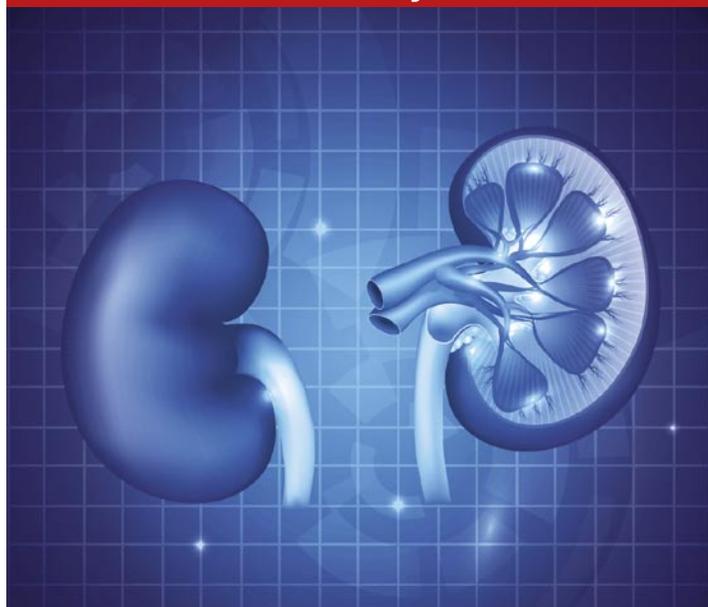


Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 9 2015

Симпозиум



УРОНЕФРОЛОГИЯ

Коллоквиум



ПЕДИАТРИЯ. НЕОНАТОЛОГИЯ

- Пиелонефрит у пациентов с дисплазией соединительной ткани • Рефлюкс-нефропатия у детей • Изменения мочевыводящей системы у детей, больных СД 1-го типа
- Энтероколитический синдром, индуцированный пищевыми белками • Нарушения микробиоценоза кишечника • Трудности диагностики и возможности рациональной терапии ОРВИ и гриппа у детей • Формирование здорового пищеварения у детей
- Кашель у детей с острой респираторной инфекцией • Внебольничные пневмонии у детей • Применение пробиотиков в педиатрии

Актуальная тема

- Острый панкреатит • Подготовка пациентов к колоноскопии • Использование ацетилсалициловой кислоты • Терапия психических расстройств • Профилактика кариеса • Новые возможности в лечении головной боли • Роль ингибитора сериновых протеаз LEKTI в регуляции целостности эпидермального барьера
- Лечение ОРВИ и гриппа • Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке
- Антиокислительная активность различных соединений

Клинические исследования

- Ингаляционные методы терапии в профилактике простудных заболеваний у часто болеющих детей

ISSN 1560-5175



Скачай мобильную версию

Подписные индексы по каталогам:

«Пресса России» 38300, «Почта России» 99479

Bebi®

ДЕТСКОЕ ПИТАНИЕ



На правах рекламы



ПРЕБИОТИКИ – незаменимая помощь для развития иммунитета и комфортного пищеварения.

Адаптированная молочная смесь Bebi® 0-12 рекомендуется для смешанного и искусственного вскармливания и обеспечивает:

ПРАВИЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ И РОСТ – молочная смесь содержит все необходимые питательные вещества, витамины, макро- и микроэлементы для здорового роста и гармоничного развития ребенка на первом году жизни.

ФОРМИРОВАНИЕ ПОЛЕЗНОЙ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА – молочная смесь содержит пребиотики – компоненты, необходимые для формирования нормальной микрофлоры кишечника, улучшения перистальтики, а также способствует всасыванию кальция, железа, цинка и магния.

СТАНОВЛЕНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ – пребиотики, содержащиеся в молочной смеси, играют важную роль в формировании естественных защитных сил организма и снижают риск инфекционных заболеваний.

ЗАБОТА О ЖИВОТИКАХ

Для питания детей раннего возраста предпочтительнее грудное вскармливание. Но, если кормление грудью становится невозможным или недостаточным, мы советуем вам проконсультироваться у вашего педиатра.

www.bebi.ru



Лечущий Врач

№9 сентябрь 2015

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Ирина Ахметова, proektlv@osp.ru

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР
Андрей Данилов

КОРРЕКТОР
Наталья Данилова

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР
Марина Чиркова

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА
Оксана Шуранова

Телефон: (495) 725-4780/83, (499) 703-1854
Факс: (495) 725-4783
E-mail: pract@osp.ru
<http://www.lvrach.ru>

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ
Галина Блохина

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Издательство «Открытые Системы»
Юридический адрес: 127254, город Москва,
пр-д Добролюбова, д. 3, строен. 3, каб. 13
Почтовый адрес: Россия, 127254, г. Москва, а/я 42
© 2015 Издательство «Открытые Системы»
Все права защищены.

Издание зарегистрировано в Роскомнадзоре
05.06.2015. Свидетельство о регистрации СМИ
ПИ № ФС77-62007

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,
Тел.: (495) 725-4780/81/82

Отпечатано в ООО «Богородский
полиграфический комбинат»
142400, Московская область, г. Ногинск,
ул. Индустриальная, д. 40б,
тел.: (495) 783-9366, (49651) 73179

Журнал выходит 12 раз в год.
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!

На состоявшемся Форуме «За качественную и доступную медицину», в котором приняли участие врачи, профессора, сотрудники медицинских вузов, представители Минздрава и страховых компаний, обсуждались проблемы медицины и фармацевтической промышленности в нашей стране. Президент России В.В. Путин сделал заявление о том, что к 2018 году 90 процентов лекарственных препаратов, которые используются в отечественной медицине, будут производиться в России. В то же время президент подчеркнул, что не будут вводить запрет на импортные лекарственные препараты. Речь идет о необходимости развивать в России производство «с тем, чтобы у нас появились конкурентоспособные не только дженерики, но и свои формулы, которые нужно разрабатывать и внедрять». Уже запущена программа по развитию собственной фармацевтической промышленности, на которую затрачено 150 млрд рублей. Президент отметил, что фармацевтика — высокодоходный бизнес, и призвал представителей бизнеса вкладывать деньги в развитие собственной национальной фармацевтической промышленности.

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

Лечащий Врач

Medical Journal

Сентябрь 2015, № 9

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

Новости

News

Симпозиум

Symposium



Коллоквиум

Colloquium



Достижения, события, факты	5
Achievements, developments, facts	5
Пиелонефрит у пациентов с дисплазией соединительной ткани: особенности клиники, диагностики и лечения/ Е. Н. Логинова, Г. И. Нечаева, Е. В. Надей, Е. А. Лялюкова	7
Pyelonephritis in patients with the connective tissue dysplasia: clinical manifestations, diagnosis and treatment/ E. N. Loginova, G. I. Nechaeva, E. V. Nadey, E. A. Ljaljukova	7
Роль цитокинов и факторов роста в формировании и прогрессировании рефлюкс-нефропатии у детей/ И. В. Зорин, А. А. Вялкова	11
Role of cytokines and growth factors in formation and progression of reflux nephropathy in children/ I. V. Zorin, A. A. Vyalkova	11
Изменения мочевыводящей системы у детей, больных сахарным диабетом 1-го типа/ Н. В. Болотова, А. В. Шутрова, Н. Ю. Райгородская, О. В. Компаниец, Н. В. Николаева	15
Changes in urinary system in children suffering from 1st type diabetes mellitus/ N. V. Bolotova, A. V. Shutrova, N. Yu. Raigorodskaya, O. V. Kompaniets, N. V. Nikolaeva	15
Энтероколитический синдром, индуцированный пищевыми белками, в практике детского аллерголога/ Г. А. Новик, Е. Г. Халева	19
Food protein-induced enterocolitis syndrome in practice of pediatric allergist/ G. A. Novik, E. G. Khaleva	19
Нарушения микробиоценоза кишечника у детей и его коррекция/ П. Л. Щербakov	26
Disorders of intestinal microbiocenosis and its correction in children/ P. L. Scherbakov	26
ОРВИ и грипп у детей. Основные трудности диагностики и возможности рациональной терапии/ В. К. Таточенко	32
ARVI and flu in children. Main difficulties of the diagnostics and possibilities of rational therapy/ V. K. Tatochenko	32
Влияние молочной смеси с пребиотиками на основе новозеландского козьего молока на формирование здорового пищеварения у детей первого года жизни/ К. С. Казначеев, Л. Ф. Казначеева, И. Н. Скидан, Ю. В. Чеганова	37
Influence of milk mixture based on goat's milk with prebiotics on forming healthy digestion in children in their first year/ K. S. Kaznacheev, L. F. Kaznacheeva, I. N. Skidan, Yu. V. Cheganova	37
Кашель у детей с острой респираторной инфекцией: когда назначать муколитики?/ Е. И. Краснова, В. В. Проворова, О. В. Гайнц, Л. М. Панасенко	42
Cough in children with acute respiratory infection: when is it necessary to prescribe mucolytics?/ E. I. Krasnova, V. V. Provorova, O. V. Gaints, L. M. Panasenko	42
Эффективность и безопасность применения макролидов в терапии внебольничных пневмоний у детей/ О. И. Пикюза, А. М. Закирова, Ж. Р. Ибрагимова, А. В. Пикюза, Л. Ф. Рашитов	47
Efficiency and safety of macrolids in therapy of community-acquired pneumonia in children/ O. I. Pikuza, A. M. Zakirova, Zh. R. Ibragimova, A. V. Pikuza, L. F. Rashitov	47
Применение пробиотиков в педиатрии: анализ лечебного и профилактического действия с позиций доказательной медицины/ Е. А. Корниенко, Л. Н. Мазанкова, А. В. Горелов, Е. В. Ших, Л. С. Намазова-Баранова, И. А. Беляева	52

Актуальная тема

Topical theme

Application of probiotics in pediatrics: analysis of their therapeutic and preventive effect from the point of view of evidence-based medicine/ E. A. Kornienko, L. N. Mazankova, A. V. Gorelov, E. V. Shikh, L. S. Namazova-Baranova, I. A. Belyaeva	52
Под стекло	62
Under the glass	62
Лечение больных острым панкреатитом на фоне алкогольной гепатопатии и нарушении портального кровообращения/ О. Х. Халидов, Р. У. Гаджимурадов, В. С. Акопян	64
Treatment of patients with acute pancreatitis against the background of alcohol hepatopathy and disorders of portal blood circulation/ O. H. Khalidov, R. U. Gadgimuradov, V. S. Akopyan	64
Подготовка пациентов к колоноскопии с применением сокращенной дозы полиэтиленгликоля в комбинации со стимулирующим слабительным/ Е. В. Иванова, Н. Ю. Аникина, Е. В. Тихомирова, С. П. Олимпиаева, Е. Д. Федоров	68
Bowel preparation using reduced dosage of polyethylene glycol in combination with stimulant type laxatives/ E. V. Ivanova, N. Yu. Anikina, E. V. Tikhomirova, S. P. Olimpiyeva, E. D. Fedorov	68
Риск и польза при использовании ацетилсалициловой кислоты в первичной профилактике: куда качнутся весы?/ А. В. Мелехов	74
Risks and advantages of using acetylsalicylic acid in primary prevention: where the scale balance will swing?/ A. V. Melekhov	74
Предпосылки использования витаминных комплексов в адьювантной терапии психических расстройств/ В. Э. Медведев	78
The background of using vitamin complexes in adjuvant therapy of psychical disorders/ V. E. Medvedev	78
Традиционные и перспективные подходы к профилактике кариеса/ Г. И. Хомутова	84
Traditional and prospective approaches to the prophylaxis of caries/ G. I. Khomutova	84
Новые возможности в лечении головной боли в общемедицинской практике/ В. Г. Москвичев, Ю. Г. Петрова, Р. М. Мамина	86
New possibilities in headache treatment in general medical practice/ V. G. Moskvichev, Yu. G. Petrova, R. M. Mamina	86
Роль ингибитора сериновых протеаз LEKTI в регуляции целостности эпидермального барьера/ С. В. Левашева, Э. И. Эткина, Л. И. Бабенкова, Л. Я. Данилова, С. Э. Якута	92
Role of inhibitor of serine proteases LEKTI in the regulation of the integrity of the epidermal barrier/ S. V. Levasheva, E. I. Etkina, L. I. Babenkova, L. Y. Danilova, S. E. Yakuta	92
Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике: результаты промежуточного анализа неинтервенционного, открытого, проспективного, наблюдательного исследования/ И. Г. Ситников, Г. А. Еганян, Л. Г. Гроппа, В. Х. Фазылов, Б. М. Корсантия, Л. Н. Можина	95
Treatment of flu and ARVI in routine clinical practice: outcomes of intermediate analysis of non-intervention open prospective observatory research/ I. G. Sitnikov, G. A. Eganyan, L. G. Groppa, V. H. Fazylov, B. M. Korsantia, L. N. Mozhina	95
Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, патофизиология и вопросы терапии/ Э. П. Яковенко, И. З. Гюева, А. В. Яковенко, Н. А. Агафонова, А. Н. Иванов, Т. В. Волошейникова, Ю. В. Григорьева	100
Small intestine bacterial overgrowth, pathophysiology and treatment issues/ E. P. Yakovenko, I. Z. Gioeva, A. V. Yakovenko, N. A. Agafonova, A. N. Ivanov, T. V. Volosheinikova, Yu. V. Grigorieva	100
Оценка антиокислительной активности различных соединений/ Н. А. Аксенова, А. А. Акованцева, А. Б. Соловьева, П. С. Тимашев	105
Evaluation of antioxidant activity of different compounds/ N. A. Aksenova, A. A. Akovantseva, A. B. Solovieva, P. S. Timashev	105
Ингаляционные методы терапии в профилактике простудных заболеваний у часто болеющих детей/ Д. Д. Панков, Е. С. Ковригина, И. В. Ключникова	108
Inhalation methods of therapy for prevention of recurrent respiratory infections in children/ D. D. Pankov, E. S. Kovrigina, I. V. Kluchnikova	108
Последипломное образование	112
Postgraduate education	112

Клинические исследования

Clinical trials

Alma mater

Редакционный совет / Editorial board

- А. А. Баранов / A. A. Baranov**, д. м. н., профессор, академик РАН и РАМН, кафедра педиатрии с курсом детской ревматологии факультета ФГПО педиатров, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Н. И. Брико / N. I. Briko**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра эпидемиологии и доказательной медицины, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- А. Л. Верткин / A. L. Vertkin**, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и внутренних болезней, МГМСУ, ННПО скорой медицинской помощи, Москва
- В. Л. Голубев / V. L. Golubev**, д. м. н., профессор, кафедра нервных болезней ФГПО врачей, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- И. Н. Денисов / I. N. Denisov**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра семейной медицины, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- И. Я. Конь / I. Ya. Kon'**, д. м. н., профессор, академик РАЕН, НИИ питания РАМН, Москва
- Н. А. Коровина / N. A. Korovina**, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РМАПО, Москва
- В. Н. Кузьмин / V. N. Kuzmin**, д. м. н., профессор, кафедра репродуктивной медицины и хирургии, МГМСУ, Москва
- Г. А. Мельниченко / G. A. Melnichenko**, д. м. н., профессор, академик РАМН, Институт клинической эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва
- Т. Е. Морозова / T. E. Morozova**, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ФГПОВ, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Л. С. Намазова-Баранова / L. S. Namazova-Baranova**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, НЦЗД РАМН, кафедра аллергологии и клинической иммунологии ФГПО педиатров, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Е. Л. Насонов / E. L. Nasonov**, д. м. н., профессор, академик РАМН, Институт ревматологии, Москва
- Г. И. Нечаева / G. I. Nechaeva**, д. м. н., профессор, кафедра внутренних болезней и семейной медицины, ОмГМА, Омск
- В. А. Петеркова / V. A. Peterkova**, д. м. н., профессор, Институт детской эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва
- В. Н. Прилепская / V. N. Prilepskaya**, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва
- Г. Е. Ройтберг / G. E. Roitberg**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра семейной медицины, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- Г. А. Самсыгина / G. A. Samsygina**, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. И. Скворцова / V. I. Skvortsova**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, кафедра неврологии и нейрохирургии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. П. Сметник / V. P. Smetnik**, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва
- Г. И. Сторожаков / G. I. Storozhakov**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра госпитальной терапии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. М. Студеникин / V. M. Studenikin**, д. м. н., профессор, академик РАЕ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва
- А. Г. Чучалин / A. G. Chuchalin**, д. м. н., профессор, академик РАМН, НИИ пульмонологии, Москва
- Н. Д. Ющук / N. D. Yuschuk**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра инфекционных болезней, МГМСУ, Москва

