationships // Am J Psychiatry. 1990; 147: 10–25–1028.
5. Нуллер Ю. Л. Обзор психиатрии и мед психологии. М., 1993; 1: 29–37.
6. Robins L. How recognizing comorbidities in psychopathology may lead to an improved research nosology // Clinical Psychology: Science and Practice. 1994; 1, 93–95.
7. Смулевич А. Б., Дубницкая Э. Б., Тхостов А. Ш. Депрессии и коморбидные расстройства. М., 1997.
8. Cloninger C. R. Implications of comorbidity for the classification of mental disorders: the need for a psychobiology of coherence // Psychiatric Diagnosis and Classification. 2002; p. 79–105.
9. Kaplan M. H., Feinstein A. R. The importance of classifying initial comorbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus // Journal Chronic Disease. 1974; 27: 387–404.
10. Charlson M. E., Sax F. L. The therapeutic efficacy of critical care units from two perspectives: a traditional cohort approach vs a new case-control methodology // J Chronic Dis. 1987; 40 (1): 31–39.
11. Schellevis F. G., Velden J. vd, Lisdonk E. vd. Comorbidity of chronic diseases in general practice // J Clin Epidemiol. 1993; 46: 469–473.
12. Kraemer H. C. Statistical issues in assessing comorbidity // Stat Med. 1995; 14: 721–723.
13. Van den Akker M., Buntinx F., Roos S., Knotterus J. A. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of the literature // Eur J Gen Pract. 1996; 2 (2): 65–70.
14. Pincus T., Callahan L. F. Taking mortality in rheumatoid arthritis seriously: Predictive markers, socioeconomic status and comorbidity // J. Rheumatol. 1986; vol. 13, p. 841–845.
15. Grimby A., Svanborg A. Morbidity and health-related quality of life among ambulant elderly citizens // Aging. 1997; 9: 356–364.
16. Stier D. M., Greenfield S., Lubeck D. P., Dukes K. A., Flanders S. C., Henning J. M., Weir J., Kaplan S. H. Quantifying comorbidity in a disease-

- specific cohort: adaptation of the total illness burden index to prostate cancer // *Urology*. 1999; Sep; 54 (3): 424–429.
17. Fortin M., Lapointe L., Hudon C., Vanasse A., Ntutu A. L., Maltais D. Multimorbidity and quality of life in primary care: a systematic review // *Health Qual Life Outcomes*. 2004, Sep 20; 2: 51.
18. Hudon C., Fortin M., Lapointe L., Vanasse A. Multimorbidity in medical literature: Is it commonly researched? // *Can Fam Physician*. 2005; 51: 244–245.
19. Лазебник Л. Б. Полиморбидность и старение // *Новости медицины и фармации*. 2007, 1, 205.
20. Верткин А. Л., Зайратьянц О. В., Вовк Е. И. Окончательный диагноз. М., 2008.
21. Caughey G. E., Vitry A. I., Gilbert A. L., Roughead E. E. Prevalence of comorbidity of chronic diseases in Australia // *BMC Public Health*. 2008; 8: 221.
22. Белялов Ф. И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности. Монография. 2-е изд. Иркутск, 2010.
23. Лучихин Л. А. Коморбидность в ЛОР-практике // *Вестник оториноларингологии*. 2010; № 2, с. 79–82.
24. Gijzen R., Hoeymans N., Schellevis F. G., Ruwaard D., Satariano W. A. Causes and consequences of comorbidity: a review // *Journal of Clinical Epidemiology*. 2001; July, vol. 54, issue 7, p. 661–674.
25. Fortin M., Bravo G., Hudon C., Vanasse A., Lapointe L. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice // *Ann Fam Med*. 2005; 3: 223–228.
26. Fuchs Z., Blumstein T., Novikov I. Morbidity, comorbidity, and their association with disability among community-dwelling oldest in Israel // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1998; 53 A (6): M447–M455.
27. Daveluy C., Pica L., Audet N. Enquete Sociale et de Sante 1998. 2 nd ed. Quebec: Institut de la statistique du Quebec; 2001.
28. Van den Akker M., Buntinx F., Metsemakers J. F., Roos S., Knotterus J. A. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases // *J Clin Epidemiol*. 1998; 51: 367–375.
29. Wolff J. L., Starfield B., Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in elderly // *Arch Intern Med*. 2002; 162: 2269–2276.
30. Cuijpers P., van Lammeren P., Duijzen B. Relation between quality of life and chronic illnesses in elderly living in residential homes: a prospective study // *Int Psychogeriatr*. 1999; 11: 445–454.
31. Starfield B., Lemke K. W., Bernhardt T. Comorbidity: Implications for the Importance of Primary Care in Case Management // *Ann Fam Med*. 2003; 1 (1): 8–14.
32. Van Weel C., Schellevis F. G. Comorbidity and guidelines: conflicting interests // *Lancet*. 2006; 367: 550–551.
33. DCCT Research Group Reliability and validity of a diabetes quality of life measure for the diabetes control and complications trial (DCCT) // *Diabetes Care*. 1998; 11: 725–732.
34. Michelson H., Bolund C., Brandberg Y. Multiple chronic health problems are negatively associated with health related quality of life (HRQOL) irrespective of age // *Qual Life Res*. 2000; 9: 1093–1104.
35. Aronow W. S. Prevalence of CAD, complex ventricular arrhythmias, and silent myocardial ischemia and incidence of new coronary events in older persons with chronic renal insufficiency and with normal renal function // *Am J Card*. 2000; 86: 1142–1143.
36. Bruce S. G., Riediger N. D., Zacharias J. M., Young T. K. Obesity and obesity-related comorbidities in a Canadian First Nation population // *Prev Chronic Dis*. 2011.
37. Верткин А. Л., Скотников А. С. Роль хронического аллергического воспаления в патогенезе бронхиальной астмы и его рациональная фармакотерапия у пациентов с полипатией // *Лечащий Врач*. 2009; № 4, с. 61–67.
38. Feudjo-Tepie M. A., Le Roux G., Beach K. J., Bennett D., Robinson N. J. Comorbidities of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A Population-Based Study // *Advances in Hematology*. 2009.
39. Deyo R. A., Cherkin D. C., Ciol M. A. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases // *J Clin Epidemiol*. 1992; Jun; 45 (6): 613–619.
40. Munoz E., Rosner F., Friedman R., Sierman H., Goldstein J., Wise L. Financial risk, hospital cost, complications and comorbidities in medical non-complications and comorbidity-stratified diagnosis-related groups // *Am J Med*. 1988; 84 (5): 933–939.
41. Zhang M., Holman C. D., Price S. D. et al. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study // *BMJ*. 2009; 338: a2752.
42. Wang P. S., Avorn J., Brookhart M. A. Effects of noncardiovascular comorbidities on antihypertensive use in elderly hypertensives // *Hypertension*. 2005; 46 (2): 273–279.
43. Автандилов Г. Г., Зайратьянц О. В., Кактурский Л. В. Оформление диагноза. М., 2004.
44. Зайратьянц О. В., Кактурский Л. В. Формулировка и сопоставление клинического и патологоанатомического диагнозов. М., 2008.
45. De Groot V., Beckerman H., Lankhorst G. J., Bouter L. M. How to measure comorbidity: a critical review of available methods // *J Clin Epidemiol*. 2003; Mar; 56 (3): 221–229.
46. Linn B. S., Linn M. W., Gurel L. Cumulative illness rating scale // *J Amer Geriatr Soc*. 1968; 16: 622–626.
47. Miller M. D., Towers A. Manual of Guidelines for Scoring the Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G). Pittsburg, Pa: University of Pittsburgh; 1991.
48. Miller M. D., Paradis C. F., Houck P. R., Mazumdar S., Stack J. A., Rifai A. H. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale // *Psychiatry Res*. 1992; 41: 237–248.
49. Kaplan M. H., Feinstein A. R. A critique of methods in reported studies of long-term vascular complications in patients with diabetes mellitus // *Diabetes*. 1973; 22 (3): 160–174.
50. Kaplan M. H., Feinstein A. R. The importance of classifying initial comorbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus // *Journal Chronic Disease*. 1974; 27: 387–404.
51. Charlson M. E., Pompei P., Ales H. L. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation // *Journal Chronic Disease*. 1987; 40: 373–383.
52. Greenfield S., Apolone G. The importance of coexistent disease in the occurrence of postoperative complications and one-year recovery in patients undergoing total hip replacement: Comorbidity and outcomes after hip replacement // *Med Care*. 1993; 31: 141–154.
53. Rozzini R., Frisoni G. B., Ferrucci L., Barbisoni P., Sabatini T., Ranieri P., Guralnik J. M., Trabucchi M. Geriatric Index of Comorbidity: validation and comparison with other measures of comorbidity // *Age Ageing*. 2002; Jul; 31 (4): 277–285.
54. Grolla D. L., Tob T., Bombardieri C., Wright J. G. The development of a comorbidity index with physical function as the outcome // *Journal of Clinical Epidemiology*. 2005; June; vol. 58, issue 6, p. 595–602.
55. Harboun M., Ankri J. Comorbidity indexes: review of the literature and application to the elderly population // *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2001; Jun; 49 (3): 287–298.
56. Walter L. C., Brand R. J., Counsell S. R., Palmer R. M., Landefeld C. S., Fortinsky R. H., Covinsky K. E. Development and validation of a prognostic index for 1-year mortality in older adults after hospitalization // *JAMA*. 2001; June 20; 285 (23): 2987–2994.
57. Desai M. M., Bogardus S. T. Jr., Williams C. S., Vitagliano G., Inouye S. K. Development and validation of a risk-adjustment index for older patients: the high-risk diagnoses for the elderly scale // *J Am Geriatr Soc*. 2002; Mar; 50 (3): 474–481.
58. Carey E. C., Walter L. C., Lindquist K., Covinsky K. E. Development and validation of a functional morbidity index to predict mortality in community-dwelling elders // *J Gen Intern Med*. 2004; Oct; 19 (10): 1027–1033.
59. Lee S. J., Lindquist K., Segal M. R., Covinsky K. E. Development and validation of a prognostic index for 4-year mortality in older adults // *JAMA*. 2006; Feb; 295: 801–808.

Гиперчувствительность к пищевым наполнителям лекарственных препаратов

Д. Ш. Мачарадзе, доктор медицинских наук, профессор
ГОУ ВПО РУДН, Москва

Ключевые слова: пищевая аллергия, лекарственные препараты, неблагоприятные реакции, побочное действие, вспомогательные вещества, пищевые добавки, наполнители.

Часть 1

Как известно, любой лекарственный препарат содержит несколько ингредиентов: лекарственную субстанцию (активный фармацевтический ингредиент) и ряд вспомогательных веществ (их еще обозначают более коротким словом — наполнители). Кроме того, в настоящее время наполнители все шире используют и в пищевых продуктах.

В целом вспомогательные вещества определяются как «инертные» вещества, которые придают лекарственным средствам или пищевым продуктам подходящую консистенцию, внешний вид или форму. Они могут быть добавлены для регулирования массы; изменения кинетики абсорбции; улучшения стабильности, антимикробной активности или вкусовых качеств и т.д.

В настоящее время Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drugs Administration of the United States, FDA) одобрило применение более 700 химических наполнителей в качестве приемлемых для производства лекарственных средств.

Хотя вспомогательные вещества считаются «неактивными» компонентами пищевых и лекарственных продуктов, они все же способны запускать иммунные реакции. Разумеется, в большей степени это касается фармакологических наполнителей, изготовленных из таких аллергенных продуктов, как молоко, яйцо, арахис, соя, кунжут и др.

В этой связи практически каждый пациент, особенно страдающий пище-

вой аллергией (ПА), бронхиальной астмой, аллергическим контактным дерматитом, а также новорожденные, может представлять группу высокого риска по развитию неблагоприятных реакций на лекарства, содержащие пищевые аллергены в качестве наполнителя. Пожалуй, легче всего предположить такую взаимосвязь возможно при внимательном изучении полного состава медикамента и анамнеза болезни пациента. Сложнее определить роль других добавок (консервантов, стабилизаторов, основных буферов и т.п.) в развитии побочных реакций на лекарства. Приведем несколько примеров. В частности, в 11% случаев причиной нежелательных реакций на антибиотик «амоксциллин + клавулановая кислота» был консервант бензоат натрия [1]. Группе ученых удалось доказать, что причиной анафилаксии, развившейся у пациентки через 1 ч после третьей вакцины от вируса папилломы человека, был полисорбат-80 (вакцина, кроме белков вируса папилломы человека (ВПЧ) типов 6, 11, 16 и 18, содержит также аморфный алюминия гидроксифосфата сульфат (адъювант), дрожжевой белок, L-гистидин и борат натрия) [2]. Было установлено, что пропиленгликоль (многофункциональный наполнитель, который используют для окрашивания, ароматизации и как загуститель во многих продуктах, а также как увлажнитель, эмульсификатор в средствах для наружной терапии) — наиболее распространенная причина контактных дерматитов на используемые топические кортикостероиды [3]. Разумеется, есть другие причины развития реакций на топические кортикостероиды (например, сама молекула стероида или другие наполнители,

включая кукурузный крахмал). Иными словами, если течение дерматита ухудшается или не улучшается во время лечения наружными гормональными препаратами, врач должен заподозрить реакцию на используемый препарат. С пропиленгликолем связывают более тяжелые побочные реакции: появление метаболического ацидоза, нарушения со стороны центральной нервной системы, аритмии, остановку дыхания, гемолиз и почечную недостаточность (чаще всего они имеют место при использовании местных анестетиков) [4]. Другая возможная причина анафилактических реакций у сенситизированных лиц — парабены, которые широко используются в качестве фармакологических консервантов, а также в пищевых продуктах.

Тартразин — вещество, придающее продукту желтую окраску (содержится в конфетах, цветном зефире, макаронах, пряниках, готовых пудингах, мороженом, газированных напитках, соках), один из наиболее распространенных красителей, используемых в фармакологической промышленности. В Бразилии законодательством определено обязательное декларирование предупреждения о его наличии в пищевых продуктах и лекарственных средствах. В 2010 г. группа испанских ученых провела двойное слепое исследование, в котором больные, страдающие аллергическим ринитом, бронхиальной астмой, крапивницей или псевдоаллергической реакцией к нестероидным противовоспалительным препаратам, получали 35 мг тартразина [5]. В результате не было отмечено влияние красителя на кожу, органы дыхания или сердечно-сосудистую систему по сравнению с плацебо. Недавно A. Krishnam

и соавт. описали у 58-летнего пациента хромидроз, который сопровождался секретацией цветного пота, вызванной тартразином, покрывающим таблетки бисакодила [6].

Хотя между оригинальным препаратом и его дженериками достигается нормативная биоеквивалентность, возможны отличия в других ингредиентах, о которых врач и сам пациент могут не знать. Так, описаны случаи анафилаксии, развившейся через несколько минут после приема дженерика капсулы омепразола, причиной которой был наполнитель — соевое масло [7]. Оригинальный препарат омепразол, не содержащий соевое масло, у этих больных ранее не вызывал неблагоприятных реакций.

Другой наполнитель — карбоксиметилцеллюлоза (кроскармеллоза натрия, которую широко используют в качестве дезинтегранта для капсул, таблеток и гранул), предположительно, также рассматривается как причина IgE-опосредованной аллергической реакции на дженерик фуросемида [8], а также парентерально вводимые депостероиды [9].

R.Swerlick и C.Campbell связали необъяснимую хроническую сыпь, сопровождающуюся выраженным зудом, с красителями лекарств (особенно, бриллиантовым синим и индигокармином) у 11 больных, принимающих несколько препаратов; после отмены лекарств с окрашенными оболочками зуд купировался [10].

В данной работе мы не будем касаться весьма широкого аспекта реакций гиперчувствительности к лекарственным средствам и самой лекарственной аллергии, что связано со сложными патогенетическими механизмами развития, а укажем лишь на один фактор: пищевые наполнители как причина неблагоприятных реакций на лекарства.