Состав редакционной коллегии/ Editorial team:

- М. Б. Анциферов / M. B. Antsiferov** (Москва)
- Н. Г. Астафьева / N. G. Astafieva** (Саратов)
- З. Р. Ахмедов / Z. R. Akhmedov** (Махачкала)
- С. В. Бельмер / S. V. Belmer** (Москва)
- Ю. Я. Венгеров / Yu. Ya. Vengerov** (Москва)
- Н. В. Болотова / N. V. Bolotova** (Саратов)
- Г. В. Волгина / G. V. Volgina** (Москва)
- Ю. А. Галлямова / Yu. A. Gallyamova** (Москва)
- Н. А. Геппе / N. A. Geppe** (Москва)
- Т. М. Желтикова / T. M. Zheltikova** (Москва)
- С. Н. Зоркин / S. N. Zorkin** (Москва)
- Г. Н. Кареткина / G. N. Karetkina** (Москва)
- С. Ю. Калинин / S. Yu. Kalinchenko** (Москва)
- Е. Н. Климова / E. N. Klimova** (Москва)
- Е. И. Краснова / E. I. Krasnova** (Новосибирск)
- Я. И. Левин / Ya. I. Levin** (Москва)
- М. А. Ливзан / M. A. Livzan** (Омск)
- Е. Ю. Майчук / E. Yu. Maichuk** (Москва)
- Д. Ш. Мачарадзе / D. Sh. Macharadze** (Москва)
- С. Н. Мехтеев / S. N. Mekhteev** (С.-Петербург)
- Ю. Г. Мухина / Yu. G. Mukhina** (Москва)
- Ч. Н. Мустафин / Ch. N. Mustafin** (Москва)
- А. М. Мкртумян / A. M. Mkrtumyan** (Москва)
- С. В. Недогода / S. V. Nedogoda** (Волгоград)
- Г. А. Новик / G. A. Novik** (С.-Петербург)
- В. А. Ревякина / V. A. Revyakina** (Москва)
- Е. Б. Рудакова / E. B. Rudakova** (Москва)
- А. И. Синопальников / A. I. Sinopalnikov** (Москва)
- А. С. Скотников / A. S. Skotnikov** (Москва)
- В. В. Смирнов / V. V. Smirnov** (Москва)
- Ю. Л. Солдатский / Yu. L. Soldatsky** (Москва)
- Т. В. Сологуб / T. V. Sologub** (С.-Петербург)
- Г. Д. Тарасова / G. D. Tarasova** (Москва)
- Л. Г. Турбина / L. G. Turbina** (Москва)
- Н. В. Торопцова / N. V. Toroptsova** (Москва)
- Е. Г. Филатова / E. G. Filatova** (Москва)
- Н. В. Чичасова / N. V. Chichasova** (Москва)
- М. Н. Шаров / M. N. Sharov** (Москва)
- В. Ю. Шило / V. Yu. Shilo** (Москва)
- А. М. Шилов / A. M. Shilov** (Москва)
- Л. Д. Школьник / L. D. Shkolnik** (Москва)
- П. Л. Щербakov / P. L. Scherbakov** (Москва)
- Л. А. Щеплягина / L. A. Scheplyagina** (Москва)
- П. А. Щеплев / P. A. Scheplev** (Москва)

Россияне недооценивают роль ранней диагностики в профилактике болезней сердца и сосудов

В рамках Всероссийской социальной кампании «В ритме сердца» по борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), организованной при поддержке Общероссийской общественной организации «Лига здоровья нации», компания Philips провела масштабное социологическое исследование, посвященное осведомленности россиян о рисках и профилактике болезней сердца и сосудов. Опрос проводился во всех регионах страны среди населения старше 35 лет. Перед специалистами стояла задача выяснить, какое количество россиян осведомлены о факторах риска развития ССЗ, признаках и симптомах инфаркта и инсульта, а также знают ли россияне о мерах по профилактике и диагностике нарушений работы кровеносной системы.

По данным Росстата, в России 53,5% летальных исходов приходится на болезни системы кровообращения. Они занимают первое место в структуре инвалидности и смертности россиян. В свою очередь, осведомленность населения о риске возникновения проблем с сердцем и сосудами и существующих методах профилактики остается низкой. Среди факторов, влияющих на развитие сердечно-сосудистых заболеваний, 58% опрошенных отмечают стресс и недооценивают другие важнейшие факторы, как чрезмерное употребление алкоголя (32% опрошенных); курение (31%); неправильное питание (29%).

Опрос показал, что 52% респондентов называют боль в груди симптомом инфаркта, однако осведомленность об остальных (одышка, головокружение, ускоренное сердцебиение) остается крайне низкой. 35% опрошенных признались в том, что не могут назвать основные симптомы инфаркта.

Несмотря на то, что большинство респондентов (70%) справедливо считают сердечно-сосудистые заболевания основной причиной смертности, 75% опрошенных утверждают, что никогда не проходили кардиологическое обследование. Такая статистика еще раз говорит о том, что россияне не до конца осознают важнейшую роль ранней диагностики в предотвращении развития болезней сердца и сосудов.

Результаты исследования показали, что россияне в целом редко прибегают к квалифицированной медицинской помощи в случае возникновения проблем со здоровьем. Лишь 30% опрошенных обращаются к врачу или вызывают скорую помощь, если почувствовали себя плохо. Остальные делают выбор в пользу самолечения (74%), консультируются с родственниками и знакомыми (41%) или стараются не обращать внимание на те симптомы, которые их беспокоят (37%). 63% респондентов отметили, что 1 раз в 3 года проходят комплексные обследования, при этом наиболее частыми для визитов врачами остаются терапевт и окулист, а за консультацией к кардиологу обращаются только 34% опрошенных.

Только 35% респондентов оценивают состояние собственного здоровья как «хорошее» и «отличное», из которых 63% составляют мужчины и 37% — женщины. Проведенный опрос еще раз подтвердил, что женщины уделяют здоровью более пристальное внимание: 64% опрошенных представительниц женского пола регулярно измеряют кровяное давление (против 47% среди мужчин), 38% осведомлены о нормах уровня холестерина и контролируют его (против 18% среди мужчин), 43% следят за уровнем сахара в крови (против 21% среди мужчин).

«Иницированное нами всероссийское исследование демонстрирует, что уровень осведомленности россиян о рисках развития сердечно-сосудистых заболеваний, мерах профилактики и ранней диагностики по-прежнему остается крайне низким, — отмечает Сергей Чирьев, руководитель направления «Кардиология» компании Philips в России и СНГ. — Будучи мировым лидером в разработке решений для здравоохранения, мы чувствуем особую ответственность в деле информиро-

вания населения и проводим в России социальную кампанию «В ритме сердца», цель которой — формирование более ответственного отношения к собственному здоровью, профилактике факторов риска и регулярных визитов к врачу».

Результаты эпидемиологического исследования среди женщин с ВИЧ

Глобальная биофармацевтическая компания AbbVie провела первое в России многоцентровое эпидемиологическое исследование среди ВИЧ-положительных женщин с целью определения демографической ситуации и репродуктивного профиля этой растущей группы пациентов. Результаты исследования будут использованы для разработки решений сложных проблем, с которыми сталкиваются ВИЧ-позитивные женщины.

В исследовании приняла участие 1131 ВИЧ-инфицированная женщина старше 18 лет из десяти центров по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, расположенных в Московской и Ленинградской областях, Волгограде, Владикавказе, Нижнем Новгороде, Кургане, Иркутске, Новосибирске, Челябинске, Владивостоке. По итогам восьмимесячной программы исследования были получены и проанализированы данные о приверженности женщин антиретровирусной терапии (АРВТ), профилактике вертикальной передачи вируса от матери к ребенку, методах контрацепции, причинах инфицирования и другие важные демографические и клинические характеристики.

Некоторые результаты исследования

Стадии заболевания и продолжительность течения ВИЧ-инфекции: по российской классификации стадий ВИЧ-инфекции, на момент проведения исследования субклиническая и вторичная стадии наблюдались у 48,8% и 47,5% респонденток соответственно. Средняя продолжительность течения ВИЧ-инфекции составила 4 года. Количество CD4-лимфоцитов в среднем составило $481,4 \pm 243,0$ клеток/мкл; у большинства женщин (70,2%) этот показатель был выше 350 и у 40,9% — выше 500 клеток/мкл. Медиана вирусной нагрузки составила 225,0 копий/мл плазмы.

Сопутствующие заболевания: наиболее часто встречающимся сопутствующим заболеванием является хронический вирусный гепатит С (ВГС) — у 39,3% респонденток, у 13,9% — кандидозный вульвовагинит, у 5,7% — хронический вирусный гепатит В, у 5,1% — ВПЧ-инфекция.

Демографический профиль: большинство участниц исследования (73,3%) — женщины в возрасте 18–35 лет, средний возраст составляет $32,2 \pm 8,8$ года. 76,4% респонденток сообщили о наличии среднего или среднеспециального образования, 60,2% из них имели постоянную работу. 71,6% были инфицированы в результате гетеросексуальных контактов, 24,7% заразились при введении наркотиков внутривенно. Причины первичного обследования женщин на ВИЧ-инфекцию: беременность (31,7%), рискованное сексуальное поведение или наличие ВИЧ-инфицированного партнера (18,7%), внутривенное введение наркотиков (14,2%), профилактический скрининг (13,7%).

Семейное положение, сексуальная активность, методы контрацепции: у 69,9% женщин был постоянный половой партнер; 46,8% половых партнеров были ВИЧ-инфицированы. Более 80% сообщили о единственном половом партнере, 55,4% сообщили о незащищенном половом контакте в течение последних 3 месяцев до включения в исследование. Мужские презервативы были отмечены как предпочтительный метод контрацепции в 60% случаев, и только 1,9% респонденток использовали оральные контрацептивы. 38,2% женщин сообщили, что не использовали никакого метода контрацепции.

Репродуктивный выбор: у 76,0% участниц исследования в медицинской истории была беременность; у 45,4% из них беременность

наступила после выявления ВИЧ-инфекции. 18,1% женщин были беременны на момент проведения исследования, причем в 64,9% случаев беременность была запланированной, в то время как большинство из предыдущих беременностей были незапланированными (62,8%). На момент исследования большинство женщин (64,4%) получали антиретровирусные препараты.

Четырехвалентная менингококковая вакцина для детей с 9 месяцев

Менингококковый менингит — острое инфекционное бактериальное заболевание, возбудителем которого является менингококк. Это одно из самых коварных инфекционных заболеваний: начинается внезапно, развивается стремительно, протекает тяжело и часто непредсказуемо. Инфекция передается воздушно-капельным путем, и на начальной стадии проявляются симптомы, схожие с острой респираторной инфекцией. Тяжелые формы менингококковой инфекции трудно поддаются лечению и иногда могут протекать молниеносно, приводя к летальному исходу за 24–48 часов: в России каждый шестой заболевший ребенок умирает.

«Частота возникновения менингококковой инфекции и опасность развития наиболее тяжелых форм заболевания выше у маленьких детей. Риск гибели ребенка также в значительной степени зависит от его возраста: чем младше заболевший, тем больше вероятность неблагоприятного исхода. До 75% от числа умерших от менингококковой инфекции составляют дети в возрасте до двух лет, — поясняет В. К. Таточенко, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научный центр здоровья детей». — Четырехвалентная конъюгированная менингококковая вакцина позволяет проводить профилактику детям уже с 9 месяцев, что открывает новые возможности для иммунизации детей в возрастной группе, прежде беззащитной перед менингококковым менингитом».

Вакцина Менактра — единственная в России четырехвалентная конъюгированная менингококковая вакцина, предназначенная для защиты сразу от четырех распространенных серогрупп возбудителя инфекции (А, С, Y и W) и формирования длительного иммунитета у детей начиная с возраста 9 месяцев.

В настоящее время Национальный календарь профилактических прививок РФ предписывает вакцинацию в очагах менингококковой инфекции, т.е. только после возникновения вспышки заболевания. Появление конъюгированных менингококковых вакцин, показанных для длительной защиты, сделает возможной плановую профилактику тяжелых форм менингококковой инфекции в России.

Программа «Здоровье молодого поколения»: творчество и спорт для здоровья подростков-сирот

В июне 2015 г. в Новосибирской области прошел шестнадцатый областной музыкально-творческий фестиваль для воспитанников организаций для детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей «Радуга детства», организованный Министерством социального развития Новосибирской области. Помимо традиционных творческих конкурсов в этом году ребят ожидала серия мероприятий, посвященных здоровому образу жизни и роли спорта в профилактике неинфекционных заболеваний, организованных при поддержке программы «Здоровье молодого поколения» компании «АстраЗенека».

Более 250 одаренных детей и подростков из новосибирских детских домов приняли участие в фестивале «Радуга детства». В их числе 64 воспитанника трех детских домов-участников проекта «Здоровье молодого поколения» (Областной детский дом для детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей, Тогучинский детский дом № 2, Дорогинский детский дом).

Разнообразные творческие и спортивные активности, организованные при поддержке программы «Здоровье молодого поколения» в рамках секции «Молодежь за здоровый образ жизни!», помогли повысить заинтересованность ребят в спортивных мероприятиях, а также обратить их внимание на важные аспекты здорового образа жизни. Среди них конкурс детского рисунка на лучшую эмблему «Я выбираю здоровье», познавательная викторина на тему здорового образа жизни, турнир по футболу, встреча с профессиональными спортсменами, а также мастер-класс по воркауту.

Два проекта научного партнерства с Сибирским отделением РАН

Компания Takeda объявила о старте двух проектов в рамках партнерства с Сибирским отделением Российской академии наук (СО РАН). Первое соглашение в области биоинформатики заключено с Институтом цитологии и генетики Сибирского отделения РАН. Второй проект объединит усилия «Шонан», крупнейшего научно-исследовательского центра компании в Японии, и Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН в рамках исследований на ранней стадии разработки по одному из созданных в институте перспективных препаратов в области онкологии и иммунологии.

Сотрудничество с Федеральным исследовательским центром «Институт цитологии и генетики СО РАН» позволит ученым компании использовать уникальные методы анализа биомедицинских данных, разработанные институтом, для оптимизации собственных научно-исследовательских разработок.

«Теоретические разработки ИЦИГ СО РАН находят широкое применение как в фундаментальных исследованиях, так и для решения прикладных задач, включая такие области, как фармакология и биомедицина. Сотрудничество очень ценно для института, поскольку в перспективе может привести не только к получению фундаментальных результатов, но также к появлению коммерческих приложений теоретических разработок, адаптированных для нужд мировых фармацевтических лидеров», — говорит академик Н. Колчанов, директор Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики СО РАН». — В результате сотрудничества институт приобретет уникальный опыт адаптации разработанных биоинформатических методов под нужды фармацевтических компаний, а также сможет сформулировать новые задачи для будущих исследований».

Целью второго проекта является оценка терапевтического потенциала препарата, разработанного Институтом химической биологии и фундаментальной медицины, на биологических моделях научно-исследовательского центра компании в «Шонане» и разработка стратегии лечения новым препаратом. Это сотрудничество даст возможность изучить механизм действия препарата, а также может стать возможностью разработать потенциально новый терапевтический подход в области онкологии и иммунологии.

«Международные партнерства — важный механизм развития и продвижения вперед в разработке перспективных лекарств и методов терапии. Это особенно актуально при лечении онкологических, вирусных заболеваний и иммунодефицитных состояний, где существуют значительные неудовлетворенные потребности в терапии. Пациентам нужны эффективные решения, которых пока не существует. Развивая этот проект в партнерстве, мы получаем возможность провести запланированные исследования в короткие сроки и использовать самые современные методические подходы и технологии, — говорит академик В. Власов, директор Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, председатель некоммерческого партнерства СибБиоМед. — Предварительные исследования позволяют надеяться на создание инновационного препарата для терапии опухолевых и, возможно, вирусных заболеваний».

Пиелонефрит у пациентов с дисплазией соединительной ткани: особенности клиники, диагностики и лечения

Е. Н. Логинова, кандидат медицинских наук
 Г. И. Нечаева¹, доктор медицинских наук, профессор
 Е. В. Надей, кандидат медицинских наук
 Е. А. Лялюкова, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО ОмГМУ МЗ РФ, Омск

Резюме. В статье представлены современные взгляды на тактику ведения пациентов с пиелонефритом на фоне дисплазии соединительной ткани: рассмотрены особенности клинической картины заболевания, трудности диагностики и пути оптимизации лечебных мероприятий.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, пиелонефрит, внутривенная гемодинамика, антибактериальная терапия.

Abstract. The article represents the modern views on conducting patients with pyelonephritis against the background of connective tissue dysplasia. Clinical representation of the disease, difficulties in the diagnostics and optimization of therapeutic measures were considered.

Keywords: connective tissue dysplasia, pyelonephritis, renal hemodynamics, antibiotic therapy.

На сегодняшний день Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) относит пиелонефрит к проблемам, имеющим социальное значение, так как заболевание, как правило, развивается у лиц трудоспособного возраста и нередко становится причиной инвалидизации больных [1]. Перспективным направлением улучшения диагностики и лечения пиелонефрита является учет всех особенностей макроорганизма, модифицирующих клиническое течение заболевания. В частности, наследственные структурно-функциональные нарушения соединительной ткани (дисплазия соединительной ткани, ДСТ) принято считать фоновым состоянием, изменяющим естественное течение многих заболеваний внутренних органов, в том числе и пиелонефрита [2–5]. К основным диспластическим изменениям органов мочевыделительной системы следует относить нефроптоз, пузырно-мочеточниковый, мочеточнично-лоханочный, лоханочно-почечный рефлюкс, атонию чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) [2, 3, 5]. Выявление у пациента даже *lokus minoris* ДСТ требует от врача более глубокого диагностического поиска анатомического и функционального состояния почек, наличия воспалительного процесса ЧЛС [3–5].

Основным клиническим проявлением дебюта острого и обострения хронического пиелонефрита в «классическом» варианте являются жалобы на общую слабость, потливость, головную боль, одышку, боли и/или дискомфорт в поясничной области, дизурические расстройства, реже на лихорадку

с ознобами [4]. Однако у пациентов с ДСТ первоначальное обилие жалоб на снижение работоспособности, ухудшение переносимости физических и психоэмоциональных нагрузок, повышенную утомляемость, вялость, общую слабость, раздражительность, снижение концентрации внимания, памяти, плохой сон, апатию, потливость, метеотропность, зябкость и т.д. может существенно затруднять диагностику заболевания [3, 6].

Клиническую картину заболевания изменяют исходные нарушения иммунитета при ДСТ, обуславливая либо очень тяжелое, либо вялотекущее, без выраженных воспалительных проявлений, течение инфекционного поражения ЧЛС [4, 7]. Преобладание гипокинетического типа кровообращения, наличие вегетативной дисфункции по симпатикотоническому типу, увеличение жесткости сосудистой стенки при ДСТ приводят к нарушению почечной гемодинамики [4, 8, 9]. Как в период острого воспалительного процесса ЧЛС, так и после его купирования у пациентов отмечается формирование венозной гипертензии, повышение линейных скоростных параметров кровотока в основной почечной и интравенальных артериях [4]. Длительная гиперперфузия и гиперфилтрация рассматриваются в настоящее время в качестве основного неиммунного механизма прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) [1, 4, 10, 11]. Усугублению нарушений гемодинамики при инфекционном процессе способствует также прогрессирование эндотелиальной дисфункции [9]. Затяжному, нередко рецидивирующему течению пиелонефрита способствует наличие у пациентов с ДСТ врожденных пороков и аномалий развития почек [1, 2, 4, 5].

¹ Контактная информация: profnechaeva@yandex.ru

Эмпирическая антибактериальная терапия неосложненного острого пиелонефрита [12–14]

Антимикробный препарат (МНН)	Доза (мг)/кратность приема	Длительность терапии
Препараты выбора*		
Ципрофлоксацин	500 мг 2 раза в день	7–10 дней
Левифлоксацин	500 мг 1 раз в день	7–10 дней
Норфлоксацин	400 мг 2 раза в день	7–10 дней
Офлоксацин	200 мг 2 раза в день	7–10 дней
Альтернативные препараты**		
Амоксициллин/клавулановая кислота	875 мг/125 мг 2 раза в день	10–14 дней
Цефуроксима аксетил	250 мг 2 раза в день	10–14 дней
Цефподоксим	100 мг 2 раза в день	10–14 дней
Цефтибутен	400 мг 1 раз в день	10–14 дней
Цефиксим	400 мг 1 раз в день	10–14 дней

Примечание. * Класс доказательности — Ib, уровень доказанности — А; ** класс доказательности — IIb, уровень доказанности — В.

В связи с атипичностью клинической картины пиелонефрита на фоне ДСТ и тенденцией к развитию и прогрессированию ХБП, рекомендуется углубленный диагностический поиск с целью раннего выявления воспалительного процесса ЧЛС [4–6]. Согласно современным рекомендациям, лабораторная диагностика пиелонефрита включает в себя экспресс-диагностику тест-полосками (скрининг) для выявления лейкоцитурии, бактериурии, как альтернативу общему анализу мочи при неосложненном остром пиелонефрите (чувствительность 88–92%; специфичность 66–76%) [1, 12]. Кроме общего анализа мочи (или анализа мочи по Нечипоренко), рекомендуется дополнительно окраска осадка мочи по Граму с выявлением грамотрицательной или грамположительной культуры микроорганизмов после положительного результата скрининга бактериурии (или одновременно с ним) до получения результатов посева (чувствительность 83–94%; специфичность 79–99%). Желательно проведение бактериологического исследования (посев мочи) с определением чувствительности возбудителя к антимикробным препаратам до назначения антимикробной терапии [1, 12–14]. Хотя общий и биохимический анализы крови при неосложненном остром пиелонефрите не являются обязательными, пациентам с ДСТ они рекомендованы для исключения ассоциированной патологии и оценки функции почек. Так, необходимо определение уровня электролитов, мочевины, мочевой кислоты, креатинина (с обязательным расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по методу СКД-ЕРІ как наиболее пригодному в амбулаторной клинической практике в настоящее время) [11]. Учитывая наличие у пациентов с ДСТ нарушений внутрипочечной гемодинамики (гиперфильтрация на начальных этапах заболевания), показано определение функционального резерва почек по методу J. Bosch и соавт. (1983) с острой (однократной) нагрузкой белком как более раннего маркера снижения функции почек [4]. Кроме того, обязательна оценка альбуминурии, которая может быть единственным показателем, позволяющим подтвердить наличие субклинического течения инфекции ЧЛС, особенно у пациентов с ДСТ [6, 11]. Для оценки альбуминурии следует определять ее уровень в суточной моче или отношение альбумин/креатинин (10 мг альбумина/г креатинина) в разовой, предпочтительно утренней, порции мочи [11].

Бактериологическое исследование крови (проводят при наличии лихорадки с лейкопенией, отдаленных очагах

инфекции, иммунодефицитных состояниях, интраваскулярных вмешательствах) у трети пациентов позволяет выявить возбудителя, в сочетании с посевом мочи увеличивает процент идентификации возбудителя до 97,6% [1, 12].

Из инструментальных методов исследования при пиелонефрите на фоне ДСТ наибольшую диагностическую ценность имеет ультразвуковое исследование почек с применением доплерографии, позволяющее на ранних этапах выявлять нефроптоз и нарушения внутривисцеральной гемодинамики. Для диагностики рефлюксов, атонии ЧЛС показано определение суточного ритма спонтанного мочеиспускания, ретроградная цистоманометрия, цистография, экскреторная урография, ретроградная пиелография, мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием, магнитно-резонансная томография (предпочтительна при беременности и непереносимости контрастного вещества) [1, 12].

Терапию следует начинать с нормализации режима дня: очень важно, чтобы ночной сон составлял не менее 8 ч. Лечебное питание при остром и хроническом пиелонефрите (диеты № 5 и № 7 по Певзнеру соответственно) направлено не только на устранение воспалительного процесса в чашечно-лоханочных структурах почек, но и на предотвращение потери микроэлементов из крови [15].

Усиленное питание рекомендуется при патологическом дефиците массы тела, характерной для ДСТ, или после быстрого похудения больного с целью увеличения массы окопочечной жировой клетчатки и профилактики возникновения/прогрессирования нефроптоза [6]. При сохранении энергонутритивного дисбаланса, дефицита массы тела обосновано применение препаратов для дополнительного энтерального питания. Предпочтительным является использование полуэлементных смесей (Нутридринк, биологически активная добавка) [16].

Кроме того, всем пациентам с пиелонефритом на фоне ДСТ рекомендуется: употребление продуктов, обогащенных витаминами С, Е, В₆, D, Р и микроэлементами (магний, медь, марганец, цинк, кальций, селен) [17]; при симпатикотонии дополнительно показаны продукты, содержащие калий, витамины А и Е, полиненасыщенные жирные кислоты (сухофрукты, печеный картофель, морковь, бананы, кабачки, зелень, растительное масло и др.) [6].

Всем пациентом с нефроптозом показана лечебная физкультура, направленная, главным образом, на укрепление

Режимы длительной антибактериальной профилактики при рецидивирующей ИМВП (прием на ночь) [14]

Антимикробный препарат (МНН)	Доза (мг)/кратность приема	Число рецидивов в год
Триметоприм/сульфаметоксазол *	40 мг/200 мг 3 раза в неделю	0,1
Нитрофурантоин	50 мг 1 раз в день	0–0,6
Макрокристаллический нитрофурантоин	100 мг 1 раз в день	0–0,7
Фосфомицина трометамол	3 г каждые 10 дней	0,14
Цефалексин	125 мг 1 раз в день	0,1
Норфлоксацин	200 мг 1 раз в день	0,0
Ципрофлоксацин	125 мг 1 раз в день	0,0

*Примечание. * Может отмечаться высокая частота рецидивов в связи с устойчивостью микроорганизмов.*

мышц брюшного пресса и спины, что обеспечивает нормализацию внутрибрюшного давления и ограничение смещения почек [6, 17, 18].

Этиотропная терапия острого неосложненного пиелонефрита на фоне ДСТ проводится в амбулаторно-поликлинических условиях согласно общепринятым принципам и стандартам лечения инфекций мочевыводящих путей (ИМВП) [12–14]. Эмпирическая антибактериальная терапия назначается сразу после установления диагноза (если планируется посев мочи, то терапия назначается после посева) в течение 7–14 дней (табл. 1).

Лечение обострения хронического пиелонефрита, а также острого пиелонефрита у беременных с ДСТ должно проводиться в стационаре, адекватно степени тяжести заболевания, под наблюдением уролога, нефролога, в соответствии с современными принципами лечения ИМВП [4, 12].

С целью коррекции иммунологических изменений в комплексной терапии больных ДСТ используют иммуномодулирующую терапию. С учетом безопасности и эффективности лечения, предпочтение отдается таким препаратам, как азоксимера бромид, аминоксидогидрофталазиндион натрия, Деринат, Рибомунил, иммуностимулирующим средствам, таким как полипептиды тимуса (Тималин) [19].

Перспективным направлением коррекции гемодинамических нарушений при пиелонефрите на фоне ДСТ представляется использование ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла в режимах титрации, начиная с минимальных доз (1,25–5 мг/сут, под контролем артериального давления) с целью улучшения эндотелиальной функции, сосудорасширяющего эффекта, а следовательно — увеличения объемной скорости кровотока и снижения внутриклубочковой гипертензии [6, 8, 9].

Всем пациентам с пиелонефритом, протекающим на фоне ДСТ, рекомендована базовая терапия ДСТ, направленная на укрепление компонентов соединительной ткани (либо повышение синтеза коллагена, либо предупреждение деградациии белков). Медикаментозная базовая терапия носит заместительный характер и проводится по следующим направлениям: стимуляция коллагенообразования (аскорбиновая кислота, витамины группы В, препараты меди, цинка, магния, кальция, антигипоксанты); коррекция нарушений синтеза и катаболизма гликозаминогликанов (препараты, регулирующие обмен веществ в хрящевой ткани); стабилизация минерального обмена (витамин D₂ и его активные формы, препараты кальция); коррекция уровня свободных аминокислот крови (метионин, глутаминовая кислота, глицин); улучшение биоэнергетического состояния организма (мельдо-

ний, лецитин и др.); поддержание функции вен и лимфатических сосудов — венотонические и лимфодренажные средства (диосмин, трава манжетки, кровохлебки, корень шиповника) [17].

Необходимо динамическое наблюдение за пациентами с обязательным исследованием функционального состояния почек (определение СКФ и уровня альбуминурии/протеинурии): при СКФ > 30 мл/мин/1,73 м² (ХБП С1–3) — наблюдение терапевта 1 раз в год, при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² (ХБП С4–5) — наблюдение нефролога как минимум 2 раза в год [11].

Поскольку пиелонефрит на фоне ДСТ характеризуется тяжелым течением, частыми рецидивами, поздней диагностикой и недостаточным эффектом от проведенной этиотропной терапии, целесообразно решение вопроса в пользу длительного противорецидивного лечения. Наличие у пациента трех эпизодов обострения пиелонефрита за последние 12 месяцев или двух эпизодов за последние 6 месяцев позволяет говорить о рецидивирующей инфекции ЧЛС на фоне ДСТ [13, 14]. Антибактериальная профилактика рецидивирующего пиелонефрита применяется только после консультирования урологом, до начала профилактической антибактериальной терапии следует выполнить бактериологическое исследование мочи через 1–2 недели после окончания лечения инфекционного процесса ЧЛС для подтверждения достижения эрадикации возбудителя. С целью профилактики рецидивов пиелонефрита антибиотиками следует применять минимум 6 месяцев (табл. 2).

Альтернативные методы профилактики рецидивов пиелонефрита включают в себя терапию препаратами, воздействующими на иммунитет, — Уро-Ваксом, СолкоУровак (Ia, категория В), терапию пробиотиками (IIa, категория С) и употребление клюквенного сока (IIa, категория С). Эти мероприятия считаются не такими эффективными, как антибиотикопрофилактика, хотя прямые сравнительные исследования в этой области не проводились [12–14].

Санаторно-курортное лечение больных с патологией почек на фоне ДСТ рекомендовано в Трускавце, Железноводске, Кисловодске, Саирме, Карловых Варах (т. е. преимущественно на «питьевых» курортах) [6].