В 2011 г. группа экспертов испанского Общества аллергологов и клинических иммунологов опубликовала важный согласительный документ, который представляет большой интерес для практикующих врачей любой специальности [11]. В нем ученые, пожалуй, впервые детально рассмотрели аллергенный потенциал нескольких веществ пищевого происхождения, которые обычно входят в состав тех или иных лекарств. Список этих наполнителей регулярно обновляется Европейским Союзом. Кроме того, в Евросоюзе, США, Японии и других странах уже

давно принято законодательство, обязывающее всех производителей указывать на этикетках (инструкциях, вкладышах) любое из подлежащих декларации веществ (даже в следовых количествах): глютен-содержащие зерновые; ракообразные, яйца, рыба, арахис, соевые бобы, молоко, орехи, сельдерей, горчица, семена кунжута, сульфиты, люпин и моллюски. Кроме того, подобные требования равнозначно касаются и таких веществ (природных и синтетических), как лизоцим, казеин, лактоза, альбумин, фосфатид, ароматические эссенции [11].

Однако не все инструкции по применению лекарственного препарата содержат четкие указания о составе (активный ингредиент, наполнители, другие промежуточные компоненты производства). Как показало исследование, проведенное еще в 2002 г. во Франции, 58,6% изученных лекарственных средств содержали в составе наполнителя аллергены, причем лишь 1/3 этих препаратов имели правильную маркировку [12]. Предоставление точной информации крайне важно с двух точек зрения: во-первых, аллергические реакции на препараты можно избежать, зная их полный состав (если вещество природного происхождения). Во-вторых, нужный лекарственный препарат можно заменить другим, но уже с синтетическим компонентом, который обычно не вызывает аллергическую реакцию [11].

Другая не менее важная проблема заключается в невозможности полностью устранить риск развития аллергических симптомов, вызванных аллергенами наполнителей лекарств. Это связано с тем, что при изготовлении лекарств полностью удалить опасные аллергизирующие белки из наполнителей крайне трудно. Убедительное доказательство тому — недавнее исследование японских ученых: спектрофотометрический анализ содержания белков в наполнителях ингаляционных и инъекционных препаратов показал, что содержание лактозы в каждом образце составляло ~1 мг; белки соевых бобов, арахиса, кунжута были обнаружены в количествах 7–9 мкг; белки молока с лактозой — 1,39–13,07 мкг [13].

Задача каждого врача — предотвратить развитие любых нежелательных реакций на лекарства. Разумеется, причиной этих реакций могут быть сами молекулы фармакологически активной

субстанции, а также различные вспомогательные вещества лекарственных препаратов.

Как известно, реакции гиперчувствительности на лекарственные и пищевые продукты весьма разнообразны по механизмам развития (IgE-опосредованные; не-IgE-зависимые и др.). Так, согласно классификации, пищевая гиперчувствительность может проявляться как IgE-зависимая ПА (оральный аллергический синдром, крапивница, анафилаксия); клеточно-опосредованная (не-IgE-), а также сочетание обоих типов иммунных реакций: IgE- и не- (не всегда/не только) IgE-зависимые побочные реакции на пищу [14]. Неблагоприятные реакции на пищу, которые не опосредованы IgE, не считаются ПА. Это могут быть метаболические (непереносимость лактозы, недостаток ферментов в результате нарушений функционирования поджелудочной железы или печени) и токсические реакции (например, бактериальное пищевое отравление) или реакции, вызванные фармакологическим действием ряда активных веществ пищевых продуктов (например, гистамина — в вине, тирамина — в сыре или кофеина и теобромина — в кофе и чае) [14].

Любая пища может вызвать аллергические реакции, но ~170 продуктов является причиной IgE-опосредованных реакций [14]. Из них относительно немногие участвуют в развитии ПА. Так, более 90% случаев ПА приходится на 8–10 основных высокоаллергенных продуктов — так называемых «основных аллергенов»: арахис, орехи, яйца, молоко, рыба, ракообразные моллюски, пшеница и соя.

Следует помнить о том, что аллергенный потенциал продукта зависит от многих факторов: способов его приготовления, сезона и географического происхождения (особенно это касается фруктов и овощей). Кроме того, при ПА и лекарственной гиперчувствительности большое значение приобретают так называемые ассоциированные факторы: прием алкоголя, других препаратов, сопутствующие инфекции и т. п.

Как было сказано выше, в развитии лекарственной гиперчувствительности следует учитывать роль не только фармакологически активных веществ, но и наполнителей.

Таким образом, врач любой специальности должен помнить о взаимосвязи между гиперчувствительностью

к вспомогательным компонентам лекарств, особенно у больных ПА. Чтобы выявить таких восприимчивых пациентов и избежать случайного воздействия пищевых аллергенов через лекарственные препараты, необходимо также владеть знаниями о возможной перекрестной реактивности между аллергенами, т. е. способности антител, специфичных к одному аллергену, распознавать и связывать другие похожие по структуре аллергены. В этом отношении общие трудности и весьма сложную проблему представляют так называемые «скрытые аллергены» лекарственных препаратов и пищевых продуктов [15]. Скрытые аллергены могут содержаться в лекарственных препаратах в качестве активной субстанции или вспомогательных веществ. Обладая высоким аллергенным потенциалом, пищевые белки даже в небольшом количестве способны вызвать тяжелые реакции.

В данной связи эксперты настоятельно рекомендуют всем производителям пищевых и лекарственных продуктов перечислить на этикетках не только типы аллергенов, но и любые ингредиенты, содержащие белок. Кроме того, важно указывать дополнительные аллергены, обнаруживаемые в ароматизирующих, красящих веществах и других добавках.

Что является определяющим для правильной идентификации взаимосвязи между гиперчувствительностью к лекарствам и пищевыми аллергенами и, таким образом, предотвращения нежелательных реакций у больного?

Установить такую связь возможно только при внимательном анализе данных анамнеза и состава лекарств — как основных, так и вспомогательных компонентов, входящих в состав данного лекарственного препарата и самого пищевого продукта.

При подозрении на лекарственную гиперчувствительность/аллергию анамнез болезни направлен на выявление причины и основных механизмов развития реакций (необходимо выяснить, это фармакологический эффект или аллергия, т. е. IgE-опосредованная реакция) [16].

Наиболее важные вопросы, на которые следует получить ответ:

- Через какое время после приема лекарств возникла реакция?
- Соответствует ли реакция проявлениям побочных действий данного препарата?

• Исчезла ли реакция после отмены препарата и появилась ли опять после возобновления его приема?

• Принимал ли пациент одновременно другие препараты, которые могли бы вызвать реакцию?

• Были ли какие-либо основные причины, которые по мнению пациента могут объяснить появление реакции?

Детальный анамнез при предполагаемой ПА у больного включает выяснение следующих моментов [14]:

- подозревается ли данный пищевой продукт в провокации реакции и в каком количестве;
- какова продолжительность времени между употреблением продукта и развитием симптомов;
- отмечались ли подобные симптомы при приеме подозреваемого пищевого продукта ранее в других случаях;
- могли ли другие факторы (физическая нагрузка, прием алкоголя) иметь место во время приема пищевого продукта.

В случае подозрения лекарственной гиперчувствительности у больных с ПА врач должен [14, 15]:

- уточнить состав препарата (включая все его ингредиенты);
- проанализировать механизмы лекарственных взаимодействий;
- учитывать возможность перекрестной реактивности между предполагаемыми аллергенами;
- исключить роль других факторов (физическая нагрузка, прием алкоголя, НПВП и др.), которые могут играть провоцирующую роль и при лекарственной, и пищевой гиперчувствительности.

Как известно, «золотым стандартом» диагностики ПА является пищевой провокационный тест слепым методом — довольно трудоемкий метод, который практически не нашел до сих пор применения в клинической практике российских врачей. В свою очередь, не всегда результаты аллергологического обследования (кожные пробы, определение уровня специфических IgE-антител) коррелируют с выраженностью клинических проявлений аллергических реакций [14].

Как показывают данные литературы и приведенные выше случаи, роль других вспомогательных веществ (например, сульфиты, красители), часто используемых в пищевых продуктах и лекарственных препаратах, также неоднозначна и требует отдельного рассмотрения.

В данной статье учтены и другие публикации, которые позволят дополнить разработанный испанскими экспертами документ [11].

Глюкозамин и другие хитины

Глюкозамин является предшественником гликозаминогликанов — одного из основных компонентов суставного хряща. Глюкозамин и хондроитина сульфат входят в состав хрящевой ткани.

Они продаются в аптеках в форме глюкозамина сульфата, глюкозамина гидрохлорида и N-ацетилглюкозамина, чаще в сочетании с другими пищевыми добавками, и используются для лечения остеоартроза тазобедренного и коленного суставов [11].

Нативный хитин способен вызывать аллергические реакции. Однако его не следует путать с таким же очищенным веществом, полученным промышленным методом, который не представляет риска для больных аллергией [11]. При обработке хитина моллюскообразных удаляются белки, жиры и другие вещества. Тем самым они не содержат клинически значимых следов аллергенов моллюскообразных и, следовательно, не опасны для пациентов с аллергией на эти морепродукты.

По данным Н. Gray и соавт. при обследовании больных с системной аллергией на моллюски, кожные пробы и пищевой провокационный тест на 500 мг глюкозамин были отрицательными, но положительными на креветок [17].

Комитет экспертов [11] считает, что пациенты с аллергией на моллюски не подвергаются риску развития аллергических реакций при приеме производных хитина и глюкозамина. Это заключение правомерно и для пациентов, сенсibilизированных к клещам домашней пыли, плесневым грибам и/или паразитам. Тем самым нет необходимости добавлять на этикетках предупреждение для лиц, имеющих аллергию на моллюскообразные.

На фармакологическом рынке России хондропротекторы наиболее широко представлены следующими лекарственными препаратами: Артра (США); Дона (Италия); Структум (Франция); Терафлекс (США); Хондроитин (АКОС; «Ферейн»; «Верте», Россия); Хондролон (Россия); Эльбона (Россия).

Окончание статьи читайте в следующем номере.

Ранекса — новая веха в лечении стабильной стенокардии

Современная медицина предлагает большой спектр средств, применяемых для лечения ишемической болезни сердца, включая как средства медикаментозной терапии, так и инвазивные методы лечения. Но, несмотря на все достижения медицины, значимая часть пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца, продолжает испытывать симптомы стенокардии, что в значительной степени ограничивает их активность и снижает качество повседневной жизни.

В силу этих причин на настоящем этапе одной из основных задач в лечении пациентов со стабильной стенокардией по-прежнему остается уменьшение частоты и интенсивности приступов стенокардии с целью повышения качества жизни пациента.

Компания «Берлин-Хеми/А Менарини» представляет новый препарат в своей кардиологической линейке — Ранекса®. Ранекса® — инновационное средство для лечения стабильной стенокардии.

Препарат Ранекса® впервые был зарегистрирован на территории США в 2006 г., где был одобрен Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drugs Administration of the United States, FDA) в качестве препарата для лечения стабильной стенокардии. На европейском рынке препарат присутствует с 2008 г.

Ранекса® — новый препарат для лечения стабильной стенокардии с инновационным механизмом действия, уменьшающим ишемию у больных стабильной стенокардией.

В основе клинических проявлений стабильной стенокардии лежит преходящая ишемия миокарда, причиной которой является несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой. В условиях ишемии происходит перегрузка кардиомиоцитов ионами кальция, что в свою очередь приводит к нарушению расслабления миокарда во время диастолы и нарушению диастолического наполнения коронарных артерий, провоцируя возникновение приступа стенокардии.

Ранолазин, действующее вещество оригинального препарата Ранекса®, является мощным ингибитором позднего натриевого тока. Путем селективного ингибирования позднего натриевого тока ранолазин предот-

вращает перегрузку кардиомиоцитов ионами натрия, тем самым блокируя обратный натриево-кальциевый обмен и, соответственно, накопление ионов кальция в клетке. Это способствует улучшению механической и электрической функции миокарда путем улучшения диастолического расслабления и коронарного кровотока без влияния на параметры гемодинамики и независимо от них. Благодаря такому механизму действия препарат разрывает порочный круг ишемии, восстанавливая баланс между доставкой и потреблением кислорода миокардом.

Механизм действия ранолазина уникален и принципиально нов, что выгодно отличает его от других классов препаратов для лечения стабильной стенокардии и позволяет говорить о появлении нового современного класса антиангинальных препаратов.

Высокая эффективность и параметры профиля безопасности ранолазина были изучены в крупных многоцентровых клинических исследованиях (MARISA, CARISA, ROLE, ERICA, MERLIN-TIMI, TERISA), в которых приняли участие более 8000 пациентов. Ранолазин оказывает эффективное антиангинальное и антиишемическое действие, доказанно снижает частоту приступов стенокардии и повышает толерантность к физической нагрузке у больных со стабильной стенокардией.

Препарат включен в европейские и американские рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии.

Препарат Ранекса® выпускается в двух дозировках 500 мг и 100 мг. Рекомендованная начальная доза препарата Ранекса® составляет 500 мг 2 раза в сутки. Через 2–4 недели доза при необходимости может быть увеличена до 1000 мг 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза составляет 2000 мг.

Препарат может применяться как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированного лечения стабильной стенокардии.

Доказанная клиническая эффективность, хорошо изученный профиль безопасности и отличная переносимость, гемодинамическая нейтральность, возможность применения у пациентов с сопутствующими заболеваниями — все это может позволить стать хорошим дополнением к имеющимся в арсенале врача антиишемическим средствам и занять достойное место в ряду препаратов для антиангинальной терапии. ■

Питание детей раннего возраста

Н. Н. Таран*¹, кандидат медицинских наук

Т. А. Филатова**, доктор медицинских наук, профессор

* **ФГБУ НИИ питания РАМН,**

** **ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва**

Ключевые слова: грудные дети, грудное вскармливание, искусственное вскармливание, адаптированные молочные смеси, стартовая формула, «последующие» смеси, нуклеотиды, олигосахариды, полиненасыщенные жирные кислоты.

Давно уже не секрет, что грудное молоко женщины — это самый необыкновенный продукт, который существует в природе! Время показало, что грудное вскармливание является естественным и лучшим способом питания для ребенка. Только молоко матери содержит все питательные вещества, витамины и минералы в том виде, в каком они наилучшим образом могут усвоиться в кишечнике младенца и обеспечить его полноценное развитие. Помимо оптимального питательного состава, женское молоко характеризуется содержанием в своем составе ферментов и гормонов, кроме того, приблизительно 30% всех белковых молекул грудного молока женщины составляют белки, которые формируют защитные механизмы иммунной системы ребенка [1]. По рекомендациям Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов (The European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) (2009) исключительно грудное вскармливание ребенок должен получать в течение первых 6 месяцев жизни. При этом важно помнить, что любой (даже короткий) период грудного вскармливания представляет большую ценность для младенца [2].

Однако бывают ситуации, когда женщина не может кормить грудью или, несмотря на все усилия, ее лактация недостаточна для полного удовлетворения потребности растущего организма ребенка. В таких случаях в питание младенца необходимо

добавлять заменители грудного молока — адаптированные смеси для искусственного вскармливания.

Общепринято, что основу большинства питательных смесей, предназначенных для искусственного вскармливания детей, составляет коровье молоко (табл. 1). Учитывая существенные отличия коровьего молока от женского, в процессе производства смеси его состав претерпевает изменения, т. е. адаптацию. Эта адаптация означает приближение коровьего молока по количеству и качеству белков, жиров, углеводов, витаминов и основных микро- и макроэлементов к грудному молоку для того, чтобы оно соответствовало потребностям ребенка первого года жизни. При создании адаптированных молочных смесей из коровьего молока компании-производители соблюдают следующие основные условия:

- снижение общего содержания белка с 3 г/100 мл до 1,2–1,8 г/100 мл;
- изменение качественного состава белка: уменьшение казеиновой фракции, обогащение сывороточными альбуминами и коррекция аминокислотного состава;
- повышение уровня углеводов с 4,7 г/100 мл до 7,0 г/100 мл за счет дополнительного введения лактозы и/или других сахаров;
- изменение состава жиров: частичная или полная замена животного жира на смесь растительных жиров для повышения уровня ненасыщенных жирных кислот и обогащения смеси полиненасыщенными жирными кислотами ω -3, ω -6;
- коррекция минерального состава — снижение уровня натрия, калия, кальция и созда-

ние физиологического соотношения Ca:P (не менее 1,5:1–2,0:1);

- обогащение комплексом минеральных солей, витаминов и микроэлементов;
- обогащение таурином, триптофаном, нуклеотидами, карнитином, инозитом и другими биологически активными соединениями;
- введение в состав смеси пре- или пробиотиков;
- сумма растворимых компонентов в смеси, определяющих ее осмотическое давление, должна быть 290–320 мОсм/л.

Состав молочных смесей на сегодняшний день регламентируется принятыми международными или государственными стандартами. Для Российской Федерации принят стандарт СанПиН («Санитарные правила и нормы» 2.3.2.1078–01), Федеральный закон ФЗ-88 «Технический регламент на молоко и молочную продукцию» и «Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов». Согласно этим законам в питании детей первого полугодия жизни разрешено использование только адаптированных заменителей женского молока [3, 4].

В настоящее время широко применяются смеси, предназначенные для вскармливания детей в разные возрастные периоды: с рождения и на «последующем» возрастном этапе — с 6 месяцев жизни, после 1 года. «Последующие» смеси являются частично адаптированными, производятся из сухого цельного молока. В своем составе они могут содержать крахмал, сахарозу и меньшее количество молочного сахара — лактозы. Содержание в них белка и калорийность значительно выше, чем в стартовых заменителях

¹ Контактная информация: pknt@mail.ru

Таблица 1

Сравнительный состав и калорийность коровьего и женского молока (К. С. Ладодо, Л. В. Дружинина, 1996)

Молоко	Белки, г/100 мл	Жиры, г/100 мл	Углеводы, г/100 мл	Минеральные вещества, г/100 мл	Калорийность, ккал/100 мл
Женское	1,2	3,5	6,5	0,48	65
Коровье	3,0	3,6	4,7	0,6	6,3

Таблица 2

Пищевая ценность на 100 мл готового продукта

Параметр	Значение, на 100 мл готового к употреблению продукта	
	Малютка 1	Малютка 2
Энергетическая ценность, ккал/кДж	65/270	67/280
Белок, г	1,3	1,4
Белки молочной сыворотки/казеин, %	60/40	50/50
Таурин, мг	5,3	5,4
L-триптофан, мг	21	22,0
Жир, г, в т. ч.:	3,4	3,0
Растительные жиры, г	3,3	3,0
Линолевая кислота, г	0,448	0,404
α -линоленовая кислота, г	0,083	0,075
Арахидоновая кислота, г	0,0064	
Докозагексаеновая кислота, г	0,0064	
Углеводы, г, в т. ч.:	7,4	8,6
Лактоза, г	4,9	5,8
Пребиотики кцГОС/дцФОС, г	0,8	0,8
Минеральные вещества, г, в т. ч.:	0,35	0,41
Кальций, мг	47,0	61,0
Фосфор, мг	26,0	34,0
Ca/P	1,8	1,8
Калий, мг	65,0	64,0
Натрий, мг	17,0	21,0
Магний, мг	5,1	5,0
Медь, мкг	40,0	41,0
Марганец, мкг	7,5	7,8
Железо, мг	0,53	1,0
Хлориды, мг	42,0	43,0
Цинк, мг	0,5	0,5
Йод, мкг	12,0	12,0
Селен, мкг	1,5	1,6
Витамины, в т. ч.:		
Ретинол (А), мкг-экв	54,0	66,0
Токоферол (Е), мкг-экв	1,1	1,2
Витамин D, мкг	1,2	1,4
Витамин К, мкг	4,4	5,1
Тиамин B ₁ , мкг	50,0	54,0
Рибофлавин (B ₂), мкг	116,0	125,0
Ниацин (РР), мг	0,43	0,44
Пантотеновая кислота, мг	0,33	0,376
Пиридоксин (B ₆), мкг	40,0	41,0
Фолиевая кислота (Вс), мкг	13,0	0,17
Цианкобаламин (B ₁₂), мкг	0,18	12,0
Биотин, мкг	1,5	1,5
Аскорбиновая кислота (С), мг	9,2	9,3
Инозит, мг	3,4	4,4
Холин, мг	10,0	10,0
L-карнитин, мг	1,1	0,88
Нуклеотиды, мг, в т. ч.:	3,2	3,2
Аденозин 5-монофосфат (АМФ), мг	0,67	0,66
Цитидин-5-монофосфат (ЦМФ), мг	1,1	1,1
Гуанозин-5-монофосфат (ГМФ), мг	0,23	0,23
Инозин-5-монофосфат (ИМФ), мг	0,45	0,45
Уридин-5-монофосфат (УМФ), мг	0,77	0,76
Осмоляльность, мОсм/кг	290	300

женского молока, это соответствует возрастным потребностям детей второго полугодия жизни в энергии и пищевых веществах. Преобладание сывороточных белков над казеином не является обязательным условием при создании данных формул. В составе этих смесей увеличено содержание железа с целью профилактики развития анемии, кроме того, они содержат все необходимые витамины, минеральные соли и микроэлементы в необходимом количестве [3–6].

В последние годы большое внимание уделяется функциональным компонентам в составе детского питания. Создание смесей для искусственного вскармливания, не только восполняющих потребности ребенка по питательным веществам, но и способных благоприятно влиять на формирование его иммунных функций, является важной задачей современной нутрициологии и промышленности детского питания [6, 7].

Производители детского питания постоянно работают над созданием новых улучшенных формул для питания детей первого года жизни. В этой связи нам хочется рассказать о новой серии адаптированных молочных смесей Малютка от компании Nutricia. Вот уже 40 лет завод компании Nutricia в г. Истра (Московская обл.) производит продукцию под известными российскими марками детского питания Малютка и Малыш.

После того как в 1995 г. компания Nutricia приобрела завод по производству детских молочных смесей, предприятие постоянно совершенствует свои технологии, и в 2012 г. завершился 4-летний процесс проектирования и строительства нового производственного комплекса, в результате чего завод получил новое здание и современное европейское оборудование. Благодаря внедрению современных технологий завод не только получил новые производственные мощности, но и стал одним из наиболее передовых российских предприятий пищевой промышленности. Новый комплекс отвечает высочайшим европейским стандартам безопасности производства и качества выпускаемой продукции.

Среди технологических новшеств завода — уникальная смешивающая установка с гравитационным ходом, а также современный экструдер, используемый для производства растворимых каш. Все оборудование изготовлено в Европе с использованием новейших технологий. Системы кондиционирования и очистки воздуха, производственное и упаковочное оборудование, зонирование — все на заводе отвечает современным европейским стандартам качества и безопасности, применяемым при производстве продуктов детского питания. Немаловажно, что предприятие

работает в строгом соответствии с российскими и международными экологическими стандартами.

При создании рецептуры новой формулы детского питания Малютка были использованы новые технологические подходы и учтены последние данные о пищевых потребностях детей раннего возраста (табл. 2).

Белок

Смеси Малютка 1 и Малютка 2 содержат оптимизированное количество белка: в первой формуле — 1,3 г/100 мл, соотношение казеин/сывороточные белки — 40:60; во второй формуле — 1,4 г/100 мл, соотношение казеин/сывороточные белки — 50:50. Белковый компонент смеси Малютка 1 и Малютка 2 адаптирован за счет включения в состав деминерализованных белков молочной сыворотки, что уменьшает метаболическую нагрузку на ферментные системы и почки ребенка, способствует лучшему усвоению белкового компонента. Малютка обогащена аминокислотами — таурином, триптофаном, необходимыми для приближения аминокислотного спектра смеси к набору аминокислот грудного молока. Дополнительное обогащение рядом аминокислот позволяет снизить общий уровень белка, сохранив его пищевую ценность [8].

Жиры и длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты ω -3 и ω -6

Животный жир в смесях Малютка 1 и Малютка 2 полностью заменен смесью растительных масел (пальмовое, рапсовое, кокосовое, подсолнечное), благодаря чему содержание ненасыщенных жиров составляет более 50%, что соответствует составу грудного молока [1].

Смеси Малютка 1 и Малютка 2 обогащены длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами (ДЦПНЖК) семейств ω -3 (альфа-линоленовой, докозагексаеновой) и ω -6 (линолевой, арахидоновой), которые являются эссенциальными (незаменимыми). Содержание этих жирных кислот в организме человека напрямую зависит от количественного и качественного состава липидов, поступающих с питанием. В многочисленных исследованиях последних лет доказано их важное значение для синтеза фосфолипидов и цереброзидов, входящих в структуру мембран центральной и периферической нервной системы, для процессов миелинизации, а также для развития зрительного анализатора — фоторецепторов сетчатки глаза. В то же время в ряде работ показано, что достаточная концентрация и оптимальное соотношение ДЦПНЖК необходимо для формирования иммунитета ребенка, т. е.

NUTRICIA

МАЛЮТКА®

НОВАЯ МАЛЮТКА® – ГАРАНТИЯ КАЧЕСТВА И ЗДОРОВОГО ПИЩЕВАРЕНИЯ

Малютка® 1 – молочная смесь для детей с рождения

ВАЖНОЕ ЗАМЕЧАНИЕ: Информация только для работников системы здравоохранения

Грудное молоко является лучшим питанием для здорового роста и развития малыша. Врачу следует объяснить матери преимущества грудного вскармливания, обучить способам сохранения лактации, а также предупредить, что перед применением смеси необходимо проконсультироваться с врачом.

Новая Малютка® – в рамках ассортимента продукции МАЛЮТКА®

* Основные составляющие сухого вещества грудного молока. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в РФ, Москва, 2011

РЕКЛАМА

они являются производными эйкозаноидов — иммуноглобулинов, простагландинов, простацклинов, тромбоксанов, лейкотриенов. Накопление ДЦПНЖК активно происходит уже в период внутриутробного развития, преимущественно в третьем триместре беременности, а также продолжается после рождения. В течение первого года жизни единственным их источником служит грудное молоко, поэтому необходимо обогащение детских молочных смесей ДЦПНЖК, чтобы обеспечить максимально физиологическое развитие детей, как и при грудном вскармливании [9–13].

Углеводы

Углеводы в диете новорожденного имеют важное биологическое значение. Основным углеводом грудного молока является лактоза, которая составляет 80–90% от общего количества углеводов, входящих в его состав. Дисахарид бета-лактоза обеспечивает энергетические потребности ребенка, так как содержит глюкозу — основной источник энергии. Кроме того, лактоза является основным источником галактозы, которая необходима для синтеза галактоцереброзидов, входящих в структуру нервных клеток [14, 15]. Смесь Малютка 1 обогащена лактозой, а последующая формула — лактозой в сочетании с низкомолекулярными полимерами глюкозы — декстринмальтозой, которая обеспечивает более медленное всасывание углеводов, что уменьшает чувство голода у ребенка.

Современные пребиотики галактоолигосахариды и фруктоолигосахариды

Анализ состава грудного молока выявил наличие в нем большого количества короткоцепочечных соединений олигосахаридов и меньшего количества длинноцепочечных соединений олигосахаридов — более 200 разновидностей. Олигосахариды характеризуются следующими свойствами:

- они устойчивы к расщеплению ферментами желудочно-кишечного тракта, но могут расщепляться бактериями толстой кишки;
- обладают пребиотическими свойствами за счет избирательной стимуляции роста бифидобактерий;
- как часть пассивного механизма защиты, специфически связываются с бактериальными структурами, предотвращая их адгезию на эпителиальных клетках кишки;
- олигосахариды материнского молока влияют на иммунную систему путем прямого взаимодействия с иммунными клетками, в опытах *in vitro* олигосахариды непосредственно влияли на продукцию цитокинов и активацию Т-клеток.

Таким образом, олигосахариды обеспечивают нормальное функционирование кишечника, становление микрофлоры и формирование иммунной системы ребенка. При отсутствии или недостатке грудного молока важно, чтобы детские молочные смеси содержали олигосахариды (пребиотики) в необходимом количестве. Основываясь на этих данных, компания Nutricia положила начало введению пребиотиков в молочные смеси, разработав уникальное сочетание пребиотиков олигосахаридов. Уникальная комбинация пребиотиков составляет 90% короткоцепочечных галактоолигосахаридов (кцГОС) и 10% длинноцепочечных фруктоолигосахаридов (дцФОС).

В настоящее время известно большое количество пребиотиков. Так, ранее в молочных смесях Малютка содержался пребиотик инулин в количестве 0,2 г/100 мл. Новая формула молочных смесей Малютка 1 и Малютка 2 содержит более современный комплекс пребиотиков — кцГОС/дцФОС, по составу приближенный к пребиотикам грудного молока, в количестве 0,8 г/100 мл. При этом особое значение придается качеству кцГОС/дцФОС и их соотношению, которое составляет 9:1. Отмечено, что такое количество и соотношение особенно важно для обеспечения роста здоровой микрофлоры. Так, в исследовании G. Мого и соавт. [16] получены достоверные различия количества бифидобактерий в стуле детей, получающих смесь, обогащенную пребиотиками кцГОС/дцФОС в количестве 0,4 г/100 мл и 0,8 г/100 мл. Во второй группе уровень бифидобактерий был достоверно выше и ближе к таковому у детей, находящихся на грудном вскармливании. Согласно последним исследованиям, молочные смеси с пребиотиками кцГОС/дцФОС оказывают позитивное влияние на пищеварение. Это и комфортный процесс кормления благодаря приятному вкусу, и спокойное самочувствие малыша после кормления, а также хорошее усвоение смеси, регулярный мягкий стул [16–18].

Данный комплекс имеет многолетний успешный опыт применения в детском питании, и теперь он доступен в новой формуле молочных смесей Малютка 1 и Малютка 2.

Нуклеотиды

Детские молочные смеси Малютка 1 и Малютка 2 содержат 5 нуклеотидов в общем количестве 3,2 мг/100 мл. В настоящее время накоплено достаточное количество научных данных о роли нуклеотидов для роста и развития детей первого года жизни. Нуклеотиды образуются вследствие эндогенного синтеза, однако когда потребность в нуклеотидах превышает возмож-

ности последнего, более выгодно вводить нуклеотиды извне. Особенно это важно для тканей, характеризующихся интенсивным ростом (лимфоидная ткань, слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)). Особую роль нуклеотиды приобретают в периоды активного роста ребенка. В этих случаях дополнительное поступление нуклеотидов с продуктами питания уменьшает энергетические затраты организма на их образование [19]. Всасывание нуклеотидов происходит на 90% в верхних отделах ЖКТ, где они служат пластическим материалом для быстро делящихся клеток, не способных или обладающих ограниченной способностью к синтезу нуклеотидов *de novo*.

В исследовании N. S. LeLeiko и соавт. было продемонстрировано, что нуклеотиды могут влиять на процессы экспрессии генов, кодирующих образование ферментов в ЖКТ [20]. R. Uauy и соавт. (2008) показали, что дополнительное введение в рацион нуклеотидов способствует повышению содержания белка и ДНК в составе слизи, покрывающей эпителий, обеспечивает рост ворсинок и стимулирует дисахаридазную активность энтероцитов [21].

В ходе клинических испытаний было показано, что вскармливание детей молочной смесью, обогащенной нуклеотидами, снижает риск развития диареи [22, 23].

Таким образом, нуклеотиды оказывают благоприятное трофическое воздействие на слизистую оболочку кишечника, это важно для улучшения пищеварения у детей раннего возраста.

Витамины и минералы с учетом возрастных потребностей ребенка

Интенсивный рост и развитие детей первых трех лет жизни диктуют определенные требования к поступлению витаминов и минералов в необходимых количествах. Они важны для развития всех органов и систем.