Таким образом, при наличии у пациентов внешних фенотипических признаков ДСТ необходимо максимально раннее выявление диспластикозависимых изменений почек, аномалий и пороков развития ЧЛС, патологических изменений со стороны внутривисочечной гемодинамики и системы иммунитета, для своевременной ликвидации условий формирования и обострения хронических заболеваний мочевыводящей системы. Это позволит увеличить продолжитель-

КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

ОКТЯБРЬ V МОСКОВСКИЙ ФОРУМ «ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ И КОСМЕТОЛОГИЯ: СИНТЕЗ НАУКИ И ПРАКТИКИ»

14–16 октября
Москва, ул. Новый Арбат,
д. 36/9 (Здание Правительства Москвы)
ИнфоМедФармДиалог
Тел.: (495) 797-6292
www.imfd.ru

X НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ

14–16 октября
Москва, «Крокус Экспо»,
65 км МКАД, ст. метро «Мякинино»
РНМОТ
Тел.: (495) 518-26-70
E-mail: mail@interforum.pro
www.congress.rnmot.ru

XIV РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС «ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПЕДИАТРИИ И ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ»

20–22 октября
Москва, Проспект Мира, д.150
(отель «Космос»)
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

НОЯБРЬ IX НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «СОВРЕМЕННАЯ ГЕМАТОЛОГИЯ. ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ»

6 ноября
Москва, ул. Новый Арбат, д.36/9
(Здание Правительства Москвы)
ИнфоМедФармДиалог
Тел.: (495) 797-6292
www.imfd.ru

XIV МОСКОВСКАЯ АССАМБЛЕЯ «ЗДОРОВЬЕ СТОЛИЦЫ»

19–20 ноября
Москва, ул. Новый Арбат, д.36/9
(Здание Правительства Москвы)
ИнфоМедФармДиалог
Тел.: (495) 797-6292
www.imfd.ru

С более подробной информацией о предстоящих мероприятиях Вы сможете ознакомиться на сайте журнала «Лечащий Врач» <http://www.lvrach.ru> в разделе «мероприятия»

реклама

ность активной трудовой деятельности больных, предотвратить инвалидизацию и смертность пациентов. ■

Литература

1. Нефрология: национальное руководство / Под ред. Н. А. Мухина. М.: Гэотар-Мед, 2009. 720 с.
2. *Кадурина Т. И., Горбунова В. Н.* Дисплазия соединительной ткани: рук-во для врачей // СПб: Элби, 2009. 704 с.
3. *Нечаева Г. И., Яковлев В. М., Конев В. П.* и др. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение // Лечащий Врач. 2008. № 2. С. 15–18.
4. *Вьюшкова Н. В.* Дисплазия соединительной ткани как фоновое состояние при пиелонефрите // Кубанский научный медицинский вестник. 2009. № 6 (111). С. 27–30.
5. *Верещагина Г. Н., Махмудян Д. А.* Почка при системной дисплазии соединительной ткани // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2008. № 2. С. 87–89.
7. *Нечаева Г. И.* и соавт. Выявление и тактика ведения пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Метод. рекомендации для врачей под ред. академика РАМН, д.м.н. А. И. Мартынова. М.: ООО «РГ ПРЕ100», 2011. 52 с. ил.
8. *Готов А. В.* и др. Системный иммунитет при различных клинических формах дисплазии соединительной ткани и состояниях, ассоциированных с ней // Омский научный вестник. 2005. № 5. С. 19–21.
9. *Лялюкова Е. А., Орлова Н. И., Аксенов С. И.* Структурно-функциональные особенности сосудов брюшной полости у пациентов с дисплазией соединительной ткани // Вестник рентгенологии и радиологии. 2012. № 4. С. 21–25.
10. *Семенкин А. А., Дрокина О. В., Нечаева Г. И.* и др. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как независимый предиктор структурно-функциональных изменений артерий // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013. № 14 (3). С. 30–35.
12. *Тареева И. Е., Кутырина И. М., Николаев А. Ю.* Пути торможения развития хронической почечной недостаточности // Терапевт. арх. 2000. № 6. С. 9–14.
14. *Смирнов А. В., Шилов Е. М., Добронравов В. А.* и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению // Клиническая нефрология. 2012. № 4. С. 4–26.
15. Клинические рекомендации для врачей общей практики. Инфекции мочевыводящих путей у детей, взрослых, беременных: цистит, пиелонефрит, бессимптомная бактериурия, 2014. [Электронный ресурс]. URL: <http://familymedicine.ru/clinical-recommendations/clinrec-projects/> (дата обращения: 03.07.2015).
17. *Перепапова Т. С.* и др. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Российские национальные рекомендации. М.: ООО «Прима-принт». 2013. 64 с.
18. *Grabe M., Bjerklund-Johansen T., Botto H.* et al. EAU. Guidelines on urological infections/European Association of Urology Guidelines. Arnhem, The Netherlands. European Association of Urology. 2013. 106 p.
20. *Левзнер М. И.* Основы лечебного питания. Гос. издательство медицинской литературы, 1958. 584 с.
21. *Лялюкова Е. А., Нечаева Г. И., Ливзан М. А.* и др. Недостаточность питания у пациентов с дисплазией соединительной ткани: роль постпрандиальных гемодинамических нарушений, подходы к терапии // Лечащий Врач. 2015. № 3. С. 67–70.
22. *Нечаева Г. И., Дрокина О. В., Мартынов А. И.* и др. Основы курации пациентов с дисплазией соединительной ткани в первичном звене здравоохранения // Терапия. 2015. № 1. С. 29–36.
23. *Онуцин Н. А.* Восстановительные упражнения при заболеваниях почек. АСТ. 2008. 128 с.
24. *Мирошник О. А.* Иммуномодуляторы в России: Справочник. 3-е издание, испр. и доп. Омск, 2014. С. 3–588.

Роль цитокинов и факторов роста в формировании и прогрессировании рефлюкс-нефропатии у детей

И. В. Зорин¹, доктор медицинских наук

А. А. Вялкова, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО ОрГМУ МЗ РФ, Оренбург

Резюме. Анализ суточной экскреции с мочой цитокинов и факторов роста свидетельствует о преобладании продукции и экскреции провоспалительных, просклеротических цитокинов и факторов роста над противовоспалительными, что подтверждает превалирование процесса фиброгенеза над воспалением по мере прогрессирования рефлюкс-нефропатии.

Ключевые слова: рефлюкс-нефропатия, цитокины, факторы роста, формирование, прогрессирование, пузырно-мочеточниковый рефлюкс.

Abstract. Analysis of urinary excretion of cytokines and growth factors indicates the prevalence of production and excretion proinflammatory, proslerotic cytokines and growth factors, which confirms prevalence of fibrogenesis inflammation in progression of reflux nephropathy.

Keywords: reflux nephropathy, cytokines, growth factors, formation, progression, vesicoureteric reflux.

В последнее десятилетие привлекается внимание в механизмах прогрессирования хронических заболеваний почек уделяется цитокинам и факторам роста [1–7].

Цитокины — это продуцируемые клетками белково-пептидные факторы, осуществляющие короткодистантную регуляцию межклеточных и межсистемных взаимодействий. Цитокины определяют выживаемость клеток, стимуляцию или ингибирование их роста, дифференцировку, функциональную активацию и апоптоз клеток [8, 9]. Цитокины — гормоноподобные молекулы, действие которых на клетку-мишень опосредуется высокоспецифичными высокоаффинными мембранными рецепторами [10]. В отличие от классических гормонов большинство цитокинов является молекулами локального (паракринного) действия. Они продуцируются и утилизируются клетками, находящимися в тесной близости. Возможно и аутокринное действие цитокинов, т.е. действие на ту же клетку, которая секретирует данный цитокин. После

выделения клетками-продуцентами цитокины имеют короткий период полувыведения из кровотока. До 50% циркулирующих цитокинов интернализуется в течение 30 минут. Выведение катаболизированных цитокинов из организма осуществляется печенью и почками [11].

К системе цитокинов в настоящее время относят около 200 индивидуальных полипептидных веществ [12]. Среди всех известных к настоящему времени секретируемых клетками регуляторных факторов две группы цитокинов являются наиболее хорошо изученными и в связи с этим наиболее часто используемыми в диагностических целях. Это факторы роста и цитокины иммунной системы [13].

Действие цитокинов и факторов роста тесно связано с физиологическими и патофизиологическими реакциями организма. При этом происходит модуляция как локальных, так и системных механизмов защиты. Одной из важнейших функций системы цитокинов и факторов роста является обеспечение согласованного действия иммунной, эндокринной и нервной систем в ответ на стресс [14]. Усиление продукции определенных цитокинов воспаления или факторов, стимулирующих рост лимфоцитов,

может лежать в основе некоторых заболеваний. В то же время снижение уровня ряда цитокинов и факторов роста также способно провоцировать заболевание [15–18].

Поскольку цитокины и факторы роста являются локальными медиаторами, более целесообразно измерять их уровни в соответствующих тканях после экстракции тканевых протеинов или в естественных жидкостях, например, в слезе, смывах из полостей, моче, спинномозговой жидкости и т.д. Уровни цитокинов и факторов роста в сыворотке или других биологических жидкостях отражают текущее состояние работы иммунной системы, т.е. синтез цитокинов клетками организма *in vivo* [19–22].

При оценке уровней цитокинов и факторов роста необходимо помнить, что цитокины являются антигеннеспецифическими факторами. Поэтому специфическая диагностика инфекционных, аутоиммунных и аллергических заболеваний с помощью определения уровня тех или иных цитокинов невозможна [1]. Тем не менее, изучение уровней цитокинов и факторов роста позволяет получить информацию о функциональной активности различных типов иммунокомпетентных клеток; о тяжести воспалитель-

¹ Контактная информация:
zorin2000@yandex.ru

Таблица 1

Характеристика наблюдаемых детей по возрасту, полу и формам заболевания

Исследуемый признак	Больные РН, n = 118		Больные ПМР, n = 40		Контрольная группа, n = 30	
	N	%	n	%	n	%
Возраст						
1–3 года	19	16,1	5	12,5	4	13,4
4–7 лет	18	15,3	6	15	5	16,6
8–12 лет	36	30,5	16	40	9	30
13–17 лет	45	38,1	13	32,5	12	40
Пол						
Мальчики	57	48,3	22	55	15	50
Девочки	61	51,7	18	46,7	15	50
Давность болезни						
До 1 года	30	25,4	12	30		
1–3 года	26	22,1	14	35		
4–6 лет	32	27,1	9	22,5		
Более 6 лет	30	25,4	5	12,5		
Соотношение						
Мальчики/девочки	1:1,1		1:0,9		1:1,1	
Средний возраст, лет	10,4 ± 0,67		9,7 ± 3,6		9,5 ± 2,14	



Рис. Цитокиновый профиль мочи больных с ПМР без признаков ТИПП и с РН

ного процесса, его переходе на системный уровень и прогнозе; о соотношении процессов активации Т-хелперов 1-го и 2-го типов, что очень важно при дифференциальной диагностике ряда инфекционных и иммунопатологических процессов; о стадии развития ряда аллергических и аутоиммунных заболеваний [2, 8, 12]. Кроме того, определение уровней цитокинов и факторов роста используется при применении новых иммуномодулирующих препаратов на основе рекомбинантных цитокинов и их антагонистов для изучения фармакокинетики этих препаратов,

а также их способности индуцировать синтез других цитокинов [23, 24].

Материалы и методы исследования

Цель исследования — оценить роль цитокинов и факторов роста в формировании и прогрессировании рефлюкс-нефропатии (РН) у детей.

Проведено обследование 188 детей, в том числе 118 детей с РН на разных стадиях интерстициального фиброза; 40 пациентов с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР) без признаков тубулоинтерстици-

ального поражения почек (ТИПП), 30 детей контрольной группы (табл. 1).

Критерии включения пациентов в клиническое обследование:

- добровольное информированное согласие родителей ребенка на участие в клиническом обследовании;
- возраст пациентов от 1 года до 17 лет включительно;
- наличие верифицированных диагнозов по международным критериям: ПМР (комитет по интернациональному изучению пузырно-мочеточникового рефлюкса, 1981), РН (J. M. Smellie, 1985) [25].

Критерии исключения больных из исследования:

- отказ родителей от участия в клиническом обследовании;
- двусторонняя РН;
- двусторонний ПМР;
- ХБП III–V (C3–C5).

В результате проведенного обследования выделены следующие группы клинического наблюдения:

- 1) дети с ПМР без признаков ТИПП (n = 40);
- 2) дети с рефлюкс-нефропатией А (n = 30);
- 3) дети с рефлюкс-нефропатией В (n = 30);
- 4) дети с рефлюкс-нефропатией С (n = 30);
- 5) дети с рефлюкс-нефропатией D (n = 28).

Контрольную группу составили условно здоровые дети (n = 30).

При постановке диагноза РН использована классификация, предложенная J. M. Smellie, основанная на степени нефросклероза, верифицированная по результатам проведенной нефросцинтиграфии:

- А — наличие не более 2 очагов нефросклероза;
- В — выявление более 2 очагов нефросклероза с сохранением участков неизменной паренхимы;
- С — генерализованные изменения почечной паренхимы, уменьшение почки в размерах;
- D — конечная стадия сморщивания почки, с сохранением менее 10% функционирующей паренхимы [25].

Диагноз ПМР верифицировался на основании критериев, разработанных Комитетом по интернациональному изучению пузырно-мочеточникового рефлюкса в 1981 г. по степени заброса рентгеноконтрастного вещества и дилатации чашечно-лоханочной системы почек [25].

Показатели суточной экскреции с мочой цитокинов и факторов роста у пациентов с ПМР и РН

Показатели	ПМР n = 40 M ± m	Степень тяжести РН			
		Степень А n = 30 M ± m	Степень В n = 30 M ± m	Степень С n = 30 M ± m	Степень D n = 28 M ± m
ИЛ-1, пг/мл	17,09 ± 0,29*	8,53 ± 0,32*	20,16 ± 0,22*	22,97 ± 0,45*	25,39 ± 0,42*
ИЛ-6, пг/мл	9,52 ± 0,1*	10,04 ± 0,08*	10,64 ± 0,09*	12,8 ± 0,14*	18,23 ± 0,1*
ИЛ-8, пг/мл	14,38 ± 0,49*	16,55 ± 0,78*	20,89 ± 0,47*	36,79 ± 1,54*	45,97 ± 2,1*
ИЛ-10, пг/мл	11,98 ± 0,24*	19,23 ± 0,32*	6,64 ± 0,18*	5,8 ± 0,19*	5,21 ± 0,19*
ФНО-α, пг/мл	11,48 ± 0,31*	16,69 ± 0,59*	20,89 ± 0,34*	24,15 ± 0,55*	28,9 ± 0,93*
ТФР-β, пг/мл	7,62 ± 0,25*	8,57 ± 0,34*	9,84 ± 0,26*	12,45 ± 0,21*	16,18 ± 0,38*

Примечание. *p < 0,05.

Клинико-параклиническое обследование детей проводилось в ГБУЗ ГКБ № 6 г. Оренбурга.

Нефросцинтиграфия, позволившая верифицировать степени рефлюкснефропатии, проводилась на базе отделений радиоизотопной диагностики ГБУЗ Оренбургская ОКБ.

Всем детям проводилось определение в моче, экскретируемой за 24 часа, цитокинов интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), интерлейкина-10 (ИЛ-10), факторов роста: фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), трансформирующего фактора роста-β (ТФР-β). Сбор мочи проводился на общем режиме в течение суток; забор образцов, по 15 мл каждый, осуществляется из общего объема после измерения суточного диуреза. Образцы мочи хранились при -20 °С до проведения анализа. Для измерения уровней изучаемых цитокинов и факторов роста использовались наборы для иммуноферментного анализа: «The BioSource Human IL-1α ELISA», «The BioSource Human IL-6 ELISA», «The BioSource Human IL-8/NAP-1 ELISA», «The BioSource Human IL-10 ELISA», «The BioSource Human TNF-α ELISA», «The BioSource Human TGF-β1 ELISA» (Biosource, США). Выполнение исследований методом иммуноферментного анализа (ИФА) проводилось на многофункциональном анализаторе «Clima» (Финляндия).

Всем детям проведена оценка функционального состояния почек по пробам Реберга с поправкой по формуле Шварца, Зимницкого, суточной экскреции с мочой титруемых кислот, аммиака. Верификация хронической болезни почек (ХБП) проводилась на основании критериев NKF/KDOQI (National Kidney Foundation/Kidney

Disease Outcomes Quality Initiative) [26, 27].

Статистическая обработка материала произведена путем вычисления средней арифметической (M), ошибки средней (m) с помощью биометрических методов анализа, коэффициента Стьюдента (t) с последующим нахождением уровня достоверности различий (p) по таблицам. Достоверным считали различие при p < 0,05.

Результаты исследования

При сравнении результатов суточной экскреции с мочой цитокинов и факторов роста больных с ПМР без признаков нефросклероза, детей с рефлюкснефропатией на разных стадиях ТИПП установлены существенные различия и тенденции выделения интерлейкинов у пациентов всех сравниваемых групп (рис.).

Нами доказаны существенные различия (p < 0,001) суточной экскреции с мочой ИЛ-1 у детей с ПМР без признаков нефросклероза и у пациентов на разных стадиях прогрессирования РН. По мере формирования РН происходит снижение суточной экскреции с мочой ИЛ-1. Так, у пациентов с ПМР без признаков склерозирования тубулоинтерстициальной ткани почек уровень суточной экскреции с мочой ИЛ-1 составил 17,09 ± 0,29 пг/мл, в то время как у больных с РН А он был 8,53 ± 0,32 пг/мл. По мере прогрессирования РН происходит увеличение суточной экскреции с мочой ИЛ-1, составляя у детей с РН D 25,39 ± 0,42 пг/мл.

Нами установлены различия (p < 0,001) суточной экскреции с мочой ИЛ-6 у детей с ПМР без признаков нефросклероза и пациентов с РН на разных стадиях ТИПП. При формировании склеротических изменений

в почках у детей с ПМР происходит увеличение продукции ИЛ-6, что доказывается результатами суточной экскреции с мочой этого интерлейкина у детей с ПМР (9,52 ± 0,1 пг/мл) и РН А (10,04 ± 0,08 пг/мл). По мере прогрессирования ТИПП доказано увеличение продукции ИЛ-6 у пациентов с РН.

Установлено, что у детей из группы с ПМР без признаков нефросклероза уровень суточной экскреции с мочой ИЛ-8 был ниже (14,38 ± 0,49 пг/мл), чем у пациентов с начальными признаками ТИПП (РН А — 16,55 ± 0,78 пг/мл). По мере прогрессирования ТИПП, что соответствует стадиям РН, установлено дальнейшее увеличение суточной экскреции с мочой ИЛ-8.

Доказано, что по мере формирования склеротических изменений в почках у пациентов с ПМР происходит увеличение продукции и экскреции с мочой ИЛ-10. Так, у детей с ПМР уровень суточной экскреции с мочой ИЛ-10 составлял 11,98 ± 0,24 пг/мл, в то время как у пациентов с РН А, то есть начальной стадией ТИПП, он составлял 19,23 ± 0,32 пг/мл. По мере прогрессирования ТИПП отмечалось снижение экскреции в суточном объеме мочи ИЛ-10.

При сравнении результатов суточной экскреции с мочой факторов роста больных с ПМР без признаков ТИПП, детей с РН на разных стадиях ТИПП установлены статистически значимые различия экскреции факторов роста у пациентов сравниваемых групп.

Нами доказаны существенные различия (p < 0,001) суточной экскреции с ФНО-α у детей с ПМР без признаков нефросклероза и у пациентов на разных стадиях прогрессирования РН. По мере формирования, а затем прогрессирования ТИПП

происходит увеличение суточной экскреции с мочой ФНО- α . Так, у пациентов с ПМР без признаков ТИПП уровень суточной экскреции с мочой ФНО- α составил $11,48 \pm 0,31$ пг/мл, в то время как у больных с начальными признаками ТИПП (РН А) он был $16,69 \pm 0,59$ пг/мл. По мере прогрессирования ТИПП у пациентов с РН показатели суточной экскреции с мочой ФНО- α существенно увеличивались и составляли у детей с РН D $28,9 \pm 0,93$ пг/мл.

Нами установлены различия ($p < 0,001$) суточной экскреции с мочой ТФР- β у детей с ПМР без признаков ТИПП и пациентов с РН на разных стадиях прогрессирования ТИПП. При формировании ТИПП у детей с ПМР происходит увеличение продукции ТФР- β , что доказывается результатами суточной экскреции с мочой этого фактора роста у детей с ПМР ($7,62 \pm 0,25$ пг/мл) и РН А ($8,57 \pm 0,34$ пг/мл). По мере прогрессирования ТИПП доказано увеличение продукции ТФР- β у пациентов с РН (табл. 2).

Обсуждение

В результате проведенного исследования нами установлен разнонаправленный характер экскреции цитокинов и факторов роста у детей с РН.

При формировании РН происходит увеличение продукции и экскреции таких цитокинов, как ИЛ-10, ИЛ-6, ИЛ-8, факторов роста ФНО- α , ТФР- β . В то же время установлено снижение выработки и экскреции с мочой ИЛ-1.

При прогрессировании РН происходит увеличение продукции и экскреции цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, факторов роста ФНО- α , ТФР- β при снижении выработки и экскреции с мочой ИЛ-10.

Анализ суточной экскреции с мочой цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) и факторов роста (ФНО- α , ТФР- β) свидетельствует о преобладании продукции и экскреции провоспалительных, просклеротических цитокинов и факторов роста над противовоспалительными, что подтверждает превалирование процесса фиброгенеза над воспалением по мере прогрессирования РН [28–32]. ■

Литература

1. Ваганова Т. В. Клинико-диагностическое значение вазоактивных систем при нефропатиях у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2007. 22 с.

2. Демьянов А. В., Котов А. Ю. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление. 2003. № 3. С. 20–35.

3. Кальметьева Л. Р. Роль молекулярных медиаторов в патогенезе патологии почек у детей // Цитокины и воспаление. 2011. Т. 10. № 4. С. 130–135.

4. Маянский А. Н. Цитокины и медиаторные функции уроэпителия в воспалительных реакциях мочевыводящей системы // Цитокины и воспаление. 2003. № 4. С. 3–9.

5. Ратнер М. Я. Современные представления о значении медиаторов в патогенезе фиброза почечного интерстиция // Тер. архив. 1997. № 12. С. 87–88.

6. Fliser D., Kollerits B., Neyer U. et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study // J Am Soc Nephrol. 2007. Vol. 18. P. 2600–2608.

7. Klahr S., Morrissey J. J. The role of vasoactive compounds, growth factors and cytokines in the progression of renal disease // Kidney Int Suppl. 2000. V. 75. P. S7–14.

8. Кетлинский С. А., Симбирцев А. С. Цитокины. СПб: Фолиант, 2008. С. 23.

9. Козлов В. А. Некоторые аспекты проблемы цитокинов // Цитокины и воспаление. 2002. № 1. С. 5–8.

10. Симбирцев А. С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. 2004. № 2. С. 16–22.

11. The Cytokine Handbook/Ed. A. W. Thomson and M. T. Lotze. London, San Diego: Academic Press, 2003. 56 p.

12. Славянская Т. А., Сениашвили П. И. Роль цитокинов в иммунопатологии // Аллергология и иммунология. 2004. Т. 5, № 1. С. 42.

13. Burton C. Y., Combe C., Walls J., Harris K. P. Secretory of chemokins and cytokines by human tubular epithelial cells in response to proteins // Nephrol. Dial. Transplant. 1999. Vol. 14. № 11. P. 2628–2633.

14. MacRae V. E., Wong S. C., Farquharson C. Cytokine actions in growth disorders associated with pediatric chronic inflammatory diseases (review) // Int. J. Mol. Med. 2006. Vol. 18. P. 1011–1018.

15. Nairn J., Hodge G., Henning P. Intracellular cytokines in peripheral blood leucocytes in children with chronic renal failure // Pediatrics Nephrology. 2006. Vol. 21. P. 251–256.

16. Ninan G. K., Jutley R. S., Eremin O. Urinary cytokines as markers of reflux nephropathy // J Urol. 1999. V. 162, № 5. P. 1739–1742.

17. Кучеренко А. Г., Паунова С. С., Смирнов И. Е. и др. Цитокины при некоторых формах обструктивных уропатий у детей // Вопросы современной педиатрии. 2004. № 2. С. 82–83.

18. Маянский А. Н. Цитокины и медиаторные функции уроэпителия в воспалительных реакциях мочевыводящей системы // Цитокины и воспаление. 2003. № 4. С. 3–9.

19. Смирнов И. Е., Хворостов И. Н. Цитокины и апоптоз при обструктивных уропатиях у детей // Российский педиатрический журнал. 2007. № 6. С. 31–35.

20. Хворостов И. Н., Зоркин С. Н., Смирнов И. Е. Значение определения уровня цитокинов при обструктивных уропатиях у детей // Вестник Волгоградского медицинского университета. 2005. № 2 (14). С. 45–49.

21. Демьянов А. В., Котов А. Ю. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление. 2003. № 3. С. 20–35.

22. Topaloglu Dr. R. Progression to renal failure // Turkish Journal of Pediatrics. 2005. Vol. 47. P. 3–8.

23. Segerer S., Nelson P. J., Schlondorff D. Chemokines, chemokine receptors, and renal disease: From basic science to pathophysiological and therapeutic studies // J Am Soc Nephrol. 2000; 11, p. 152–176.

24. Wong W., Singh A. K. Urinary cytokines: clinically useful markers of chronic renal disease progression? // Current Opinion in nephrology and hypertension. 2001. V. 6. P. 807–811.

25. Smellie J., Normand C. Bacteriuria, reflux and renal scarring // Arch Dis Child. 1975. V. 50. P. 581–583.

26. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation Classification Stratification // A J K D. 2002. № 39 (2 Suppl. 1). P. 1–266.

27. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification // Pediatrics. 2003. Vol. 111. P. 1416–1421.

28. Паунова С. С., Кучеренко А. Г., Смирнов И. Е., Ольхова Е. Б. Интерлейкины и фактор некроза опухоли у детей с рефлюкс-нефропатией // Вопросы современной педиатрии. 2003. Т. 2, № 1. С. 267–268.

29. Паунова С. С., Кучеренко А. Г., Смирнов И. Е., Ольхова Е. Б., Ревенкова Л. А., Гольцова Н. Л. Цитокины в формировании рефлюкс-нефропатии у детей // Нефрология и диализ. 2003. Т. 5, № 3. С. 207–211.

30. Паунова С. С., Кучеренко А. Г., Смирнов И. Е., Ольхова Е. Б., Цукерман Л. И., Хворостов И. Н. Факторы роста при рефлюкс-нефропатии у детей // Вопросы современной педиатрии. 2004. Т. 3, № 2. С. 85.

31. Паунова С. С. Патогенетические основы нефросклероза // Нефрология и диализ. 2005. № 2. С. 130–135.

32. Паунова С. С. Патогенетические основы формирования рефлюкс-нефропатии у детей. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2004. 25 с.

Изменения мочевыводящей системы у детей, больных сахарным диабетом 1-го типа

Н. В. Болотова*, доктор медицинских наук, профессор

А. В. Шутрова*,¹

Н. Ю. Райгородская*, кандидат медицинских наук

О. В. Компаниец*, кандидат медицинских наук

Н. В. Николаева**, кандидат медицинских наук

* ГБОУ ВПО СГМУ им. В. И. Разумовского МЗ РФ, Саратов

** Клиническая больница им. С. Р. Миротворцева, Саратов

Резюме. Проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 138 детей с сахарным диабетом 1-го типа, с целью выявления ранних признаков хронической болезни почек и диабетической нефропатии.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек, стаж заболевания, дети, подростки.

Abstract. A complex clinical and laboratory examination of 138 children with diabetes mellitus type 1, with the purpose of identifying early signs of chronic kidney disease and diabetic nephropathy.

Keywords: diabetes mellitus type 1, diabetic nephropathy (DNF), chronic kidney disease, the experience of disease, children, teenagers.

Сахарный диабет (СД) является одной из самых значительных медицинских и социальных проблем. Это обусловлено огромной и возрастающей с каждым годом численностью больных, а также тяжестью инвалидизирующих осложнений [1]. Среди осложненных СД особо важным и грозным является диабетическая нефропатия (ДНФ). При длительности заболевания более 5 лет у детей и подростков ДНФ диагностируется у 10–15%, свыше 10 лет — у 48–50% [2].

ДНФ — осложнение, приводящее к ранней инвалидизации больных и их гибели от терминальной почечной недостаточности [3], которое характеризуется персистирующей альбуминурией, артериальной гипертензией, снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и кардиоваскулярной патологией. Несмотря на это, диабетическая нефропатия — прогнозируемое осложнение, развивающееся, в первую очередь, при неудовлетворительной компенсации, что требует своевременной диагностики и адекватного лечения [2].

Наряду с ДНФ у больных СД часто встречаются другие варианты почечной патологии (диабетический гломе-

рулосклероз, инфекция мочевыводящих путей, хронический гломерулонефрит, лекарственный нефрит, атеросклеротический стеноз почечных артерий, тубулоинтерстициальный фиброз и т.д.), имеющие различные механизмы развития, динамику прогрессирования, методы лечения, что также представляет собой проблему для больных СД, поскольку их частое сочетание носит взаимно отягощающий характер [4] и обуславливает развитие хронической болезни почек (ХБП).

Хроническая болезнь почек — это стадийный процесс, который формируется при воздействии комплекса взаимообусловленных факторов, участвующих в прогрессировании ренального поражения с формированием нефросклероза. Заболевание классифицируется на 5 стадий, которые различаются по тактике ведения больного и риску развития терминальной почечной недостаточности и сердечно-сосудистых осложнений [5].

Для ранних стадий ХБП (1–3) характерно бессимптомное течение, а уже явные изменения клинических и лабораторных показателей, как правило, указывают на далеко зашедший процесс. Оценка скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и уровня альбуминурии занимает центральное место в первичной диагностике ренальной патологии, и поэтому эти показатели используются для определения про-

гноза, контроля течения и темпов прогрессирования на фоне проводимой терапии [4].

Последние годы ознаменовались драматическим ростом в мире числа больных СД и ХБП. Эти две большие медицинские проблемы тесно взаимосвязаны, поскольку диабет занял лидирующие позиции среди причин развития почечной патологии [4]. В настоящее время имеющиеся в России методы лечения хронической почечной недостаточности (гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки) для больных сахарным диабетом ограничены. Это связано с низкой выживаемостью больных вследствие их тяжелого общесоматического состояния, а также с финансовыми проблемами. Поэтому основной задачей эндокринологов и нефрологов является предупреждение быстрого прогрессирования почечной патологии и максимальное удлинение додиализного периода у больных сахарным диабетом [3].

Целью исследования явилась оценка состояния мочевыделительной системы (МВС) у детей, больных сахарным диабетом 1-го типа, выявление ранней стадии ХБП и ДНФ.

Материалы и методы исследования

Проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 138 детей с сахарным диабетом 1-го типа в воз-

¹ Контактная информация:
guzhova-ane4ka@yandex.ru

Таблица 1

Результаты анализа ритма спонтанных мочеиспусканий у детей с сахарным диабетом 1-го типа

Показатели	Количество детей			
	1-я группа		2-я группа	
	n = 63	%	n = 51	%
Нормальный V_{\max} мочевого пузыря (63,1–343 мл)	7	11,1	4	7,84
Увеличение V_{\max} мочевого пузыря (> 343 мл)	7	11,1	14	27,45
Уменьшение V_{\max} (< 63,1 мл)	49	77,7	33	64,7
Средний эффективный V мочевого пузыря (107,7–192 мл)	7	11,1	14	27,45
Увеличение эффективного V мочевого пузыря (> 192 мл)	7	11,1	7	13,72
Уменьшение эффективного V мочевого пузыря (< 107,7 мл)	49	77,7	29	56,86
Частота мочеиспусканий: N (4,4–5,3 раза в сутки)	21	33,3	18	35,29
Частые мочеиспускания (> 5,3 раза в сутки)	7	11,1	11	21,56
Редкие мочеиспускания (< 4,4 раза в сутки)	28	44,4	18	35,29

Примечание. Достоверные различия при сравнении с показателями группы детей со стажем заболевания более 5 лет $p \leq 0,05$ ($\chi^2 = 13,83628$) [7, 9, 10].