По набору витаминов и микроэлементов новая формула Малютки соответствует возрастным физиологическим потребностям. Кроме количества, важно соблюдение соотношения компонентов между собой. Так, соотношение кальция и фосфора в новой смеси Малютка оптимизировано (Ca/P = 1,8), что необходимо для правильного развития костной ткани.

Общеизвестно, что в возрасте старше 6 месяцев запасы железа, полученные внутриутробно, иссякают. По российским данным, около 70% детей раннего возраста получают недостаточно железа с пищей — одного из важнейших компонентов, отвечающих за умственное и физическое развитие [24]. Вот почему в этом возрасте так важно достаточное поступление желе-

за с пищей, в оптимальной для усвоения форме. Так, оптимальное сочетание железа с цинком и витамином С способствуют лучшему его усвоению [3–5]. Новая формула смеси Малютка 2 с комплексом Умное железо® разработана специально с учетом потребностей детей старше 6 месяцев. Умное железо® в молочных смесях Малютка 2 — это железо в оптимальном сочетании с цинком и витамином С для лучшего усвоения железа.

В заключение следует отметить, что смеси Малютка 1 и Малютка 2 производятся из высококачественных, европейских ингредиентов. Современная рецептура, строжайший контроль качества и безопасности на всех этапах производства — от исходного сырья до готового продукта — выводят детские молочные смеси Малютка на новый уровень. При невозможности грудного вскармливания, со смесями Малютка ребенок получает качественное, сбалансированное питание, обеспечивающее здоровое пищеварение и развитие с учетом возрастных потребностей. ■

Литература

1. Глобальная стратегия по кормлению детей грудного и раннего возраста. ВОЗ, ЮНИСЕФ, 2003 г., 34 с.
2. Материалы International ESPGHAN School/Scientific publication book, Moscow 2010, с. 260–271.
3. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. Под редакцией Баранова А.А., Тутельяна А.В. М., 2009. 68 с.
4. Тутельян В.А., Конь И.Я., Каганов Б.С. Питание здорового и больного ребенка. Пособие для врачей. М., 2009, 284 с.
5. Детское питание. Руководство для врачей. Под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Коня. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. 952 с.
6. Конь И.Я., Абрамова Т.В. Современные подходы к организации искусственного вскармливания детей первого года жизни // Лечащий Врач. 2010, № 6.
7. Нетребенко О.К., Щепляга Л.А. Иммунонутриенты в питании детей аллергией // Трудный пациент. 2006, № 6.
8. Комарова О.Н., Хавкин А.И. Инновация в оптимизации состава белка детских смесей // Лечащий Врач. 2010, № 8, с. 3–6.
9. Crawford M.A., Bloom M., Cunnane S. et al. Docosahexaenoic acid (DHA) and Cerebral Evolution // Am. J. Clin. Nutr. 2000, vol. 71, № 1, 275–284.
10. Deborah L. O'Connor et al. Growth and Development in Preterm Infants Fed Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids: A Prospective, Randomized Controlled Trial // Pediatrics. 2001, August, Vol. 108, № 2, 359–371.
11. Eidelman A.I. The effect of polyunsaturated fatty acid on infant development // Infant nutrition. 2001, 9–21.
12. Koletzko B. et al. The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations // J. Perinat. Med. 2008, 36, 5–14.
13. Makrides M. et al. Are long-chain PUFA essential nutrients in infancy? // Lancet. 1995; 345: 1463–1468.
14. De Vrese M., Siebe R., Stransky M. Lactose in human dietetics // Nutrition infantile. 2004, 4, 4–7.
15. Конь И.Я. Углеводы: новые взгляды на их физиологические функции и роль в питании // Вопросы детской диетологии. 2005, 1 (3), 18–20.
16. Moro G. et al. Dosage related bifidogenic effects of galacto- and fructo-oligosaccharides in formula-fed term infants // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2002 34: 291–295.
17. Boehm G. et al. Supplementation of a bovine milk formula with an oligosaccharide mixture increases counts of faecal bifidobacteria in preterm infants // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2002; 86: F178–F181.
18. Киселева Е.С., Жихарева Н.С. Олигосахариды — пребиотики в детском питании. По материалам зарубежной печати // Русский медицинский журнал. 2006.
19. Jane D. Carver. Advances in nutritional modifications of infant formulas // Amer. J. Clin. Nutr. 2003; 77 (6): 1550–1554.
20. LeLeiko N. S. et al. Gene expression in the intestine: the effect of dietary nucleotides // Advances in pediatrics. St Louis: Mosby-Year Book, Inc, 1995; 145–169.
21. Uauy R. Dietary nucleotides and requirements in early life. In: Textbook of Gastroenterology and Nutrition in Infancy. 2nd ed. (Lebenthal E. ed.). New York: Raven Press, 1989; 265–280.
22. Brunser O., Espinoza I., Araya M. et al. Effect of dietary nucleotide supplementation on diarrhoeal disease in infants // Acta Paediatr. 1994; 83: 188–191.
23. Кешишян Е.С., Бердникова Е.К. Нуклеотиды в питании детей раннего возраста // Лечащий Врач. 2004; 1: 53–54.
24. Aggett P. et al. Innovation in infant formula development // J. Nutr. 2003. V. 139. Issue 4. P. 375–384.

NUTRICIA



МАЛЮТКА® – ГАРАНТИЯ КАЧЕСТВА И ЗДОРОВОГО ПИЩЕВАРЕНИЯ

- **ЭКСПЕРТИЗА NUTRICIA**
- **Современные ТЕХНОЛОГИИ**
- **Инновационный СОСТАВ – содержит компоненты, подобные компонентам грудного молока**



ВАЖНОЕ ЗАМЕЧАНИЕ: Информация только для работников системы здравоохранения. Грудное молоко является лучшим питанием для здорового роста и развития малыша. Врачу следует объяснить матери преимущества грудного вскармливания, обучить способам сохранения лактации, а также предупредить, что перед применением смеси необходимо проконсультироваться с врачом.

* В рамках ассортимента продукции МАЛЮТКА®

РЕКЛАМА

Опыт применения различных курсов препарата инозин пранобекс в терапии ОРВИ и гриппа у детей

О. В. Шамшева¹, доктор медицинских наук, профессор
В. П. Бойцов, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, этиотропная терапия, противовирусный препарат, инозин пранобекс, дети.

В настоящее время острые респираторные заболевания (ОРЗ) остаются самой распространенной патологией, встречающейся у детей. Ежегодно в мире регистрируется более миллиарда больных ОРЗ. Наиболее часто болеют дети, посещающие школьные и дошкольные учреждения, что напрямую связано с увеличением числа контактов. Так, на первом году посещения детского учреждения ребенок переносит ОРЗ в среднем 8 раз, на втором году — 4–6 раз, на третьем — 3–4 раза. В 2012 г. в нашей стране острыми инфекциями верхних дыхательных путей переболело в общей сложности 28 423 135 человек, из которых 67% — дети младше 14 лет. Показатель заболеваемости составил 19 896,3, а у детей до 14 лет — 87 391,6 на 100 тысяч населения [1].

Повторные заболевания гриппом и другими ОРВИ часто являются причиной хронической бронхолегочной патологии, хронических тонзиллитов, гайморитов, отитов, способствуют формированию инфекционно-аллергической патологии, хронических заболеваний почек и др.

Попадая на слизистые оболочки верхних дыхательных путей, вирус проникает в эпителиальные клетки, где репродуцируется и вызывает их поражение вплоть до дистрофии и некроза. Из очага первичной локализации вирус проникает в кровь, оказывая общетоксическое действие, подавляет как клеточный, так и гуморальный иммунитет, что наряду с устранением защитной функции эпителия и депрессии местных факторов иммунной защиты способствует активизации бактериальной инфекции, сапрофитирующей в дыхательных путях [3]. В конечном итоге в организме больного часто формируется мощный микробный очаг, принимающий непосредственное участие в возникновении тяжелых поражений гортани, трахеи, бронхов и легких, а также многих других осложнений (ангина, отит, пневмония и т. д.).

В этиологической структуре острой респираторной патологии преобладают острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), на их долю приходится 90–95%; 5–10% составляют бактериальные и другие ОРЗ, среди которых наиболее часто встречаются стафилококки, реже — стрептококки, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, микопlasма, грибы и др.

Тотальная распространенность ОРВИ связана с наличием чрезвычайно множества респираторных патогенов, формированием типоспецифического постинфекционного иммунитета и легкостью передачи возбудителей. Тем не менее, сформированный в процессе эволюции преимущественный тропизм к тому или иному участку респираторного тракта дает возможность выделить характерные признаки, что упрощает дифференциальную диагностику заболевания и позволяет

своевременно назначить этиотропные средства. Так, известно, что для парагриппа характерны симптомы поражения слизистой гортани, что в 50% случаев проявляется синдромом крупа; аденовирусной инфекции свойственно поражение слизистой оболочки носоглотки с вовлечением в процесс лимфоидных образований с формированием фаринготонзиллита, фарингита. При респираторно-синцитиальной инфекции патологический процесс начинается с поражения слизистой мелких и средних бронхов, что клинически проявляется экспираторной одышкой. Начальным симптомом гриппозной инфекции является трахеит, а риновирусной — ринит. Таким образом, топическая диагностика занимает центральное место в системе клинических ориентиров в ОРВИ, да и не только их. В принципе, выявление патогномоничного для данной инфекции симптома является центральным звеном в диагностике заболевания. Представление о тропности поражения (т.е. инициации инфекционного процесса лишь в случае нахождения, узнавания и связывания возбудителя со специфическим родственным рецептором в тропном органе) позволило «выйти» на главный принцип лечения инфекционного больного — этиотропный. В настоящее время созданы программы лечения на основании использования этиотропных, патогенетических и симптоматических средств. Предыдущие исследования показали, что у часто болеющих детей своевременное включение противовирусного препарата Изопринозин в терапию ОРВИ приводит к статистически значимому сокращению клинических проявлений (лихорадочного периода, интоксикации, катаральных явлений в носоглотке) [4]. Однако главный принцип лечения инфекционного больного — этиотропный — должен соблюдаться не только в группе часто болеющих детей, но и у детей, не относящихся к данной группе. В случае ОРВИ этиотропное лечение предполагает использование препаратов, которые способны подавлять репликацию возбудителя. Среди противовирусных препаратов можно выделить препараты прямого противовирусного действия, непрямого, а также комбинированного действия. К последним относится Изопринозин (инозин пранобекс). Инозин пранобекс зарегистрирован в России как иммуностимулирующее средство с противовирусным действием и разрешен для применения на территории Российской Федерации, в т. ч. в педиатрической практике (Регистрационное удостоверение П № 15167/01 от 10.05.2007, выданное Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития). Препарат имеет широкий спектр противовирусного действия, подавляет репликацию ДНК- и РНК-содержащих вирусов посредством ингибирования процесса синтеза вирусного белка за счет связывания с рибосомой инфицированной клетки и изменения ее стереохимического строения. Иммуномодулирующее действие заключается в способности Изопринозина потенцировать хемотаксис таких неспецифических иммунокомпетентных клеток, как нейтрофи-

¹ Контактная информация: ch-infection@mail.ru

Таблица 1

Возраст детей с СЛТБ (n = 60)

Возраст детей	3–5 лет	5,1–7 лет	> 7 лет
Количество детей	37 (61,7%)	16 (26,7%)	7 (11,6%)

Примечание: n — общее число пациентов.

лы, моноциты и макрофаги, увеличивать противовирусную устойчивость лимфоцитов (за счет повышения плотности мембран внутриклеточных структур), усиливать пролиферацию В-лимфоцитов, повышать активность цитотоксических Т-лимфоцитов, естественных киллеров и Т-хелперов, увеличивать продукцию интерферона-гамма.

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности и безопасности 3- и 5-дневных курсов приема препарата Изопринозин в лечении гриппа и ОРВИ у детей в возрасте от 3 лет.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в период эпидемического подъема заболеваемости гриппом и ОРВИ с октября 2012 г. по апрель 2013 г. в инфекционном отделении.

Под наблюдением находилось 60 детей в возрасте от 3 до 13 лет (медиана возраста — 4,6 года) с диагнозом «ОРВИ и грипп, стенозирующий ларинготрахеобронхит (СЛТБ), стеноз гортани I степени, среднетяжелое течение». Мальчиков было 36, девочек — 24.

Диагноз заболевания был верифицирован по общепринятым критериям. При этом у всех детей отмечались повышение температуры тела, у большинства детей — жалобы на осиплость голоса, грубый кашель, катаральный ринит (не гнойный), инспираторную одышку. Температура 39,1–40 °C выявлялась у 4 детей. Все дети поступили в стационар не позднее 48 ч от начала заболевания. По доминирующим признакам (полу, возрасту) и клиническим симптомам основные и контрольная группы детей были репрезентативны.

Обследование больных включало общий анализ крови, мочи, рентгенографию органов грудной клетки (по показаниям).

Из 60 наблюдаемых нами детей 40 получали препарат Изопринозин в комплексном лечении гриппа и ОРВИ с первого дня поступления в стационар, 20 составили контрольную группу (получали симптоматическую терапию). Из 40 детей 20 принимали Изопринозин в течение трех дней (I группа) и 20 в течение пяти дней (II группа). Препарат Изопринозин применялся внутрь после еды. Суточная доза составила 50 мг/кг/сут (1 мл/кг/сут), разделенная на 3 приема (1 таблетка на 10 кг массы тела в сутки).

Симптоматическая терапия включала жаропонижающие препараты (при повышении температуры выше 38,5 °C), микстуру алтейного корня по 15 мл 3 раза в день, микстуру с йодистым калием и Эуфиллином по 15 мл 3 раза в день, антигистаминные препараты (Супрастин 0,025 г по 1/4 таблетки 2 раза в день), ингаляции с Эуфиллином, преднизолоном, сосудосуживающие капли в нос. Пациенты не принимали других противовирусных и иммуномодулирующих средств.

Оценка клинической эффективности терапии проводилась ежедневно в течение всего времени пребывания в стационаре. При этом оценивались:

- сроки нормализации (менее 37 °C) повышенной температуры тела (измеренной утром и вечером);
- сроки исчезновения других симптомов интоксикации (вялость, снижение аппетита);
- сроки исчезновения катаральных явлений (заложенность носа, осиплость голоса, сухой кашель).

Результаты исследования и их обсуждение

Среди заболевших ОРВИ детей грипп был диагностирован в двух случаях. Клиническая картина заболевания гриппом у детей отличалась острым началом болезни, состоянием средней тяжести.

Анализ возрастной структуры детей с СЛТБ показал, что из 60 детей большинство были в возрасте от 3 до 5 лет (37 детей, или 61,7%), 16 (26,7%) — от 5,1 до 7 лет и только 7 (11,6%) — свыше 7,1 года (табл. 1).

Дети были сопоставимы по клиническим проявлениям основного заболевания, которые наблюдались с одинаковой частотой во всех трех группах.

Частота проявления основных клинических симптомов у детей с СЛТБ представлена в табл. 2.

Как видно из табл. 2, у всех детей заболевание начиналось с подъема температуры тела (100% случаев), при этом в 69% случаев — до 38 °C, в 25% — до 39 °C и лишь в 6,7% случаев была выше 39,1 °C. Вялость и снижение аппетита наблюдались в 90% и 65% случаев соответственно. При осмотре в отделении у детей выявлялась гиперемия ротоглотки (71,7% случаев), заложенность носа (61,7%), осиплость голоса (50%), кашель сухой «лающий» (95%).