расте от 1 года до 17 лет в стадии субкомпенсации и декомпенсации обменных процессов, проходивших обследование и лечение в отделении педиатрии детского эндокринологии и диабетологии КБ им. С. Р. Миротворцева. Выделены две группы наблюдения: 1-я группа (74 ребенка) с длительностью заболевания до 5 лет; 2-я группа — 64 ребенка с длительностью заболевания более 5 лет. Критерием включения пациентов в исследование являлось отсутствие состояния острой декомпенсации обменных процессов СД.

У всех детей изучен анамнез настоящего заболевания, проанализированы генетические карты на наличие у ближайших родственников патологии мочевыделительной системы и сахарного диабета. Всем пациентам проводилась оценка объективного статуса. При оценке физического развития использовались таблицы центильного распределения массы и длины тела с последующим сопоставлением соматических и функциональных показателей физического развития по нормативам, разработанных для детей.

Параклиническое обследование включало оценку общеклинических лабораторных исследований: общего анализа крови, биохимических показателей крови (общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, холестерин), общего анализа мочи и пробы Нечипоренко для определения характера мочевого синдрома, суточной протеинурии. Проводилось бактериологическое исследование мочи для определения характера и степени бактериурии. Проводилась оценка анали-

за мочи на наличие оксалурии и уратурии ($N > 17$ ммоль/л и $> 6,5$ ммоль/сут). Оценка состояния углеводного обмена проводилась в соответствии с критериями Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF), уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) определялся на анализаторе для определения гликозилированного гемоглобина D-10 (BIO-RAD, США).

Функциональное состояние почек оценивали по комплексу параметров: величине скорости клубочковой фильтрации (формула Schwartz $38 \times \text{рост (см)}/\text{креатинин крови (мкмоль/л)}$), уровню мочевины в сыворотке крови. Микроальбуминурия определялась с помощью «Микраль-тест» в диапазоне 30–300 мг/сут. Концентрационная способность почек оценивалась по пробе Зимницкого.

Для изучения степени расстройств мочеиспускания проводилась оценка ритма спонтанных мочеиспусканий с помощью таблицы Е. Л. Вишневого «Таблица оценки мочеиспусканий». На основании таблицы устанавливалась степень расстройств мочеиспусканий в баллах: легкая (2–10 баллов), средняя (11–20 баллов), тяжелая (> 20 баллов), с учетом возраста и пола ребенка на основании дневника ритма спонтанных мочеиспусканий, который заполнялся пациентом либо его родителями в течение суток с учетом выпитой и выделенной жидкости по часам и учетом жалоб. Для оценки степени расстройств мочеиспускания согласно таблице Е. Л. Вишневого использовались следующие параметры: максимальный объем мочевого

пузыря (V_{\max}), увеличение и уменьшение максимального объема мочевого пузыря; средний эффективный объем мочевого пузыря, увеличение и уменьшение данного показателя; частота мочеиспусканий.

Ультразвуковое исследование почек проводилось на аппарате «SanolineG40». Всем детям по показаниям проводилась скintiграфия почек на аппарате «BrightView» γ -калибра двухдетекторная. Для оценки внутривисцеральной гемодинамики проводилось доплерографическое исследование почек на аппарате «SaoteMyLab 15», с использованием абдоминальных датчиков в 3,5 и 10 МГц.

Полученные результаты обработаны с помощью прикладной программы XLStats (R. Carr, 1998) и представлены в виде медианы с указанием 95-процентного доверительного интервала (Me [ДИ]). Для тестирования межгрупповых различий соотношения в долях использован критерий χ^2 . Достоверным считался уровень значимости при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

При определении степени компенсации обменных процессов у детей 1-й и 2-й группы было установлено, что средний показатель HbA_{1c} в 1-й группе составил $8,15\% \pm 2,0\%$, во 2-й группе — $9,2\% \pm 2,0\%$, что соответствовало состоянию субкомпенсации и декомпенсации обменных процессов.

Основными жалобами у пациентов 1-й группы явились нестабильные показатели гликемии от 2,3 до > 20 ммоль/л. Дети 2-й группы, в основном, предъявляли жалобы на нестабильные показатели гликемии, боли в ногах при физической нагрузке, периодические головные боли. Анализ анамнеза настоящего заболевания показал, что дебют СД у детей начинался с классических симптомов (похудание, полиурия, полидипсия), начало заболевания было связано с перенесенным вирусным заболеванием либо психоэмоциональной травмой. При оценке показателей физического развития было установлено, что все дети имели средние показатели физического развития. Анализ объективных данных также показал, что в 1-й группе у 20% детей было выявлено диффузное увеличение щитовидной железы (ДУЩЖ), у 3% детей — малые аномалии развития сердца (МАРС), у 20% детей — дискинезия желчевыводящих путей (ДЖВП). Во 2-й группе детей ДУЩЖ выявлено

у 12,5%, МАРС — у 1,5%, ДЖВП была установлена у 53% детей.

При изучении генетических карт было установлено, что у 11% детей в 1-й группе имела отягощенная наследственность по заболеваниям мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит, гломерулонефрит, онкологические заболевания почек), во 2-й группе это количество составило 23%; отягощенная наследственность по СД 1-го и 2-го типа отмечалась как в 1-й, так и 2-й группах в практически одинаковом процентном соотношении — 11% и 13% соответственно.

По данным общего анализа мочи признаки метаболических нарушений (наличие оксал- и уратурии) были выявлены у 10,8% детей 1-й группы и у 17,1% детей 2-й группы.

Микроальбуминурия наблюдалась у 8,1% детей 1-й группы и у 26,9% детей 2-й группы. При анализе суточной мочи у 3,1% детей 2-й группы был выявлен стойкий характер протеинурии, что свидетельствовало о развитии 4-й стадии ДНФ.

При оценке пробы по Зимницкому нарушение концентрационной способности почек было выявлено в 1-й группе — у 26,9% детей, во 2-й группе — у 31% детей. У 10,8% детей 1-й группы и у 21,8% детей 2-й группы отмечалась никтурия, свидетельствующая о функциональном нарушении мочевыделительной системы.

Особое внимание привлекли результаты СКФ. Анализ полученных данных показал, что у 3% как в 1-й, так и во 2-й группе выявлено повышение СКФ (выше 120 мл/мин/1,73 м²), такие показатели СКФ относятся к 1-й стадии ХБП. У 21% детей 1-й группы и у 37% детей 2-й группы отмечалось снижение СКФ (менее 80 мл/мин/1,73 м²), характеризующее формирование 2-й стадии ДНФ и 1-й стадии ХБП.

При исследовании ритма спонтанных мочеиспусканий у всех детей 1-й группы была выявлена средняя степень расстройств мочеиспускания. Во 2-й группе у 60% детей установлена легкая степень расстройств мочеиспускания, у 13% детей средняя степень расстройств мочеиспускания. Анализ полученных данных указывает на наличие компенсаторной гиперактивности мочевого пузыря, развивающейся у детей со стажем заболевания менее 5 лет, в то время как во 2-й группе детей преобладают симптомы гипоактивного мочевого пузыря, с последующим развитием более тяжелых нару-

Таблица 2

Показатели почечного кровотока у детей с сахарным диабетом 1-го типа по данным ультразвуковой доплерографии в зависимости от стажа заболевания

Почечные сосуды		Параметры	1-я группа (n = 56)	2-я группа (n = 30)
Правая почка	МПА	V _{max} , см/с RI	120* [107–135] 0,67* [0,64–0,7]	101,2* [90–110] 0,66 [0,62–0,68]
	СА	V _{max} , см/с RI	67,5* [60–77] 0,65* [0,63–0,69]	50** [45–56] 0,64 [0,62–0,66]
	МА	V _{max} , см/с RI	36* [33–44] 0,62 [0,6–0,65]	30* [24–35] 0,6 [0,57; 0,63]
	ПВ	V _{max} , см/с	24* [20–28]	22* [18–24]
Левая почка	МПА	V _{max} , см/с RI	122,5* [107–135] 0,67 [0,65–0,7]	100** [90; 111] 0,67 [0,64–0,69]
	СА	V _{max} , см/с RI	65* [60–72] 0,65* [0,62–0,68]	55** [48–61] 0,6 [0,6–0,66]
	МА	V _{max} , см/с RI	39* [34–45] 0,63 [0,6–0,65]	30,9** [26–35] 0,62 [0,59–0,64]
	ПВ	V _{max} , см/с	23,2* [21–26]	22* [17–25]

*Примечания. * достоверные различия при сравнении с показателями 1-й и 2-й групп детей; p < 0,05, **p < 0,0005 [6].*

шений. Эти изменения характерны для диабетической нейропатии мочевого пузыря [7].

При проведении доплерографического исследования сосудов почек оценивались скоростные показатели междолевых (МА), магистральных (МПА), сегментарных (СА) почечных артерий, магистральных почечных вен (ПВ).

Как видно из табл. 2, в 1-й группе у 66,7% детей имелись нарушения внутрипочечной гемодинамики, характеризующиеся повышением максимальной скорости кровотока на уровне междолевых и сегментарных артерий. Кроме того, отмечалась тенденция к повышению индекса периферического сосудистого сопротивления во всех исследуемых артериях.

Во 2-й группе нарушения внутрипочечной гемодинамики диагностированы у 80% детей в виде снижения скоростных показателей кровотока на уровне междолевых, сегментарных и магистральных почечных артерий.

При анализе данных ультразвукового исследования почек было установлено, что пиелэктазии наблюдались в 1-й группе у 15% детей, во 2-й группе — у 30% детей; наличие конкрементов в почках было выявлено у 6% детей 2-й группы.

Радиоизотопная скintiграфия в 1-й группе проведена у 27% детей, изменения в виде замедления выведения контрастного вещества из обеих почек были выявлены лишь у 10% детей 1-й группы. Во 2-й группе радиоизотопная скintiграфия проведена у 37% детей, из них в 83% случаев выявлено замед-

ление выведения контраста из обеих почек.

Таким образом, было установлено, что формирование у детей с сахарным диабетом 1-го типа ХБП (1–2 стадии) и ДНФ начинается уже в первые 5 лет от начала заболевания и характеризуется гипоиозостенурией, снижением скорости клубочковой фильтрации, микроальбуминурией, протеинурией и снижением скорости кровотока по данным доплерографического исследования почек. Эти данные свидетельствуют о необходимости уже в первые годы заболевания сахарным диабетом 1-го типа у детей проводить комплексное обследование мочевыделительной системы, проведение профилактических и лечебных мероприятий, с целью предотвращения и предупреждения развития ДНФ и ХБП.

Анализ полученных данных показал, что уже в первые 5 лет от дебюта СД 1-го типа развиваются изменения мочевыделительной системы: данные ритма спонтанных мочеиспусканий указывают на наличие компенсаторной гиперактивности мочевого пузыря с последующим формированием гипоактивного мочевого пузыря и развитием более тяжелых нарушений. Эти изменения являются проявлением не только диабетической нефропатии, а также диабетической нейропатии мочевого пузыря.

Данные доплерографического исследования сосудов почек и радиоизотопной скintiграфии свидетельствуют о поражении всех звеньев микроциркуляции.

Обсуждение

В последние десятилетия в нефрологию прочно вошло понятие «хроническая болезнь почек» для привлечения внимания к ранним признакам хронизации процесса, независимо от нозологических форм заболеваний [8]. Не явилась исключением и проблема поражения почек при сахарном диабете, при котором кроме развития характерного для СД нефросклероза отмечаются и другие изменения почек, зависящие от присоединения инфекционного процесса, метаболических нарушений, аномалии развития мочевыводящих путей и др., что определяет необходимость выделения не только ранних признаков диабетической нефропатии, но и ранних признаков хронической болезни почек.

Данной проблеме в педиатрической практике уделено меньше внимания, чем у взрослых. А.А. Вялкова и соавт. считают, что критерием хронической болезни почек у детей с СД 1-го типа является наличие структурных или (и) функциональных изменений, выявляемых по данным визуализирующих и морфологических исследований, а также патологических изменений в анализах мочи и/или биохимическом анализе крови [5, 10, 11], в виде лейкоцитурии, протеинурии, повышения или снижения креатина крови. Эти данные согласуются с данными нашего исследования, в котором установлено что гипоизостенурия, снижение скорости клубочковой фильтрации и снижение скорости кровотока по данным доплерографического исследования почек встречаются уже у 17,5% детей со стажем заболевания СД менее 5 лет и у 45,3% детей со стажем более 5 лет.

На нарушение фильтрационной функции почек у больных СД 1-го типа уже в дебюте заболевания указывают и Г.А. Леженко, А.Е. Пашкова, которые также указали на наличие утолщения паренхимы почек у детей с СД 1-го типа, которое отмечается уже в первые 5 лет заболевания [12]. Появление артериовенозного сброса крови свидетельствует о значительном склеротическом процессе в почечных клубочках и одновременно усугубляет его, вызывая ишемию клубочков. Кроме того, на фоне длительного существования высокого гидравлического давления гипертрофированная сосудистая стенка начинает дилатироваться, что может сопровождаться снижением скорости внутривисцеральной гемодинамики, возникающим, в первую очередь, на уровне мелких почечных артерий

и по мере прогрессирования ДН затрагивающим артерии среднего и крупного калибра [6].

В нашем исследовании большое внимание было уделено изучению ритма спонтанных мочеиспусканий, для установления степени их расстройств. При анализе полученных данных было установлено, что у детей со стажем СД 1-го типа менее 5 лет имеется средняя степень расстройств мочеиспусканий, согласно таблице Е.Л. Вишневого. В группе детей со стажем заболевания более 5 лет было выявлено прогрессирование данных нарушений, у 60% детей была установлена легкая степень расстройств мочеиспусканий, а у 13% детей средняя степень. Е.Л. Вишневский и О.А. Джерибальди считают причиной функционального дисбаланса мочевого пузыря нарушение его иннервации, расстройство его кровообращения и развивающуюся тканевую гипоксию. Существует причинно-следственная связь между снижением снабжения детрузора кислородом и нестабильным мочевым пузырем. Активация органного кровотока влечет за собой улучшение адаптационной и сократительной активности детрузора, соответственно в фазы накопления и опорожнения. Поэтому в первые годы развития СД полиурия, метаболические изменения и явления тканевой гипоксии ведут к компенсаторной гиперактивности мочевого пузыря, однако в дальнейшем, с развитием полинейропатии, симптомы гиперактивности нивелируются, что у части больных проявляется мнимым благополучием, у других создается впечатление более легкой степени нарушения мочеиспускания. Таким образом, исследование ритма спонтанных мочеиспусканий можно считать одним из важных методов обследования мочевыделительной системы у детей с СД 1-го типа, указывающих на прогрессирование автономной нейропатии, которая приводит к хронизации процесса ХБП и развитию ДНФ.