Сравнительный анализ показал, что применение Изопринозина у детей с разными режимами лечения привело к сокращению продолжительности практически всех симптомов заболевания, в том числе лихорадочной реакции, интоксикации, катаральных явлений. На фоне приема Изопринозина имело место сокращение продолжительности заболевания по сравнению с группой контроля. У большинства детей, получавших Изопринозин, продолжительность ОРВИ не превышала 5 дней. По сравнению с контрольной группой (не получавшей противовирусного лечения) у детей из основных групп наблюдалось более быстрое улучшение состояния, сокращение длительности температурной реакции, других симптомов интоксикации и, в конечном счете, выздоровление. У большинства детей осиплость голоса исчезала уже на третий день лечения, грубый «лающий» кашель трансформировался в продуктивный с отхождением слизистой мокроты. Необходимо отметить, что продолжительность заболевания менее 5 дней наблюдалась только у детей основных групп. Сроки купирования симптомов интоксикации в зависимости от продолжительности приема препарата Изопринозин представлены в табл. 3.

Как видно из таблицы, снижение температуры до нормальных показателей наблюдалось у подавляющего большинства детей I и II групп на 2-й день приема препарата Изопринозин — в 85% и 90% случаев соответственно. У трех детей из I группы (15%) и двух из II группы (10%) температура тела снизилась до нормальных показателей утром на 3-й день приема противовирусного препарата. В то же время у детей контрольной группы нормализация температуры тела на 2–3 сутки наступила в 75% случаев, на 4-е сутки — в 15% случаев и на 5-е сутки — в 10% случаев. Аналогичная картина прослеживалась и при наблюдении за симптомами интоксикации. Вместе с падением температурной реакции до нормальных значений на 2-й день приема препарата у большинства детей купировались и проявления интоксикационного синдрома, такие как вялость и снижение аппетита: в 75% и 80% случаев в I и II группах соответственно. В то же время у детей из контрольной группы купирование симптомов интоксикации на 2–3 сутки пребывания в стационаре произошло в 45% случаев, на 4-е — в 30% и на 5-е сутки — в 25% случаев.

Сроки купирования симптомов ОРВИ в зависимости от продолжительности приема препарата Изопринозин представлены в табл. 4.

Как видно из таблицы, сухой кашель исчезал быстрее с эффектом разжижения мокроты у детей основных групп (с двух суток) — в 60% и 65% случаев соответственно у детей, получавших этиотропный препарат в течение 3 и 5 дней, против 55% случаев у детей, находившихся на базисной терапии. Начиная с третьих суток различий в появлении продуктивного влажного кашля у детей основной и контрольной групп не наблюдалось.

Явления ринита у детей исчезали одинаково быстро у большинства детей из I и II групп уже на 3-и сутки приема препарата (85%), в то время как у детей контрольной группы их доля составила половину (50%).

Таблица 2

Частота проявления основных клинических симптомов у детей с СЛТБ

Симптомы	Количество пациентов, чел. (%)			
	I группа (n = 20)	II группа (n = 20)	Контрольная группа (n = 20)	Всего (n = 60)
Т до 38 °С	15	12	14	41 (69%)
Т от 38 до 39 °С	4	6	5	15 (25%)
Т > 39,1 °С	1	2	1	4 (6%)
Гиперемия ротоглотки	15	13	15	43 (71,7%)
Явления ринита	11	12	14	37 (61,7%)
Осиплость голоса	10	11	9	30 (50%)
Кашель сухой «лающий»	20	19	18	57 (95%)
Вялость	18	18	18	54 (90%)
Снижение аппетита	11	11	17	39 (65%)

Примечание: n — число пациентов в группе; Т — температура тела.

Симптомы ларинготрахеобронхита у получавших Изопринозин детей купировались в большинстве случаев на 3-и сутки терапии, независимо от продолжительности курса противовирусного препарата: в 75% и 80% случаев соответственно у детей, находившихся на 3- и 5-дневном курсе. На 4-й день терапии явления ларинготрахеобронхита были купированы у всех детей этих групп. Что касается детей, находившихся на симптоматическом лечении, явления ларинготрахеобронхита исчезли на 3-и сутки лечения лишь в 55% случаев; в 40% случаев — на 4-е сутки и в 15% — на 5-е сутки.

Во время приема детьми Изопринозина побочных явлений терапии выявлено не было.

Таким образом, проведенные исследования позволяют охарактеризовать терапевтическую эффективность 3- и 5-дневных курсов приема препарата Изопринозин у детей с ОРЗ как одинаково высокую. Трехдневный курс препарата Изопринозин у детей в возрасте от 3 лет с ОРВИ со стенозирующим ларинготрахеобронхитом, стенозом гортани I степени приводит к сокращению основных симптомов заболевания в большинстве случаев уже на 2–3 сутки терапии, по сравнению с группой детей, не получавших противовирусного лечения. При этом уже на 2-е сутки лечения в 85% случаев отмечается снижение температурной реакции до нормальных значений, у 85% детей исчезают явления ринита, у 75% — ларинготрахеобронхита и у 60% детей появляется влажный продуктивный кашель. В то же

время у детей, находящихся на симптоматическом лечении, эти симптомы исчезают на 3-й день лечения лишь в 50% случаев. ■

Литература

1. Инфекционная заболеваемость за январь-декабрь 2012 г. в Российской Федерации // Детские инфекции. 2013. Т. 12, № 1. С. 3.
2. Острые респираторные заболевания у детей. Пособие для врачей. Под ред. Баранова А.А. М., 2002.
3. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. Инфекционные болезни у детей: учебник для вузов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 688 с.
4. Осидак Л.В., Зарубаев В.В., Образцова Е.В. и др. Изопринозин в терапии ОРВИ у часто болеющих детей // Детские инфекции. 2008. Т. 12, № 1. С. 35–41.

Таблица 4

Сроки купирования симптомов ОРВИ в зависимости от продолжительности приема препарата Изопринозин

Симптомы	День лечения	Кол-во пациентов, чел. (%)		
		I группа (n = 20)	II группа (n = 20)	Контрольная группа (n = 20)
Явления ринита	1	–	–	–
	2	–	–	–
	3	17 (85%)	17 (85%)	10 (50%)
	4	3 (15%)	3 (15%)	8 (40%)
	5	–	–	2 (10%)
	> 5 дня	–	–	–
Ларинготрахеобронхит	1	–	–	–
	2	–	–	–
	3	15 (75%)	16 (80%)	11 (55%)
	4	5 (25%)	4 (20%)	6 (30%)
	5	–	–	3 (15%)
	> 5 дня	–	–	–
Появление продуктивного кашля	1	–	–	–
	2	12 (60%)	13 (65%)	11 (55%)
	3	8 (40%)	7 (35%)	9 (45%)
	4	–	–	–
	5	–	–	–
	> 5 дня	–	–	–

Примечание: n — число пациентов в группе.

Таблица 3

Сроки купирования температурной реакции и симптомов интоксикации в зависимости от продолжительности приема препарата Изопринозин

Событие	День лечения	Количество пациентов, чел. (%)		
Нормализация температуры тела	1	–	–	–
	2	17 (85%)	18 (90%)	10 (50%)
	3	3 (15%)	2 (10%)	5 (25%)
	4	–	–	3 (15%)
	5	–	–	2 (10%)
	> 5 дня	–	–	–
Купирование симптомов интоксикации (недомогание, снижение аппетита)	1	–	–	–
	2	15 (75%)	16 (80%)	3 (15%)
	3	4 (20%)	4 (20%)	6 (30%)
	4	1 (5%)	–	6 (30%)
	5	–	–	5 (25%)
	> 5 дня	–	–	–

Примечание: n — число пациентов в группе.



ИЗОПРИНОЗИН

инозин пранобекс • таблетки 500 мг

Быстрое и бережное лечение при простуде и гриппе без лишней медикаментозной нагрузки

- Обладает противовирусной активностью
в отношении широкого спектра возбудителей ОРВИ^{1,2}
- Восстанавливает сниженную иммунную защиту³
- Уменьшает продолжительность и тяжесть симптомов^{4,5}



1. Отчет НИИ Гриппа СЗО РАМН о проведении научноисследовательской работы «изучение противовирусной активности препарата изопринозин в отношении вируса «свиного гриппа(штамм a/california/07/09(h1n1))».

2. Отчет НИИ ГРИППА СЗО РАМН «Изучение противовирусной активности препарата изопринозин в отношении респираторных вирусов человека», Санкт-Петербург, 2008

3. Инструкция по медицинскому применению Изопринозина Рег. уд П N015167/01 – 110210

4. Булгакова В. А. и др. Клинико-иммунологическая эффективность применения инозина пранобекс при острых респираторных инфекциях у детей с atopической бронхиальной астмой. //Педиатрическая фармакология. 2010. Т. 7, № 3. С. 98–105.

5. Елисеева М.Ю., Царев В.Н. и другие. Вспомогательная иммунотерапия у пациентов с иммунодефицитом и часто болеющих детей //Справочник поликлинического врача 2010. №9. С 7-14

За дополнительной информацией обращаться:

Общество с ограниченной ответственностью «Тева»

Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, 10, корп. 1 | тел. +7.495.6442234 | Факс +7.495.6442235 | www.teva.ru

Группа компаний Teva: ООО «Тева» | «ООО ПЛИВА РУС» | ООО «ратиофарм РУС» | IVAX | PLIVA | ratiopharm

TEVA

Мы делаем
здоровье
доступным
во всем мире

Применение фитотерапии после эндоскопического лечения и дистанционной ударно-волновой литотрипсии у пациентов с уролитиазом

О. В. Теодорович, доктор медицинских наук, профессор

А. А. Медведев¹, кандидат медицинских наук

М. Н. Шатохин, кандидат медицинских наук

ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, Москва

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, уролитиаз, рецидив, конкременты почек и мочеточников, дистанционная ударно-волновая литотрипсия, консервативная терапия, препараты растительного происхождения, терпены.

Мочекаменная болезнь (МКБ), или уролитиаз, — заболевание, которое проявляется образованием камней в почках и других органах мочевыделительной системы. В результате биофизических изменений в моче, особенно при высокой ее плотности, происходит образование кристаллов, их агрегация и рост, что приводит к нарушению структуры и функции органов мочевыделения.

По различным оценкам в настоящее время уролитиаз встречается у 1–5,3% населения, причем больные в возрасте 30–55 лет составляют около 80% (Н. А. Лопаткин, 1998; О. И. Аполихин, 2007; Н. В. Демин, 2008; R. Bartoletti, 2007; M. Stechman, 2009; P. J. Davidson, 2009).

Риск камнеобразования на протяжении всей жизни достигает 10% (H. G. Tiselius, 2008). Пациенты, страдающие данным заболеванием, составляют 30–40% от всего контингента урологических стационаров (Ю. Г. Аляев, 2004). Среди общего спектра причин инвалидизации в урологической практике уролитиаз занимает 3-е место, причем 82% инвалидов являются людьми трудоспособного возраста (Л. П. Павлова и соавт., 1991). МКБ является наиболее частой причиной госпитализации в пожилом возрасте (Ю. М. Есильевский, 1981), а также чаще приводит к летальным исходам среди этой категории больных. Несмотря на рост заболеваемости, смертность при МКБ снизилась с 3,3% в 1992 г. до 1,3% в 2000 г. (И. В. Зиборова, 2000).

Пик заболеваемости МКБ у мужского населения приходится на возраст 30 лет. У женщин отмечено распределение с наибольшей частотой заболевания к 35 и 55 годам, притом, что женщины заболевают МКБ в среднем на 10 лет раньше, чем мужчины (P. Pietrow, 2006; F. Willeke, 1996). В возрасте до 50 лет частота заболеваемости среди мужчин значительно выше, чем среди женщин (M. Okuyama, 2007). Течение уролитиаза характеризуется высокой частотой рецидивов, составляя до 10% в первый год после первого эпизода, 35% в течение 5 лет и достигая 50% в течение 10 лет от начала болезни (D. S. Milliner, 1995; T. M. Reynolds, 2005). При исследовании рецидивирования уролитиаза была выявлена зависимость повторения рецидивов камнеобразования от типа конкрементов — 15–50% при мочекишлом нефролитиазе и до 70% — при фосфорнокислом (B. В. Черненко, 2007; D. Munoz-Velez, 2010).

Методы лечения уролитиаза подразделяются на медикаментозные и хирургические. К медикаментозной терапии относят применение следующих групп препаратов:

- препараты со спазмолитическими свойствами (α -блокаторы, дигидропиридиновые антагонисты кальция);
- литолитические препараты (цитраты);
- препараты растительного происхождения.

Оперативное лечение уролитиаза можно представить в виде следующих основных групп:

- чрескожное и трансуретральное эндоскопическое удаление камней из почек и мочеточников;
- открытое оперативное вмешательство;
- дистанционная ударно-волновая литотрипсия (ДУВЛ).

Значимое место в консервативной терапии уролитиаза занимают препараты растительного происхождения — благодаря многоплановости действия этих препаратов, а также низкой частоте побочных эффектов при их применении. Основными «точками приложения» фитопрепаратов при лечении МКБ являются профилактика камнеобразования, растворение конкрементов, облегчение самостоятельного отхождения конкрементов и их фрагментов после дезинтеграции, профилактика обострений хронических инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей (Н. А. Лопаткин, 2000). Одним из фитопрепаратов, применяемых при лечении пациентов с МКБ, является Роватинекс, представляющий собой комбинацию терпенов. Терпены природного происхождения обладают спазмолитическим, противовоспалительным, диуретическим свойствами, а также способствуют усилению тканевого кровотока.

Терпены (*Oleum Terebinthinae*) представляют собой класс углеводов, содержатся в растениях семейства хвойных и во многих эфирных маслах и являются основным компонентом смол и бальзамов. Терпены применяются в производстве лекарственных средств, парфюмерных композиций, косметических изделий, бумаги и картона, пищевых эссенций, растворителей, пластификаторов, инсектицидов, фотореагентов и др. Роватинекс активно применяется при проведении литокинетической терапии, особенно при локализации конкрементов в мочеточнике (B. А. Максимов, 2012). По данным НИИ урологии, вероятность самостоятельного отхождения камня мочеточника вне зависимости от его локализации на фоне приема Роватинекса составляет 73%, а при нахождении камня в нижней трети мочеточника возраста-

¹ Контактная информация: almedvedeff@mail.ru

ет до 83%. При традиционной терапии самостоятельно отходят 32% конкрементов мочеточника и 51% — при локализации в нижней его трети. Применение препарата особенно показано при конкрементах почек и мочеточников, а также формировании «каменных дорожек» после ДУВЛ (А.В. Сивков, 2011). Включение Роватинекса в схему лечения уролитиаза увеличивает долю пациентов с полным освобождением от камней с 24% до 67% (А.В. Сивков, Н.К. Дзеранов, 2011). В то же время проведенное исследование демонстрирует более высокую клиническую эффективность комбинации Роватинекса и селективных α -адреноблокаторов при локализации камней в интрамуральном отделе мочеточника (С. Pricor, 2004). При хроническом пиелонефрите Роватинекс оказывает не только диуретическое, спазмолитическое, противовоспалительное, но и антимикробное действия. Применение этого препарата целесообразно пациентам, страдающим пиелонефритом, особенно осложненным нефролитиазом (А.П. Азизов, 2011).

Результаты исследования

Необходимо отметить, что нередко после эндоскопических операций и ДУВЛ по поводу уролитиаза остаются резидуальные мелкие конкременты размерами 0,2–0,3 см. С целью избавления данной категории пациентов от резидуальных конкрементов после эндоскопических операций и ДУВЛ в клинике на кафедре эндоскопической урологии РМАПО для проведения литокинетической терапии применяется фитопрепарат Роватинекс. В 2011–2012 гг. было выполнено: 180 чрескожных пункционных нефролитотрипсий, 66 чресфистульных нефролитэкстракций, 49 лазерных фибронефролитотрипсий, 93 контактные лазерные уретеролитотрипсии, 32 контактные пневматические уретеролитотрипсии, 109 уретеролитэкстракций, 213 дистанционных нефролитотрипсий, 322 дистанционных уретеролитотрипсии. За этот период были проанализированы 56 кли-

нических случаев применения Роватинекса у пациентов после эндоскопических операций и ДУВЛ. В 11 случаях препарат назначался после выполнения чрескожной пункционной нефролитотрипсии (ЧПНЛ) с дренированием почки нефростомой, 17 пациентов принимали данный препарат после контактной уретеролитотрипсии, 28 пациентов — после ДУВЛ. Препарат Роватинекс применялся в течение 2 недель после вмешательства в стандартной дозировке 2 капсулы 3 раза в сутки. В 80% случаев у пациентов в послеоперационном периоде отмечалось активное отхождение мелких конкрементов на фоне проводимой комплексной терапии с применением Роватинекса в течение 2-недельного периода, а также снижение лейкоцитурии при выполнении контрольных анализов мочи. В 20% случаев потребовалось проведение более длительной комбинированной литокинетической терапии. Пациенты реже отмечали возникновение болевого синдрома за счет спазмолитического действия Роватинекса. В отношении общих анализов крови и мочи до и после приема препарата Роватинекс достоверных изменений зафиксировано не было. В целом, все пациенты отметили хорошую переносимость препарата, побочных реакций отмечено не было.

Выводы

Препарат Роватинекс продемонстрировал высокую эффективность при проведении литокинетической терапии после выполнения эндоскопических операций и ДУВЛ по поводу уролитиаза. Применение Роватинекса целесообразно у данной категории пациентов в послеоперационном периоде. ■

Литература

1. Bartoletti R., Cai T., Mondaini N., Melone F., Travaglini F., Carini M. et al. Epidemiology and risk factors in urolithiasis // Urol Int. 2007; 79, Suppl 1: 3–7.

The
ROWA
Group

Производитель: Рова Фармасьюткалс Лтд, Ирландия

роватинекс

назначается взрослым и детям с 6 лет

Доказанный литокинетический эффект

При уролитиазе Роватинекс увеличивает долю пациентов с полным освобождением от камней в 2,8 раза*

Традиционная терапия

Терапия + Роватинекс



*Н.К. Дзеранов, А.В. Сивков и соавт. "Результаты применения препарата Роватинекс у больных уролитиазом". Журнал "Экспериментальная и клиническая урология" (№4' 2011)



Выводит песок и мелкие конкременты при мочекаменной болезни за счет спазмолитического, диуретического, противовоспалительного и противомикробного действия натуральных терпенов

Подробнее на www.rowatinex.ru



МЕДИНТОРГ
акционерное общество

Официальный дистрибьютор - ЗАО "Мединторг" +7 (495) 921-25-15 | www.medintorg.ru

Реклама

КАЛЕНДАРЬ
СОБЫТИЙ

ОКТЯБРЬ АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ОСТЕОСИНТЕЗА В ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ. ДИАГНОСТИКА И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПОВРЕЖДЕНИЙ ТАЗА
Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием
10–11 октября, Екатеринбург, ЦК «Урал», Студенческая, 3
RTE-Group Екатеринбург
Тел.: (343) 310-32-49/50 www.rte-expo.ru

ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ 2013
XIV Ежегодная специализированная конференция и выставка
10–11 октября, Москва, пр. Мира, 150, Конгресс-центр гостиницы «Космос»
ООО «Консэф»
Тел.: +7 (495) 978-25-11; 978-89-34 E-mail: info@consef.ru www.itm.consef.ru

ДИТЯ И МАМА. ЕКАТЕРИНБУРГ 2013
III Конгресс акушеров-гинекологов Урала, V Международная выставка
14–16 октября, Екатеринбург, ЦК «Урал»
RTE-Group Екатеринбург
Тел.: (343) 310-32-49/50 www.rte-expo.ru

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ И КОСМЕТОЛОГИЯ: СИНТЕЗ НАУКИ И ПРАКТИКИ
II Московский Форум
16–18 октября, г. Москва, Здание Правительства Москвы (ул. Новый Арбат, 36/9)
Тел.: +7 (495) 797-62-92
E-mail: info@infomedfarmdialog.ru www.infomedfarmdialog.ru

«СОВРЕМЕННЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ЦЕНТРЫ. ИНВЕСТИЦИИ. ОБОРУДОВАНИЕ. ПЕРСОНАЛ»
Международная конференция
17 октября, Санкт-Петербург, ВК «Ленэкспо»
Тел.: (950) 037-28-73 E-mail: pr@investa.spb.ru www.pmfz.lenexpo.ru

III СЪЕЗД ТЕРАПЕВТОВ ЮЖНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА
17–19 октября, Ростов-на-Дону
НП «Дирекция «Национального Конгресса терапевтов».
Тел.: (495) 786-25-57 E-mail: congress@nc-i.ru www.nc-i.ru

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПЕДИАТРИИ И ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ
XII РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС 2013
22–24 октября, Москва
Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава России
Тел.: +7 (495) 484-58-02
E-mail: congress@pedklin.ru www.congress2013.pedklin.ru

XXIII НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ПО БОЛЕЗНЯМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ
22–25 октября, Казань
Российское респираторное общество
Тел.: (495) 940-63-61, 8 (916) 118-32-19
E-mail: pulmokongress@mail.ru www.pulmonology.ru

ЗДРАВООХРАНЕНИЕ
35-я межрегиональная специализированная выставка
23–25 октября, Воронеж
Торгово-промышленная палата Воронежской области
ООО «Выставочный Центр ВЕТА» ТПП ВО
Тел.: (473) 251-20-12, 277-48-36 E-mail: smi@veta.ru www.veta.ru

II СЪЕЗД ТЕРАПЕВТОВ ПРИВОЛЖСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА
24–25 октября, Нижний Новгород
НП «Дирекция «Национального Конгресса терапевтов».
Тел.: +7 (495) 786-25-57 E-mail: congress@nc-i.ru www.nc-i.ru

OPEN INNOVATIONS EXPO 2013
31 октября – 2 ноября, Москва, ВВЦ «Крокус Экспо», Павильон 3, залы 12, 13.
Организаторы выставки: Правительство Москвы, Инновационный центр «Сколково», ОАО «РВК», ГК «Банк развития и внешнеэкономической деятельности (Внешэкономбанк)», ОАО «РОСНАНО», Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере, Автономная некоммерческая организация «Агентство стратегических инициатив по продвижению новых проектов», Торгово-промышленная палата Российской Федерации.
Официальный технический оператор выставки – Business Media Russia
Тел.: +7 (495) 649-69-11 www.forinnovations.ru

НОВЯБРЬ ВСЕРОССИЙСКАЯ КООРДИНАЦИОННАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ПРАКТИЧЕСКИЕ ЗАДАЧИ И АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДЕТСКОЙ АЛЛЕРГОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ»
16–17 ноября, Москва, гостиница Holiday Inn (Сокольники)
Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России
Тел.: +7 (495) 518-31-09 E-mail: adair@adair.ru www.adair.ru

VIII НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ
20–22 ноября, Москва
НП «Дирекция «Национального Конгресса терапевтов».
Тел.: +7 (495) 786-25-57 E-mail: congress@nc-i.ru www.nc-i.ru

С более подробной информацией о предстоящих мероприятиях Вы можете ознакомиться на сайте журнала «Лечащий Врач»
http://www.lvrach.ru в разделе «Мероприятия»

реклама

- Davidson P.J., Sheerin I. G., Frampton C. Renal stone disease in Christchurch, New Zealand. Part 1: presentation and epidemiology // N Z Med J. 2009, 19; 122 (1297): 49–56.
- Milliner D. S. Epidemiology of calcium oxalate urolithiasis in men // Khan SR, ed. Calcium Oxalate in Biological Systems. Boca Raton: CRC Press, 1995: 169–188.
- Munoz-Velez D., Garcia-Montes F., Costa-Bauza A., Grases F. Analysis of spontaneously passed urinary tract stones // Urol Res. 2010; 38: 35–39.
- Okuyama M., Yamaguchi S., Kita M., Kato Y., Hashimoto H., Kakizaki H. et al. Clinical characteristics of urolithiasis with stone analysis conducted over a 26-year period // Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi. 2007; 98 (1): 9–16.
- Pietrow P. K., Karellas M. E. Medical management of common urinary calculi // Am Fam Physician. 2006, Jul 1; 74 (1): 86–94.
- Pricop C., Novac C., Negru D. et al. Can selective α -blockers help the spontaneous passage of the stones located in the uretero-bladder junction? // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. 2004; 108 (1): 325–330.
- Reynolds T. M. Chemical pathology clinical investigation and management of nephrolithiasis // J Clin Pathol. 2005; 58: 134–140.
- Stechman M. J., Loh N. Y., Thakker R. V. Genetic causes of hypercalciuric nephrolithiasis // Pediatr Nephrol. 2009; 24 (12): 2321–2332.
- Tiselius H. G., Alken P., Buck C., Gallucci M., Knoll T., Sarica K., Turk C. Guidelines on urolithiasis. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology (EAU); 2008, Mar. 128 p.
- Willeke F., Senninger N., Lamode W. et al. Risk factor analysis in surgery for renal hyperparathyroidism // Acta chir. austr. 1996. Vol. 28, Suppl. 124: 23–25.
- Азизов А. П. Применение Роватинекса в лечении хронического пиелонефрита, осложненного нефролитиазом // Фарматека, 2011; 20: 88–90.
- Аляев Ю. Г., Руденко В. И., Философова Е. В. Современные аспекты медикаментозного лечения больных мочекаменной болезнью // Рус. мед. журн. 2004, т. 12, № 8. С. 534–541.
- Аполихин О. И. Состояние оказания урологической помощи в России и задачи службы по реализации национального проекта «ЗДОРОВЬЕ». Пути улучшения образования уролога. М.: Дипак, 2007. 32 с.
- Демин Н. В. Мочекаменная болезнь: основные принципы лечения // Рус. мед. журн. 2008. Т. 16, № 5. С. 353–356.
- Есиповский Ю. М. Внутривисцеральное кровообращение при острой окклюзии верхних мочевыводящих путей. В кн.: Новое и прогрессивное в практическом здравоохранении. Ульяновск, 1981. С. 127–131.
- Зиборова И. В. Экономические аспекты лечения урологических заболеваний у лиц пожилого возраста. В кн.: Избранные главы гериатрической урологии / Под ред Л. М. Горюховского. М.: Ньюдиамед, 2000. С. 351–362.
- Лопаткин Н. А., Яненко Э. К. Мочекаменная болезнь // Рус. мед. журн. 2000. Т. 8, № 3. С. 117–120.
- Максимов В. А., Яровой С. К., Александров Н. С., Максудов Р. Р. Место фитотерапии в лечении мочекаменной болезни // Урология, 2012, № 3, с. 1–4.
- Павлова Л. П., Сарычев Л. П., Кульчицкий Т. К. Инвалидность вследствие урологических заболеваний. Киев: Здоровья, 1991. 111 с.
- Руководство по урологии: В 3-х т. / Под ред. Н. А. Лопаткина. М.: Медицина, 1998. Т. 2. С. 693.
- Сивков А. В., Дзеранов Н. К. и соавт. Результаты применения препарата Роватинекс у больных уролитиазом // Экспериментальная и клиническая урология. 2011, № 4, с. 22–25.
- Сивков А. В., Черепанова Е. В., Шадеркина В. А. Применение фитопрепаратов на основе терпенов при мочекаменной болезни // Экспериментальная и клиническая урология. 2011, № 1, с. 69–72.
- Черненко В. В., Штильвасер Л. М., Желтовская Н. И. Современные подходы к про- и метафилактике мочекаменной болезни // Врачебное сословие. 2007. № 3. С. 20–23.

Тактика лечения непродуктивного кашля у детей при заболеваниях респираторного тракта вирусной этиологии

Е. П. Селькова*¹, доктор медицинских наук, профессор

А. С. Лапицкая*, кандидат медицинских наук

Н. В. Гудова*, кандидат медицинских наук

Е. Ю. Радциг**, доктор медицинских наук, профессор

Н. В. Ермилова***

* **ФГБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского,**

** **ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова,**

*** **ГУЗ ДГП № 99, Москва**

Ключевые слова: непродуктивный (сухой) кашель, продуктивный (влажный) кашель, вирусная инфекция, возбудитель заболевания, острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ), гомеопатический препарат.

Основными симптомами, сопровождающими острые респираторные заболевания, являются высокая температура, головная боль, боль в мышцах и глазах, насморк и досаждающий кашель, который еще больше усиливает головную боль. При заболеваниях респираторного тракта кашель является одним из главных и наиболее часто встречающихся во врачебной практике симптомов. Кашель находится на пятом месте среди причин, заставляющих больных обращаться к врачу, и на первом среди симптомов, обусловленных патологией респираторной системы [11]. По статистике, на кашель жалуются примерно 20% всех заболевших острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ). Особенно тяжело кашель переносят дети, и это является одной из наиболее частых причин обращения к педиатру [8, 9].

В большинстве случаев кашель является рефлекторной защитно-приспособительной реакцией организма и играет большую роль в самоочищении дыхательных путей как от инородных тел, попавших извне, так и от эндогенно образовавшихся продуктов (слизь, кровь, гной, продукты тканевого распада) [1, 2].

С целью выбора эффективной терапии в клинической практике необходимо классифицировать кашель в зависимости от причинного фактора. В этой связи большое диагностическое значение имеет информация о времени возникновения кашля, его продуктивности, а также сопутствующих симптомах и заболеваниях. Для диагностики причины кашля важно установить его продолжительность. В клинической практике выделяют острый кашель длительностью до 3 недель, затяжной (подострый), продолжающийся от 3 до 8 недель, и хронический со сроком более 8 недель [3–5]. Это деление в значительной степени является условным. Так, например, острый кашель, сопровождающий острую вирусную инфекцию, обычно протекает доброкачественно и исчезает в течение относи-

тельно короткого времени — 10–14 дней. Однако, первоначально определяемый как острый, кашель, развившийся при респираторной инфекции, зачастую может продолжаться значительно дольше — до 2–3 недель, и его иногда называют постинфекционным кашлем [7]. Такой кашель может беспокоить больного в течение длительного времени. Его затяжной характер обусловлен тем, что вирусная инфекция часто вызывает генерализованное воспаление слизистой бронхов, проявляющееся выраженной гиперреактивностью и гиперпродукцией бронхиальной слизи [6].

В дифференциальной диагностике остро возникшего кашля важное значение имеет наличие симптомов острой инфекции, таких как повышение температуры, наличие катарального синдрома, ломота в мышцах, осиплость голоса, и другие характерные симптомы ОРВИ. Чаще всего кашель, сопровождающий заболевания, вызванные вирусами гриппа, парагриппа, респираторно-синтициальными вирусами (РСВ), аденовирусами, обусловлен развитием ларингита, фарингита.

В клинической практике различают два основных типа кашля: непродуктивный (сухой) и продуктивный (влажный) кашель.

Непродуктивный кашель протекает без образования мокроты, часто носит спастический характер и сопровождается бессонницей. Этот вид кашля переносится наиболее тяжело и является симптомом многих заболеваний (ОРВИ, гриппа, ларингита и трахеита вирусной этиологии, непродуктивной фазы острого бронхита, коклюша, аллергических проявлений) [10]. Изнуряющий сухой кашель сопровождает практически все респираторные заболевания, особенно ОРВИ.

При ОРВИ кашель развивается либо вследствие воспалительных процессов в верхних дыхательных путях, где имеются кашлевые рецепторы, либо в результате механического раздражения рецепторных зон секретом из верхних отделов дыхательных путей (постназальный затек) и, по сути, является непродуктивным. Кашель, выполняя защитные функции, должен освободить дыхательные пути и обеспечить нормальное дыхание.

¹ Контактная информация: Selkova.e@mail.ru

Механизм развития кашля при инфекционном процессе ОРВИ имеет свои особенности. Респираторные вирусы поражают в основном дыхательный эпителий — клетки, выстилающие дыхательные пути, в которых чаще всего происходит размножение вируса с последующим разрушением клетки, освобождением новых копий вируса и дальнейшим инфицированием других клеток в организме. При этом вирус в период непродуктивного сухого кашля выделяется с капельками слизи размером до 10 мкм и с огромной скоростью попадает во внешнюю среду. Таким образом, заболевший ОРВИ в начале заболевания является важным звеном в развитии эпидемического процесса и становится опасным для окружающих в плане передачи возбудителя инфекции и инфицировании окружающих.