Углубленное обследование мочевыделительной системы при СД 1-го типа, начиная с дебюта заболевания, позволяет выявить ранние признаки ХБП и ДНФ у детей уже на сроке заболевания менее 5 лет, что согласуется с данными американских исследователей М.Е. Lascano и Р. Novind. Эти авторы рассматривают различные факторы, способствующие потере почечной функции, и предлагают агрессивный многофакторный подход, направленный на снижение артериального дав-

ления и альбуминурию, диетическое ограничение белка в пище и улучшение гликемического контроля [13, 14]. ■

Литература

1. Руководство по детской эндокринологии / Под ред. Ч. Г. Д. Брука, Р. С. Браун: пер. с англ. под ред. В. А. Петерковой. М.: Издательство «ГЭОТАР-Медиа», 2009. 249–281 с.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия. М.: Универсум Паблишинг, 2000. 240 с.
3. Бондарь И. А., Климонтов В. В., Надеев А. П., Богатова Н. П. Начальные изменения в почках у больных сахарным диабетом 1-го типа // Проблемы эндокринологии. 2007. № 5. С. 53.
4. Сахарный диабет (острые и хронические осложнения) / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. Изд-во МИА, 2012. 141–151 с.
5. Вялкова А. А. Актуальные вопросы детской нефрологии. В кн.: Хроническая болезнь почек в педиатрической нефрологии. Сб. науч. тр. Оренбург, 2010. С. 63–71.
6. Ткачева Е. Н. Ранняя диагностика и коррекция сосудистых нарушений у детей с сахарным диабетом 1-го типа. Автореф. дис. канд. мед. наук. Саратов: Сар. ГМУ им. В. И. Разумовского, 2011. 62–78 с.
7. Вишневский Е. Л., Белоусова И. С. Элькар при расстройствах мочеиспускания у детей // Практика педиатра. 2007; № 1, с. 61–66.
8. Егорочкина М. С. Характеристика хронической болезни почек у детей Оренбургской области. Автореф. дис. канд. мед. наук. Оренбург, 2013. 7–10 с.
9. Державин В. М., Вишневский Е. Л., Абдурахманов Х. И. и соавт. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс у детей. Бишкек, 1991.
10. Вишневский Е. Л. Функциональные нарушения уродинамики нижних мочевых путей у детей (клиника, диагностика, лечение). Автореф. дисс. доктора мед. наук. М. 20–25 с.
11. Вялкова А. А., Ушакова Ю. В. Актуальные вопросы детской нефрологии. В кн.: К вопросу ранней диагностики диабетической нефропатии у детей. Сб. науч. тр. Оренбург, 2010. С. 113–130.
12. Леженко Г. А., Пашкова А. Е., Чакмазова А. Н., Борисенко Т. В., Каменщик А. В. Формирование диабетической нефропатии у детей, больных сахарным диабетом 1-го типа, в динамике заболевания // Запорожский государственный медицинский международный эндокринологический журнал. 2007; № 2 (8), с. 15–18.
13. Lascano M. E., Schreiber M. J., Nurko S. Chronic Kidney Disease. Publications: Diseases Management Project. August 1, 2010 Cleveland Clinic. Center for Continuing Education
14. Novind P., Tarnow L., Parving H.-H. Remission and regression of diabetic nephropathy (Citations: 11) // American Journal of Kidney Diseases. 2008; 51 (5): 759–766.

Энтероколитический синдром, индуцированный пищевыми белками, в практике детского аллерголога

Г. А. Новик¹, доктор медицинских наук, профессор
Е. Г. Халева

ГБОУ ВПО СПбГПМУ МФ, Санкт-Петербург

Резюме. Цель этого обзора — обобщить клинический опыт об этиологии, клинической картине, иммунологических механизмах, диагностике и лечении синдрома энтероколита, индуцированного пищевыми белками.

Ключевые слова: не-IgE-зависимая пищевая аллергия, индуцированный пищевыми белками синдром энтероколита, ондансетрон, открытый провокационный тест, серотонин.

Abstract. Purpose of this review is to summarize the clinical experience and knowledge of the epidemiology, immunological mechanisms, clinical manifestations, diagnosis and treatment of food protein-induced enterocolitis syndrome.

Keywords: Non-IgE-mediated food allergy, food protein-induced enterocolitis syndrome, ondansetron, open provocation test, serotonin.

Существует целый спектр аллергических заболеваний пищеварительного тракта. Непосредственно к атопическим, т. е. IgE-опосредованным, относятся лишь немедленная гастроинтестинальная гиперчувствительность и оральный аллергический синдром. В отдельную группу выделяют эозинофильные заболевания пищеварительного тракта. В их патогенезе участвуют как IgE-зависимые, так и клеточные механизмы, где ключевое значение имеют эозинофилы. Морфологическими особенностями, характерными для этой группы заболеваний, являются преобладание в воспалительном инфильтрате эозинофилов, их группировка (эозинофильные микроабсцессы), внедрение в эпителий и дегрануляция. Не-IgE-зависимая, клеточно-опосредованная пищевая аллергия включает в себя индуцированный пищевыми белками синдром энтероколита (Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome, FPIES), индуцированный пищевыми белками аллергический проктоколит, индуцированную пищевыми белками энтеропатию, синдром Хейнера (легочный гемосидероз), целиакию и индуцированную белками коровьего молока железодефицитную анемию [1, 2]. Клеточно-опосредованные



аллергические реакции на белки коровьего молока (КМ) встречаются часто и составляют примерно 40% аллергии на белки КМ у новорожденных и детей младшего возраста (рис. 1). Цель этого обзора — обобщить клинический опыт и знания об этиологии, клинической картине, иммунологических механизмах, диагностике и лечении FPIES для разработки новых подходов к терапии и профилактике.

Эпидемиология FPIES

К сожалению, на сегодняшний день отсутствуют точные данные о распространенности FPIES в Российской

Федерации. Согласно результатам национального популяционного когортного исследования в Израиле, частота FPIES на КМ составляет 0,34%, тогда как IgE-зависимая пищевая аллергия диагностирована в 0,5% случаев у детей до 12 месяцев [3]. Семейный анамнез по атопии был отягощен у 40–80% пациентов, в 20% по пищевой аллергии и в 6% случаев по FPIES [4, 5]. До 40% детей с FPIES имеют повышенный уровень IgE на другие продукты [5, 6]. Примерно 30% детей с FPIES сформировали аллергические заболевания, такие как экзема (35%), астма или ринит (20%), или позже лекарственную

¹ Контактная информация:
ga_novik@mail.ru

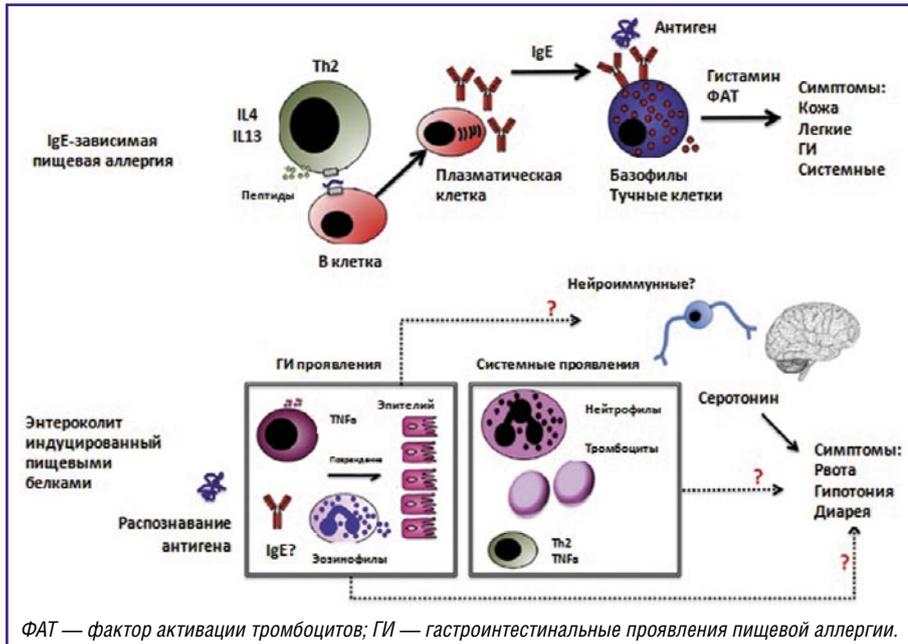


Рис. 2. Сравнение иммунологических механизмов при IgE-зависимой пищевой аллергии и FPIES. Адаптировано из: M. Cecilia Berin. Immunopathophysiology of food protein-induced enterocolitis syndrome // J Allergy Clin Immunol. 2015; 135: 1108–1113

• Острый	• Хронический
<ul style="list-style-type: none"> • Употребление продукта после периода элиминации (по крайней мере несколько дней) • Начало рвоты: 1-4 часа • Вялость, сонливое, "септическое" состояние • 15% переходит в шок • 15% с метгемоглулинемией • Диарея: через 5-10 часов • Начало: обычно в первый год жизни 	<ul style="list-style-type: none"> • Новорожденные, вскармливаемые смесью на основе коровьего молока или сои • Водянистая диарея • Слизь, кровь в стуле • Периодическая рвота • Низкий альбумин и общий белок • Задержка физического развития • Начало: первые 1-3 месяца жизни

Рис. 3. Сравнительная характеристика острого и хронического FPIES

гиперчувствительность, что отражает ситуацию в популяции в целом.

Иммунологические механизмы FPIES

Патогенез иммунологических реакций и клиническая картина при IgE-зависимой пищевой аллергии хорошо описаны и изучены (рис. 2) [7, 8]. В отличие от этого механизма, при патогенезе FPIES нет четкого обоснования, какие иммунологические процессы сопровождают гастроинтестинальные и системные реакции в виде рвоты, гипотензии и диареи. Активация Т-клеток на пищевые аллергены может способствовать местному воспалению кишечника через выброс провоспалительных цитокинов, например, ФНО-α и ИФН-γ, что приводит к увеличению проницаемости кишечного барьера и выходу жидко-

сти [2]. Местное воспаление может быть опосредовано через активацию периферических мононуклеарных клеток, увеличение ФНО-α и снижение уровня экспрессии ФНО-β рецепторов в слизистой оболочке кишечника [9]. FPIES часто сопровождается лейкоцитозом и тромбоцитозом.

Рвота связана со стимуляцией хемили механорецепторов верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В качестве возможного пути ее индуцирования рассматривается роль энтерохромаффинных клеток ЖКТ, продуцирующих серотонин, который в свою очередь может активировать блуждающий нерв и вызвать рвоту. На сегодняшний день обсуждаются вопросы об участии энтерохромаффинных клеток в распознавании специфических антигенов в кишечнике, а также о воз-

можном нейроэндокринно-иммунном пути взаимодействия, который ведет к острым проявлениям FPIES. К сожалению, в настоящее время отсутствует экспериментальная модель для воспроизведения FPIES. Поэтому необходимо более тщательно наблюдать больных с FPIES, чтобы ответить на эти фундаментальные вопросы.

Клиническая картина FPIES

FPIES у младенцев обычно проявляется в виде профузной повторяющейся рвоты (начало в течение 1–3 часов после приема пищи) и диареи (начало в течение 5–10 часов) (рис. 3) [10]. Дыхательные и кожные проявления отсутствуют [11]. FPIES наиболее часто вызывают КМ и соя [3, 5, 6, 12, 13]. Обычно симптомы начинают проявляться в периоде новорожденности или в течение первого года жизни [14, 15]. Позднее начало обычно связывают с задержкой введения КМ, сои или других прикормов детям на грудном вскармливании [5]. КМ и/или соя в качестве триггера FPIES у младенцев, находящихся на исключительно грудном вскармливании, встречается очень редко, что указывает на важную защитную роль грудного вскармливания [16, 17]. Тем не менее, в когорте 30 японских младенцев с диагностированным FPIES, вызванным КМ, 10% детей сформировали симптомы, находясь на грудном вскармливании, что предполагает существование различных фенотипов FPIES согласно этническим группам [18, 19]. По данным К. М. Jarvinen, А. Nowak-Wegrzyn (2013) причиной развития FPIES может быть рис, овес, мясо, рыба и яйцо [10]. FPIES на рыбу или морепродукты, как правило, проявляется у детей более старшего возраста и взрослых [5, 20].

Хронический FPIES у младенцев

В самых тяжелых случаях симптомы начинаются в течение первых дней жизни у младенцев, вскармливаемых смесью на основе КМ или сои, с периодической рвотой и хронической диареей (может быть кровавой), без связи с приемом пищи [18, 21, 22]. Хронический FPIES проявляется вздутием живота, потерей веса, обезвоживанием, метаболическим ацидозом, анемией, повышением уровня лейкоцитов с эозинофилией и гипоальбуминемией. У 1/3 детей раннего возраста с тяжелой степенью FPIES и ацидемией наблюдалась транзиторная метгемоглобинемия [23]. Часто на обзорной рентгенограмме брюшной полости можно

Таблица 1

Дифференциальная диагностика FPIES	
Заболевание	Отличия от FPIES
Вирусный гастроэнтерит или отравление	Наличие лихорадки и рвоты, не связанной с употреблением конкретного пищевого продукта
Сепсис	Для выздоровления необходимо назначение антибиотиков
Анафилаксия	Острое начало симптомов (0,5–1 час), IgE-зависимые симптомы: поражение кожи или респираторного тракта. Адреналин — первая линия терапии
Врожденные нарушения обмена веществ	Задержка физического развития, клиника неврологических поражений, увеличение органов
Врожденная метгемоглобинемия	Наличие цианоза у ребенка без других клинических проявлений
Сердечно-сосудистые или неврологические нарушения	Отсутствует острая реакция на повторное введение продукта, наличие гастроинтестинальных симптомов менее вероятно
Гастрозофагеальный рефлюкс	Присутствуют только симптомы поражения верхних отделов ЖКТ
Инвагинация	Эпизоды резкой боли, в области пораженного спазмом участка кишечника
Болезнь Гиршпрунга	Отсутствие опорожнения кишечника в первые сутки жизни, лихорадка, вздутие живота
Некротический энтероколит	Стадийность процесса. Резкое вздутие, быстро прогрессирующая потеря массы тела, рвота кишечным содержимым, желчью, рвота «кофейной гущей»
Проктоколит	Рост и развитие в пределах возрастной нормы, чаще всего на исключительно грудном вскармливании
Энтеропатия, индуцированная пищевыми белками	Редко рвота, менее тяжелые проявления диареи без примеси крови
Эозинофильные гастроэнтеропатии	Острое начало (в течение двух часов) поражений ЖКТ и отсутствие системных симптомов, чаще положительные результаты sIgE и наличие нескольких пищевых триггеров

Примечание. Адаптировано из: Jarvinen K. M., Nowak-Wegrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES): current management strategies // J Allergy Clin Immunol Pract. 2013, 1: 317–322. GI — гастроинтестинальные поражения желудочно-кишечного тракта.

увидеть интрамуральное скопление газа, что необходимо дифференцировать с некротическим энтероколитом [4, 13]. В целом 75% младенцев заболевают остро, из которых только у 15% FPIES сопровождается гипотензивным синдромом и требует госпитализации [12].

Острый FPIES

Острый FPIES вызывается белками КМ, сои и других продуктов у младенцев и маленьких детей. Младенцы с хроническим FPIES при введении жидкости внутривенно (в/в) или переводе на высокогидролизную смесь улучшают свое состояние в течение 3–10 дней [21]. Повторное введение причинно-значимого продукта после периода элиминации вызывает появление острых симптомов, обычно проявляющихся в виде повторяющейся рвоты (до 10–20 раз) в течение 1–3 часов после приема пищи. Диарея обычно начинается в течение 2–10 часов (в среднем 5 часов) с кровью, слизью и повышенным содержанием лейкоцитов, эозинофилов и углеводов [21]. У некоторых детей острый FPIES может осложниться гипотензией и гиповолемическим шоком [20, 24]. В периферической крови повышено количество нейтрофилов, с пиком через 6 часов и нормализацией уровня в течение 18–24 часов [21]. В редких случаях тяжелое вздутие живота может вызвать подозрение на непроходимость кишечника и приводит к диагностической лапаротомии [25].

Причинно-значимые продукты

Большинство (60%) пациентов реагируют только на один продукт [5,6]. Наиболее распространенные это КМ или соя, но до 40% детей могут реагировать на оба продукта. FPIES может также быть вызван и другими продуктами, такими как рис, овес, ячмень, курица, индейка, яичный белок, зеленый горошек и арахис [26]. Среди младенцев с FPIES на прикормы у 65% был ранее диагностирован FPIES на КМ и/или сою, получавших казеиновый гидролизат или аминокислотную смесь, и лишь 35% были на грудном вскармливании [4].