Причиной развития непродуктивного кашля при ларингите, также часто сопровождающем респираторные вирусные инфекции, является воспаление гортани. При этом кашель часто усугубляет воспалительный процесс, раздражая слизистую оболочку гортани и препятствуя ее восстановлению. Аналогичная ситуация развивается при трахеите, довольно часто сопровождающем ОРВИ и (особенно) грипп. В этом случае воспалительный процесс ограничивается трахеей, вызывая сухой болезненный кашель, вплоть до рвоты, возникновению которой способствует как соседство кашлевого и рвотного центров в продолговатом мозге, так и близость пищевода к задней податливой стенке трахеи, которая лишена хрящевых элементов и при кашле интенсивно вибрирует, стимулируя пищевод.

Таким образом, важным компонентом лечения ОРВИ и предупреждения передачи инфекционного агента является своевременное и адекватное лечение кашля.

Есть еще один важный фактор, требующий эффективного лечения кашля при ОРВИ и гриппе. При отсутствии корректного своевременного лечения кашля, прогрессировании воспалительного процесса (постинфекционный кашель), десквамации реснитчатого эпителия могут иметь место присоединение бактериальной флоры и развитие осложнений, таких как пневмонии, тяжелые обострения бронхиальной астмы, хронического бронхита и хронической обструктивной болезни легких, осложняющие течение болезни и требующие госпитализации пациента [5, 12].

Терапия гриппа и ОРВИ делится на этиотропную, патогенетическую и симптоматическую. Современные технологии включают в этиотропную терапию противовирусные препараты, направлены на борьбу с возбудителем заболевания. Патогенетическое и симптоматическое лечение направлено на уменьшение лихорадки, болевого синдрома и дегидратации, а также на купирование воспалительного процесса в организме, прежде всего на редукцию воспалительных изменений в носоглотке [13, 14].

Таким образом, кашель как симптом ОРВИ и (особенно) гриппа может утяжелять течение болезни, создавать условия для развития осложнений заболевания, а также (прежде всего в первые дни болезни) способствовать передаче возбудителя инфекции и развитию эпидемий. В этой связи своевременная и адекватная терапия кашля является важным компонентом лечения и профилактики ОРВИ и гриппа.

Тактика лечения заболеваний респираторного тракта складывается с учетом типа кашля. Для лечения сухого непродуктивного кашля применяют противокашлевые средства центрального действия, антигистаминные препараты. Большинство применяемых средств вызывают побочные эффекты, имеют много противопоказаний, некоторые из них вступают во взаимодействие с противомикробными препаратами, изменяя профиль их активности.

В связи с вышесказанным все большее число врачей включают в схемы лечения кашля и облегчения самочувствия больного препараты натуропатического происхождения (гомеопатические сред-

ства, препараты растительного происхождения и др.). Современные технологии лечения всех заболеваний предусматривают применение препаратов с доказанной эффективностью. Поэтому важное значение имеют результаты изучения эффективности таких препаратов доказательными методами, проведенными в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации (Всемирная медицинская ассоциация (World Medical Association, WMA), 1964) и «Декларации о политике в области обеспечения прав пациентов в Европе» (Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ, World Health Organisation, WHO)/EURO, 1994).

Целью данного исследования являлось выявление наиболее часто встречающихся вирусных возбудителей, которые сопровождаются непродуктивным кашлем, и изучение в открытом сравнительном рандомизированном исследовании эффективности гомеопатического средства Стодал в лечении непродуктивного кашля у детей с заболеваниями различной этиологии.

Выбор гомеопатического препарата Стодал (регистрационный номер 015706/01) связан с тем, что входящие в его состав компоненты эффективны при разных типах кашля у взрослых и детей, в том числе и непродуктивного — наиболее часто сопровождающего респираторные заболевания вирусной этиологии. Так, *Ipecacuanha* (рвотный корень, семейство мареновые) эффективен для лечения сухого спастического кашля, сопровождающегося тошнотой и рвотой, а *Coccus cacti* (мексиканская кошениль) лечит приступообразный кашель с трудно отделяемой тягучей мокротой. *Rumex crispus* (щавель курчавый, семейство гречишные) и *Bryonia dioica* (переступень белый, семейство тыквенные) применяют при непродуктивном кашле, особенно усиливающимся при разговоре и вдыхании морозного воздуха. При многих симптомах со стороны дыхательных органов (сухой лающий кашель, охриплость голоса, сухость слизистых носоглотки) показано применение *Spongia tosta* (сушеная морская губка). Сухое покашливание, трахеит, сухость слизистых, заложенность носа, боль в корне носа с давних пор лечат *Sticta pulmonaria* (легочный мох, семейство лишайниковые). Все компоненты гомеопатического препарата Стодал являясь средствами растительного и животного происхождения, поэтому при приеме этого средства дети не испытывают никаких побочных явлений, часто сопровождающих обычно применяемые противокашлевые средства. На момент исследования информация о побочных действиях препарата отсутствует.

Препарат сравнения — Гербион® сироп подорожника (регистрационный номер: П N014534/01–290509) в своем составе также содержит активные компоненты растительного происхождения: подорожника ланцетовидного листьев (*Plantaginis lanceolatae herbae Extraction aquosum*), мальвы цветков (*Malvae sylvestris flos extractum aquosum*). Препарат оказывает отхаркивающее, противовоспалительное, противомикробное (бактериостатическое) действие и применяется в комплексной терапии воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, сопровождающихся сухим кашлем; а также при сухом кашле курильщиков.

Противопоказаниями к приему препарата являются сахарный диабет, врожденная непереносимость фруктозы, синдром нарушенного всасывания глюкозы-галактозы, врожденной недостаточности сахаразы-изомальтазы, детский возраст младше 2 лет. При приеме препарата возможны аллергические реакции. Гербион® сироп подорожника не рекомендуется применять одновременно с противокашлевыми препаратами и лекарственными средствами, уменьшающими образование мокроты, так как это затрудняет откашливание разжиженной мокроты.

В открытом сравнительном рандомизированном исследовании эффективности гомеопатического средства Стодал в лечении непродуктивного кашля у детей с заболеваниями различной этиологии, которое проводилось в период с октября 2011 г. по февраль 2012 г., приняли участие 200 пациентов в возрасте от 3 до 10 лет.

Все испытуемые были распределены на 4 группы по 50 пациентов в каждой (2 опытные и 2 группы сравнения). В группу № 1 — опытная группа — вошли 50 детей из г. Москвы с непродуктивным кашлем; в группу № 2 — опытная группа — 50 детей из Московской области. Все пациенты, включенные в опытные группы № 1 и № 2, получали Стодал по схеме: по 5 мл мерного колпачка 3 раза в день за 30 минут до еды в течение 7 дней. Группу № 3 — группа сравнения — составили дети из г. Москвы — 50 человек; группу № 4 — группа сравнения — дети из Московской области — 50 человек. Все пациенты, включенные в группы сравнения, получали препарат Гербион® сироп подорожника по схеме: по 1 мерной ложке 3 раза в день через 30 минут после еды в течение 7 дней.

В период наблюдений замены пациентов не проводилось. Ни один пациент не выбыл из исследования. Группы пациентов, включенных в исследование, имели сопоставимые показатели, характеризующие возраст (табл. 1). Достаточно равномерно распределились пациенты в группах и по половому признаку. Протокол распределения испытуемых по группам проводился в соответствии с таблицей случайных чисел (таблица генерируется при помощи стандартной функции пакета статистических программ Statistica).

Критериями включения в исследование были возраст от 3 до 10 лет, непродуктивный кашель различной этиологии, длительность которого составляла более 5 дней.

Критериями исключения из исследования были бронхиальная астма в приступном периоде, хроническая воспалительная патология верхних дыхательных путей, пневмония, лабораторно подтвержденная аллергия, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний.

Критериями оценки эффективности применения препарата Стодал в лечении непродуктивного кашля были скорость купирования симптома кашля в днях (первичный критерий оценки), балльная оценка интенсивности кашля, переносимость препарата и наличие/отсутствие нежелательных явлений (вторичные критерии).

Период наблюдения для испытуемых всех групп составил 7 дней, за это время каждый пациент сделал 2 визита к врачу. На первом визите получалось письменное согласие пациента (родителей или опекунов) на участие в исследовании и включение в исследование, проводились сбор общих данных (анамнез), регистрация субъективных жалоб пациента, врачебное обследование, взятие материала

Таблица 1

Показатели, характеризующие группы пациентов по возрасту

Группа, №	Возраст, лет		
	Среднее	Стандартное отклонение от среднего	Доверительный интервал
1	7	2,66	0,74
2	6,32	3,27	0,91
3	6,66	2,52	0,7
4	5,58	3,23	0,9

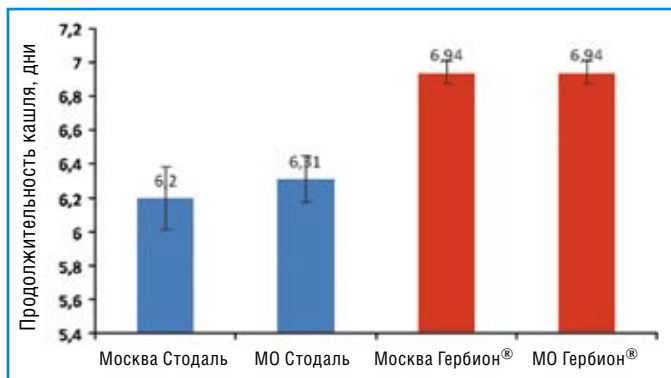


Рис. 1. Оценка лечебной эффективности гомеопатического препарата Стодал

из носовых ходов для исследования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), эндоскопическое исследование гортани, назначение терапии. На втором (заключительном) визите на 7-й день проводилась регистрация субъективных жалоб пациента, врачебное обследование, сбор данных об эффективности терапии, сбор данных о побочных эффектах и нежелательных проявлений, анализ использования исследуемого препарата, заключительная оценка.

Все данные обследования пациентов вносились в регистрационную карту. Результаты исследования статистически обрабатывались

Таблица 2

Диагнозы заболеваний, сопровождавшихся непродуктивным кашлем

Диагноз	Кол-во пациентов, %			
	Группа № 1	Группа № 2	Группа № 3	Группа № 4
Острый аденоидит	38,0	20,0	28,0	22,0
ОРВИ, легкое течение	46,0	26,0	60,0	30,0
Хронический тонзиллит	—	2,0	—	—
Хронический аденоидит	4,0	18,0	4,0	2,0
Острый фаринголарингит	—	6,0	—	12,0
Острый ларинготрахеит	2,0	6,0	6,0	4,0
Острый риносинусит	4,0	22,0	—	8,0
Острый ринит	6,0	—	2,0	4,0
Острый ринофарингит	—	—	—	14,0
Острый ларингит	—	—	—	4,0

Таблица 3

Этиологические агенты заболеваний, сопровождающихся непродуктивным кашлем у детей

Кол-во пациентов (Москва), %	Этиологические агенты				
	Грипп А	Грипп В	Парагрипп 1–3 типа	РС-вирус	Невыявленная этиология
	4,3	0	34,3	24,3	37,1

Таблица 4

Оценка лечебной эффективности гомеопатического препарата Стодаль (по интенсивности кашля в баллах)

Группа, №	День терапии						
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й
1	2,82 (0,87)	2,76 (0,49)	2,16 (0)*	1,82 (0)*	1,36 (0)*	0,9 (0)*	0,34 (0)*
2	2,88 (0,73)	2,84 (1)	2,22 (0)*	1,9 (0)*	1,5 (0)*	1,12 (0)*	0,36 (0)*
3	2,84 (0,87)	2,84 (0,49)	2,72 (0)*	2,4 (0)*	1,94 (0)*	1,76 (0)*	1,54 (0)*
4	2,84 (0,73)	2,84 (1)	2,7 (0)*	2,44 (0)*	1,98 (0)*	1,82 (0)*	1,54 (0)*

* Достоверное различие с контролем согласно U-критерию Манна–Уитни.

и сравнивались во всех испытуемых группах. Оценка результатов проводилась с использованием программ Statgrafica, SPSS, корреляционного, регрессионного и мультивариантного анализов.

Результаты и их обсуждение

Пациенты были равномерно распределены в группах по половому признаку.

Дети с непродуктивным кашлем, включенные в исследование, имели следующие диагнозы. У детей в группах № 1 и № 3 были острый (38% и 28% соответственно) и хронический аденоидит (4% и 4%), ОРВИ (46% и 60%), острый ларинготрахеит (2% и 6%). У детей в группах № 2 и № 4 среди заболеваний, сопровождающихся непродуктивным кашлем, преобладали ОРВИ (легкое течение), острый (20% и 22%) и хронический (18% и 2%) аденоидит, а также острый ларинготрахеит (6% и 4%), острый ринофарингит и риносинусит (22% и 8%) (табл. 2).

С целью выявления этиологического возбудителя заболевания у 98 детей из групп № 1 и № 3 были взяты мазки из носовых ходов для проведения исследования методом ПЦР в режиме реального времени. Из полученных в лабораторных исследованиях данных следует, что ведущая этиологическая роль возникновения непродуктивного кашля у испытуемых лиц принадлежала вирусам пара-

гриппа 1–3 типов (вирус выделен у 34,3% испытуемых), а также РС-вирусу (вирус выделен у 24,3% испытуемых). Частота встречаемости вируса гриппа А была невелика (выделен у 4,3% испытуемых). Не выделили возбудителя заболевания у 37,1% детей (табл. 3).

Для оценки лечебной эффективности препарата Стодаль определяли продолжительность и интенсивность (в баллах) непродуктивного кашля у детей опытных и контрольных групп.

Полученные данные свидетельствуют о том, что при приеме гомеопатического средства Стодаль купирование симптома кашля наступает в среднем на 6-й день приема, в то время как прием препарата Гербион® сироп подорожника купировал симптом кашля на 7-й день заболевания (рис. 1).