Диагностика FPIES

Диагностика FPIES основывается на анамнезе, клинической картине, исключении других заболеваний со сходной клинической картиной и проведении провокационного теста (табл. 1) [11]. Часто присутствует поздняя диагностика, что возможно связано с отсутствием типичных кожных и респираторных аллергических симптомов. Кроме

того, рис, овес и овощи редко вызывают IgE-зависимую аллергию и считаются гипоаллергенными, поэтому их редко подозревают в качестве виновных продуктов в тяжелых аллергических реакциях. Отсутствие четких диагностических алгоритмов также способствует поздней диагностике. В отличие от большинства пациентов из США, Европы, Австралии и Израиля, 47% японских детей раннего возраста с FPIES на КМ имеют повышенный уровень специфического IgE в сыворотке крови [18]. Исследователи из Японии предполагают, что расы или национальности могут влиять на фенотип FPIES [19]. На основе предполагаемых Т-клеточных реакций в развитии данного заболевания, были оценены аппликационные кожные тесты (патч-тесты) в качестве диагностики сенсibilизации при FPIES. Результаты оказались противоречивы. В настоящее время патч-тесты не рекомендуются для диагностики сенсibilизации при FPIES [6, 27, 28].

Оральный провокационный тест (ОПТ) является золотым стандартом для диагно-

стики FPIES. К сожалению, провокационные пробы с пищевыми аллергенами в РФ не сертифицированы. Соответственно, при FPIES основное диагностическое значение приобретает диагностическая элиминационная диета с последующим повторным введением продукта. Для большинства грудных детей нет необходимости в подтверждении FPIES через ОПТ, особенно если они имеют классический анамнез тяжелых, повторных реакций и после элиминации подозреваемого продукта происходит нормализация клинической картины [1].

Гипоальбуминемия и прибавка в весе менее 10 г/сут были определены как независимые предикторы FPIES на КМ у маленьких детей с хроническими гастроинтестинальными симптомами [15]. Оценка копрограммы у новорожденных с хроническим FPIES и диареей неспецифична и только говорит о наличии скрытой крови, интактных полиморфно-ядерных нейтрофилов, эозинофилов и кристаллах Шарко–Лейдена. Проведение эндоскопии до установле-

Таблица 2

Название	Компания-производитель, страна	На 100 мл готовой смеси			
		Белки, г	Жиры, г	Углеводы, г	Энергетическая ценность, ккал
Неокейт LCP ^{1, 2}	«Нутриция Эдванс», Великобритания	1,8	3,4	7,2	67
Нутрилон аминокислоты ^{1, 2}	«Нутриция», Голландия	1,95	3,5	8,1	71
Неокейт Эдванс ^{1, 2*}	«Нутриция Эдванс», Великобритания	2,5	3,5	14,6	100
Алфаре Амино ^{1, 2}	«Нестле», Голландия	1,9	3,4	7,9	70

Примечания: * Для детей старше 1 года. содержат: 1 — среднецепочечные триглицериды в составе жирового компонента; 2 — длинноцепочечные триглицериды в составе жирового компонента. Адаптировано из [43].

Таблица 3

Основные характеристики лечебных смесей Алфаре			
	Алфаре Аллерджи АБК	Алфаре Амино тяжелая пищевая непереносимость/аллергия	Алфаре нарушение работы ЖКТ и пищевая непереносимость
Белок	Высокогидролизированный белок	100% аминокислоты	Высокогидролизированный белок
Источник белка	100% белок молочной сыворотки	100% свободные аминокислоты	100% белок молочной сыворотки
Лактоза	Очищенная лактоза	Не содержит лактозу	Не содержит лактозу
ДЦПНЖК	ARA/DHA	ARA/DHA	GLA/DHA
СЦТ	Нет	Да	Да
Структурированные жиры	Нет	Да	Нет
Нуклеотиды, мкг	–	1,79	2,98

Примечание. ARA — арахидоновая кислота; DHA — докозагексаеновая кислота; GLA — гамма-линоленовая кислота; ДЦПНЖК — длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты; СЦТ — среднецепочечные триглицериды.

ния диагноза у новорожденных с FPIES на КМ и/или сою показала наличие ректальных язв и кровотечение из рыхлой слизистой оболочки [22].

На рентгенограмме детей с хронической диареей, ректальным кровотечением и/или отставанием в физическом развитии были описаны уровни жидкости, неспецифическое сужение и наличие «отпечатков больших пальцев» в прямой и сигмовидной кишке, утолщение циркулярных складок двенадцатиперстной и тощей кишки с избытком полостной жидкости [29]. При подозрении на непроходимость кишечника была выполнена лапаротомия и диагностировано вздутие тонкой кишки и утолщение стенки тощей кишки дистальнее связки Трейца с диффузным субсерозным кровотечением [25]. У детей, находящихся на строгой диете, на повторной рентгенограмме наблюдалась ее нормализация.

Определение IgE при FPIES

FPIES классифицируется как не-IgE-зависимая пищевая аллергия [1, 4, 30, 31]. По данным исследований 4–25% детей с диагнозом FPIES изначально имели повышенный уровень специфических IgE (sIgE) AT [3, 5, 6]. У детей с FPIES на КМ и высоким уровнем sIgE наблюдалось более позднее улучшение клинической картины, по срав-

нению с детьми, у которых уровень sIgE был в норме [5, 12, 32]. У большинства детей с высоким уровнем sIgE сохраняется FPIES-фенотип, но, тем не менее, механизм пищевой аллергии может измениться на немедленную IgE-опосредованную. В исследовании под руководством J. C. Saubet (2014), у 35% детей с FPIES, индуцированным КМ и sIgE к КМ, диагностированы немедленные аллергические проявления аллергии на белки КМ [5]. Целесообразно включать прик-тест и/или измерение сывороточного sIgE для первоначальной и последующей оценки пациента.

Элиминационная диета

Принципы построения диеты при FPIES аналогичны IgE-зависимой пищевой аллергии. Большинство существующих международных рекомендаций предполагают использование в качестве диетотерапии FPIES смесей на основе высокогидролизованного белка [33–35]. В литературе прошлых лет описаны случаи непереносимости детьми с FPIES смесей на основе высокогидролизованного белка, причем независимо от вида белка, входившего в состав смеси [36, 37]. К настоящему времени состав смесей претерпел значительное улучшение, тем не менее, отсутствие ожидаемого эффекта от применения смесей на основе высоко-

гидролизованного белка встречается в клинической практике. В таких случаях диетотерапию необходимо проводить с использованием аминокислотных смесей, использование которых в лечении FPIES поддерживается и рекомендациями ESPGHAN [38].

В настоящее время на российском потребительском рынке для больных с пищевой аллергией представлены 4 продукта, созданных на основе смеси свободных аминокислот, — Неокейт LCP, Нутрилон Аминокислоты, Неокейт Эдванс и Алфаре Амино (табл. 2). Все аминокислотные смеси имеют сбалансированный жировой и углеводный состав, обогащены необходимыми для детей витаминами и микроэлементами.

Алфаре Амино — это новая смесь на основе аминокислот и свободная от молочного белка и лактозы, использование которой позволяет полностью избежать молочных и пищевых аллергенов. Алфаре Амино позволяет значительно улучшить лечение и нутритивную поддержку детей, у которых применение высокогидролизованной смеси не приносит положительных результатов. Смесь Алфаре Амино предназначена для длительного применения в диетотерапии детей, страдающих тяжелой и осложненной пищевой аллергией на белок коровьего молока и пищевой непереносимостью (табл. 3).

Лечение острого FPIES

В качестве первой линии терапии применяют быструю в/в регидратацию (20 мл/кг физиологического раствора струйно) при тяжелых острых реакциях или при ОПТ. Основываясь на предполагаемом Т-клеточном воспалении кишечника, часто назначаются внутривенные кортикостероиды при тяжелых реакциях. Адреналин также должен быть доступен при потенциальных тяжелых сердечно-сосудистых реакциях, в виде гипотензии и шока. Однако назначение адреналина не улучшает симптомы рвоты, которые быстро устраняются при интенсивном в/в введении жидкости [20]. Несколько исследователей описали эффективное в/в назначение ондансетрона для остановки рвоты, индуцированной во время проведения ОПТ при FPIES [39]. Пять детей старше трех лет с рвотой, индуцированной в течение проведения ОПТ при FPIES, лечили ондансетроном в дозе 0,2 мг/кг вместе с в/в введением физиологического раствора струйно. Трое из четырех детей получили в/в ондансетрон и добились результата в течение 10–15 минут, в то время как одному ребенку требовалась дополнительная в/в введение ондансетрона. Другой ребенок получал ондансетрон перорально, но требовалось допол-

нительное в/в введение ондансетрона для уменьшения сильной боли в животе. Еще одно исследование, проведенное в Италии, подтвердило эффективность внутримышечного введения ондансетрона для лечения острого FPIES у детей раннего возраста при ОПТ [40]. Ондансетрон высокоселективно блокирует центральные (хеморецепторы триггерной зоны, рвотный центр) и периферические серотониновые 5-HT₃-рецепторы. Подавляет рвотный рефлекс, устраняет и предупреждает тошноту и рвоту, опосредованную высвобождением серотонина, и часто используется после химиотерапии, а также при вирусных гастроэнтеритах. При назначении ондансетрона необходимо обратить особое внимание на детей с сопутствующей патологией сердца, из-за возможного удлинения интервала QT. Ондансетрон не зарегистрирован в РФ для лечения FPIES.

Определение оптимального времени для повторного введения продукта

На данный момент нет конкретных рекомендаций о сроках проведения ОПТ. По опыту США диагностический ОПТ обычно пытаются провести в течение 12–18 месяцев после последней

реакции [32, 10]. Однако в проспективном исследовании из Кореи рассматривались более ранние попытки проведения ОПТ [14]. В это исследование были включены 23 новорожденных с FPIES на КМ или сою (диагностирован в среднем в 36 дней, диапазон 13–58 дней) с двухлетним наблюдением. В результате к 6 месяцам 27% развили толерантность к КМ и 75% к сое, соответственно 42% и 91% к 8 месяцам и 64% и 92% к 10 месяцам. Все дети полностью поправились к 2 годам при FPIES на КМ и к 14 месяцам при FPIES на сою. В проспективном когортном исследовании из Израиля все дети к 6 месяцам были с диагнозом FPIES, индуцированным белками КМ, и у 50% исчезли клинические проявления заболевания в течение первого года жизни, у 89% к возрасту двух лет, и у 90% к возрасту трех лет [3]. С другой стороны, ретроспективные исследования, проведенные в США, описали низкие темпы разрешения FPIES на КМ или сою: 35% к возрасту 2 лет, 70% к возрасту 3 лет, и 85% к возрасту 5 лет [5, 6]. Эти различия могут отражать различия в дизайне исследования и/или выборки в сторону более тяжелых фенотипов. Таким образом, согласно последним данным ОПТ с КМ может быть выполнен



ОБЪЕДИНЕННАЯ ДВАДЦАТЬ ПЕРВАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает Вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны – Объединенной Двадцать первой Российской гастроэнтерологической недели. Гастронеделя состоится в Москве с 12 по 14 октября 2015 года в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ по адресу: проспект Вернадского, д. 84 (ст. метро «Юго-Западная»).

Программа Недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии, педиатрии, нутрициологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство приглашенных докладчиков – признанные отечественные и зарубежные лидеры мнения.

В рамках Объединенной Российской гастроэнтерологической недели в нескольких залах будут проходить научные симпозиумы. Как и на предыдущих Неделях будет продолжено обсуждение стандартов и порядков оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности «Гастроэнтерология»; лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы Российской гастроэнтерологической ассоциации и выступят с лекциями мастер-класса. Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

В период проведения Гастронедели будет работать выставка современных лекарственных препаратов, медицинской техники и технологий, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных изданий.

Перед Неделями с 9 по 11 октября 2015 года будет проведена 90-я Международная Осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов РГА.

Вход на научные заседания Гастронедели свободный.

Почтовый адрес для перепишки и справок: 119146, Москва, а/я 31, «ГАСТРО»

Телефоны +7 926 213-25-52

E-mail. fin.fin@ru.net, rga-org@yandex.ru.

www.gastro.ru
www.liver.ru

Реклама 16+

после 12 месяцев, в то время как с соей может быть рассмотрен после шести месяцев [5, 14, 41]. У детей с FPIES на рис или овес нормализация клинической картины происходит позже, обычно к возрасту 4–5 лет [5, 6, 42]. Нет данных о разрешении FPIES на морепродукты у детей старшего возраста. Рекомендуется периодическая оценка состояния в этой группе пациентов.

Заключение

FPIES — распространенное проявление не-IgE-зависимой пищевой аллергии в раннем возрасте и в большинстве случаев проходит в первые годы жизни. Постановка правильного диагноза зачастую осложняется отсутствием неинвазивных подтверждающих тестов и маркеров. Лечение таких больных основывается на элиминации пищевых аллергенов и периодических попытках их введения. ■

Литература

1. Boyce J. A., Assaad A., Burks A. W. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report // *J Allergy Clin Immunol.* 2010, 126: 1105–1118.
2. Caubet J. C., Nowak-Węgrzyn A. Current understanding of the immune mechanisms of food protein-induced enterocolitis syndrome // *Expert Rev Clin Immunol.* 2011, 7: 317–327.
3. Katz Y., Goldberg M. R., Rajuan N. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to CM: a large-scale, prospective population-based study // *J Allergy Clin Immunol.* 2011, 127: 647–653. e1–3.
4. Nowak-Węgrzyn A., Sampson H. A., Wood R. A., Sicherer S. H. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins // *Pediatrics.* 2003, 111: 829–835.
5. Caubet J. C., Ford L. S., Sickles L. Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience // *J Allergy Clin Immunol.* 2014, 134: 382–389.
6. Ruffner M. A., Ruymann K., Barni S. Food protein-induced enterocolitis syndrome: insights from review of a large referral population // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013, 1: 343–349.
7. Новик Г. А. Пищевая аллергия у детей раннего возраста // *Лечащий Врач.* 2011; 4: 54–61.
8. Новик Г. А., Ткаченко М. А. Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии у детей // *Лечащий Врач.* 2012, № 1, с. 16–25.
9. Chung H. L., Hwang J. B. Expression of transforming growth factor β 1, transforming growth factor type I and II receptors, and TNF- α in the mucosa of the small intestine in infants with food protein-induced enterocolitis syndrome // *J Allergy Clin Immunol.* 2002, 109: 150–154.
10. Jarvinen K. M., Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES): current management strategies // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013, 1: 317–322.
11. Feuille E., Nowak-Węgrzyn A. Definition, etiology, and diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome // *Opin Allergy Clin Immunol.* 2014, 14: 222–228.
12. Sicherer S. H., Eigenmann P. A., Sampson H. A. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome // *J Pediatr.* 1998, 133: 214–219.
13. Mehr S., Kakakios A., Frith K., Kemp A. S. Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16-year experience // *Pediatrics.* 2009, 123: e459–e464.
14. Hwang J. B., Sohn S. M., Kim A. S. Prospective follow-up oral food challenge in food protein-induced enterocolitis syndrome // *Arch Dis Child.* 2009, 94: 425–428.
15. Hwang J. B., Lee S. H., Kang Y. N. Indexes of suspicion of typical cow's milk protein-induced enterocolitis // *J Korean Med Sci.* 2007, 22: 993–997.
16. Monti G., Castagno E., Liguori S. A. Food protein-induced enterocolitis syndrome by cow's milk proteins passed through breast milk // *J Allergy Clin Immunol.* 2011, 127: 679–80.
17. Tan J., Campbell D. Food protein-induced enterocolitis syndrome in an exclusively breast-fed infant—an uncommon entity // *J Allergy Clin Immunol.* 2012, 129: 873, author reply 873–874.
18. Nomura I., Morita H., Hosokawa S. Four distinct subtypes of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants, distinguished by their initial symptoms // *J Allergy Clin Immunol.* 2011, 127: 685–688. e1–8.
19. Nomura I., Morita H., Ohya Y. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies: distinct differences in clinical phenotype between Western countries and Japan // *Curr Allergy Asthma Rep.* 2012, 12: 297–303.
20. Fernandes B. N., Boyle R. J., Gore C. Food protein-induced enterocolitis syndrome can occur in adults // *J