Интенсивность кашля оценивалась в баллах от 1 до 3. Полученные результаты свидетельствуют о том, что за время применения гомеопатического средства Стодаль интенсивность кашля у пациентов опытной группы уменьшалась в 8,3 раза, а у принимавших препарат — в 1,8 раза. В группе № 1, принимающей препарат Стодаль, только у 17 детей (17%) на 7-й день заболевания сохранялись слабо выраженные симптомы кашля. В группе № 2, также принимающей препарат Стодаль, 1 ребенок (1%) имел выраженный и 16 детей (16%) — слабо выраженный кашель. У пациентов из групп сравнения № 3 и № 4, принимающих препарат, слабо выраженные

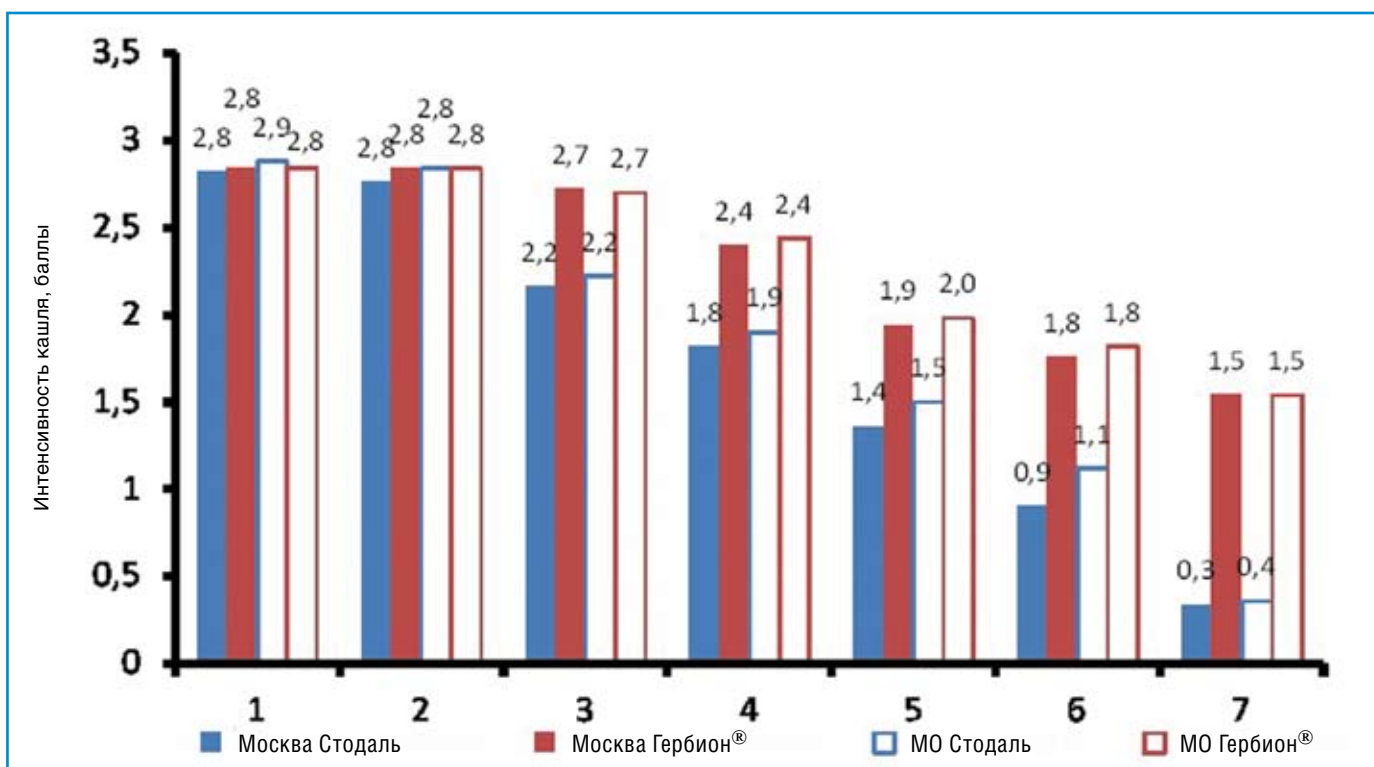


Рис. 2. Оценка лечебной эффективности гомеопатического препарата Стодаль

и выраженные симптомы кашля сохранились у 34 (34%) и 34 (34%) детей соответственно (табл. 4, рис. 2).

За период наблюдения побочных реакций или нежелательных явлений на прием гомеопатического средства Стодаль не выявлено. Врачи оценили переносимость препарата Стодаль в группах (по пятибалльной системе) следующим образом: 5 баллов (очень хорошая) — 99% пациентов группы № 1 и 98% пациентов группы № 2, 4 балла (хорошая) — в 1,5% случаев.

Выводы

1. Купирование основных симптомов непродуктивного кашля у пациентов, принимающих Стодаль в лечебной дозировке, наступало быстрее: на седьмой день приема выраженность симптомов кашля в баллах в группах, принимающих Стодаль, составляла в среднем 0,34, а Гербион® — 1,54.
2. При приеме препарата Стодаль не было выявлено нежелательных явлений. Препарат хорошо переносился всеми детьми. Его переносимость была оценена врачами по пятибалльной шкале как отличная в 98,5% случаев, как хорошая — в 1,5%.
3. В этиологии непродуктивного кашля у детей с заболеваниями верхних дыхательных путей, в том числе ОРВИ легкой степени тяжести, ведущая роль принадлежит вирусам парагриппа 1–3 типа и РС-вирусу. Вирусы парагриппа выделены из 34,3% проб, и на долю РС-вируса приходится 24,3% проб мазков из носовых ходов.

Таким образом, результаты исследования продемонстрировали эффективность и безопасность приема гомеопатического средства Стодаль для лечения непродуктивного кашля и позволяют рекомендовать его для включения в схемы лечения с первых дней заболевания ОРВИ и гриппом. ■

Литература

1. Шварц Л. С. БМЭ, т. 12, столбцы 539–544. 1959 г.
2. Синопальников А. И., Клячкина И. Л. Дифференциальный диагноз. Кашель // Consilium Medicum. 2004. № 6. С. 720–727.
3. Respiratory Medicine (ERS/Handbook). Editors P. Palange, A. Simonds. Printed in the UK by Latimer Trend & Co. Ltd., 2010. 462 с.
4. Чучалин А. Г., Абросимов В. Н. Кашель. Рязань, 2000.
5. Клячкина И. Л. Лечение кашля при ОРВИ и гриппе // РМЖ. 2013, № 8. С. 278.
6. Braman S. S. Postinfectious Cough ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest. 2006. Vol. 129. P. 138–146.
7. Morice A. H., McGarvey L., Pavord I. On behalf of the British Thoracic Society Cough Guideline Group Recommendations for the management of cough in adults // Thorax. 2006. Vol. 61. P. 1–24.
8. Захарова И. Н., Дмитриева Ю. А. Кашель у детей: дифференциальная диагностика и тактика лечения // Consilium medicum. Приложение «Педиатрия». 2010; 1: 17–20.
9. Рябова, М. А. Кашель — междисциплинарная проблема: взгляд оториноларинголога // Справочник поликлинического врача. 2010. № 11. С. 57–61.
10. Таточенко В. К. Дифференциальная диагностика кашля у детей и его лечение // Педиатрия. 2008, № 8.
11. Овчинников А. Ю., Деточка Я. В., Ровкина Е. И. Кашель. Методические рекомендации. М., 2006.
12. Рябова М. А., Немых О. В. Хронический ларингит. Принципы патогенетического лечения. СПб: «Диалог», 2010. 140 с.
13. Зубков М. Н. Алгоритм терапии острых и хронических инфекций верхних и нижних дыхательных путей // РМЖ. 2009. Т. 17. № 2. С. 123–131.
14. Геппе Н. А., Снегоцкая М. Н. Кашель у детей. Вопросы и ответы. Пособие для врачей. М.: ММА им. И. М. Сеченова. 18 с.

СТОДАЛЬ®

Кашель — разный,
а СИРОП — один!



- ▶ Уменьшает интенсивность сухого кашля
- ▶ Ускоряет переход сухого кашля во влажный
- ▶ Улучшает отхождение мокроты при влажном кашле

Реклама

ЛАБОРАТОРИЯ
БУАРОН®
www.boiron.ru

107078, Москва, Орликов пер., д. 2

ГОРЯЧАЯ ЛИНИЯ
8-800-200-03-03

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Дата проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Акушерство и гинекология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Москва	Акушеры-гинекологи	01.10–12.11	1,5 мес
Клиническая иммунология и аллергология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	28.10–23.12	2 мес
Клиническая фармакология в клинике внутренних болезней	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии, Москва	Врачи лечебных специальностей	29.10–26.11	2 мес
Терапия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра неотложных состояний в клинике внутренних болезней, Москва	Терапевты	29.10–24.12	2 мес
Неврология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нервных болезней, Москва	Неврологи	28.10–09.12	1,5 мес
Нефрология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нефрологии и гемодиализа, Москва	Нефрологи	02.10–27.11	2 мес
Вопросы клинической эндокринологии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра эндокринологии, Москва	Врачи общей практики	30.09.–11.11	1,5 мес
Клиническая аллергология и иммунология	МГМСУ, кафедра клинической аллергологии и иммунологии ФПДО, Москва	Аллергологи-иммунологи	29.10–24.12	2 мес
Диагностика и лечение болезней органов пищеварения	МГМСУ, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии л/ф, Москва	Гастроэнтерологи	01.10–26.11	2 мес
Основные аспекты диагностики и лечения кожных и венерических болезней	МГМСУ, кафедра кожных и венерических болезней, Москва	Врачи общей практики	01.10–28.10	1 мес
Клиническая лабораторная диагностика	МГМСУ, кафедра клинической биохимии и лабораторной диагностики ФПДО, Москва	Врачи клинической лабораторной диагностики	23.09–19.10	1 мес
Неврология	МГМСУ, кафедра нервных болезней с/ф, Москва	Неврологи	03.10–28.11	2 мес
Болезни почек, почечная недостаточность и заместительная почечная терапия	МГМСУ, кафедра нефрологии ФПДО, Москва	Нефрологи	30.09–25.11	2 мес
Аллергические заболевания в оториноларингологии	МГМСУ, кафедра оториноларингологии ФПДО, Москва	Оториноларингологи, стоматологи	30.09–12.10	0,5 мес
Клиническая ринология	МГМСУ, кафедра оториноларингологии ФПДО, Москва	Оториноларингологи, стоматологи	11.10–24.10	0,5 мес
Методы функциональной диагностики в респираторной медицине сна	МГМСУ, кафедра пульмонологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	15.10–28.10	0,5 мес
Основы фониатрии	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра оториноларингологии ФУВ, Москва	Отоларингологи	14.10–08.11	1 мес
Офтальмология (детская)	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра офтальмологии ФУВ, Москва	Офтальмологи	30.09–25.10	1 мес
Педиатрия	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра педиатрии и школьной медицины ФУВ, Москва	Педиатры	14.10–25.11	1,5 мес
Эндокринология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра эндокринологии и диабетологии ФУВ, Москва	Эндокринологи	07.10–01.11	1 мес
Неврология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра неврологии и нейрохирургии ЛФ, Москва	Неврологи	14.10–20.12	2 мес
Терапия	РМАПО, кафедра терапии и подростковой медицины, Москва	Терапевты	16.10–13.11	1 мес
Диализ в нефрологии	РМАПО, кафедра нефрологии и гемодиализа, Москва	Заведующие и врачи отделений гемо- и перитонеального диализа	30.09–26.10	1 мес
Гастроэнтерология	РМАПО, кафедра педиатрии, Москва	Гастроэнтерологи, педиатры	30.09–26.10	1 мес
Нефрология	РМАПО, кафедра педиатрии, Москва	Нефрологи, педиатры	15.10–12.11	1 мес
Оториноларингология	РМАПО, кафедра детской оториноларингологии, Москва	Оториноларингологи детских ЛПУ	30.09–26.10	1 мес



**Когда стенокардия
ограничивает
ваших пациентов**

**Двигайтесь
вперед**

С



Новый антиангинальный препарат

- **снижает частоту приступов стенокардии^{1,2}**
- **увеличивает толерантность к физической нагрузке¹**
- **не влияет на гемодинамику³**

Краткая инструкция по применению препарата Ранекса® (ранолазин)

Ранолазин - антиангинальное средство, ингибитор позднего тока ионов натрия. Показания к применению: стабильная стенокардия. Противопоказания: повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ; дефицит лактазы, наследственная непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (только для 1000 мг); тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин); печеночная недостаточность средней (7-9 баллов по классификации Чайлд-Пью) или тяжелой (более 9 баллов по классификации Чайлд-Пью) степени тяжести; одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (итраконазол, кетоконазол, позаконазол, ингибиторы ВИЧ-протеазы, кларитромицин, телитромицин, нефазодон); одновременное применение с антиаритмическими средствами класса Ia (например, хинидин) или класса III (например, дофетилид), кроме амиодарона; соталолом; дети до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания. Способ применения и дозы: Рекомендованная начальная доза препарата Ранекса® для взрослых составляет 500 мг 2 раза в сутки. Через 2-4 недели доза при необходимости может быть увеличена до 1000 мг 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза составляет 2000 мг. Побочное действие: наиболее часто встречающимися побочными эффектами при применении препарата Ранекса® являются головокружение, головная боль, запор и тошнота, в большинстве случаев характеризующиеся легкой или средней степенью выраженности.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини»

123317, Москва, Пресненская набережная, д. 10,

БЦ «Башня на Набережной», блок Б.

Тел. (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>

Отпускается по рецепту.

Подробная информация о препарате содержится в инструкции по применению (от 23.01.2013)

1. Chaitman BR, et al. JAMA 2004;291:309-16.

2. Stone P, et al. J Am Coll Cardiol 2006;48(3):566-75.

3. Chaitman BR, et al. J Am Coll Cardiol 2004;43:1375-82.



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Лосек® МАПС®

«ГЛАВА СЕМЕЙСТВА» ОМЕПРАЗОЛОВ

Лосек® МАПС® –
оригинальный омепразол¹
высокого качества²

таблетка МАПС®
обеспечивает лучшую
доставку омепразола
к париетальной клетке³

Лосек® МАПС® доступнее
по цене⁴

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Лосек® МАПС® (таблетки покрытые пленочной оболочкой 10 мг, 20 мг). Регистрационное удостоверение П №013848/01 от 29.09.2011
2. АстраЗенека Швеция. Пресс-релиз/Интернет портал Astrazeneca.se [Электронный ресурс], 13 июня 2013 г. URL: <http://www.astrazeneca.se/pressrum/pressmeddelanden-och-nyheter/Article/astrazenecas-strategi-for-outsourcing-till-indien-och-andra-land>
3. Лосек МАПС// Интернет-портал Gastroscan.ru [Электронный ресурс], 05 апреля 2013. URL: <http://www.gastroscan.ru/handbook/145/3576>
4. Цена в отпускном прайс-листе ООО «АстраЗенека Фармасытикалз» для дистрибьюторов на Лосек® МАПС® 20 мг №14 в декабре 2012 – 875,5 руб./уп., в мае 2013 – 169,4 руб./уп.



Сделано в Швеции

AstraZeneca

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Регистрационный номер: П N013848/01. Торговое название: Лосек® МАПС® (Losec MUPS®). Международное непатентованное название: омепразол (omeprazole). Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Лосек® МАПС® предназначен для лечения следующих заболеваний: язва двенадцатиперстной кишки, язва желудка, НПВП ассоциированные язвы и эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки, эрадикация *Helicobacter pylori* при язвенной болезни, рефлюкс эзофагит, симптоматическая гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь, диспепсия, связанная с повышенной кислотностью, синдром Золлингера-Эллисона. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Известная повышенная чувствительность к омепразолу, замещенным бензимидазолам или другим ингредиентам, входящим в состав препарата. **С осторожностью.** При наличии таких симптомов, как значительная спонтанная потеря в весе, частая рвота, дисфагия, рвота с кровью или мелена, а также при наличии язвы желудка (или подозрении на язву желудка) следует исключить наличие злокачественного новообразования, поскольку лечение может привести к маскировке симптомов и, таким образом, задержать постановку диагноза. **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ.** Ниже приведены побочные эффекты, не зависящие от режима дозирования омепразола, которые были отмечены в ходе клинических исследований, а также при постмаркетинговом применении. Часто (>1/100, <1/10): головная боль, боль в животе, диарея, метеоризм, тошнота/рвота, запор. Нечасто (>1/1000, <1/100): дерматит, зуд, сыпь, крапивница, сонливость, бессонница, головокружение, парестезии, недомогание, повышение активности «печеночных» ферментов. Редко (>1/10000, <1/1000): реакции гиперчувствительности (например, лихорадка, ангионевротический отек, анафилактическая реакция/анафилактический шок), бронхоспазм, гепатит (с желтухой или без), печеночная недостаточность, энцефалопатия у пациентов с заболеваниями печени, артралгия, миалгия, мышечная слабость, лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, панцитопения, депрессия, гипонатриемия, возбуждение, агрессия, замешательство, галлюцинации, нарушение вкуса, нечеткость зрения, сухость во рту, стоматит, кандидоз желудочно-кишечного тракта, алоpecia, фотосенсибилизация, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, интерстициальный нефрит, гинекомастия, потливость, периферические отеки, микроскопический колит. Очень редко (<1/10000): гипомегниемия, гипокальциемия вследствие тяжелой гипомегниемии. Сообщалось о случаях образования железистых кист в желудке у пациентов, принимающих препараты, понижающие секрецию желез желудка, в течение длительного промежутка времени; кисты доброкачественные и проходят самостоятельно на фоне продолжения терапии. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенека Фармасытикалз», Россия 125284 Москва, ул. Беговая д. 3, стр. 1. Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98.

Перед назначением, ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению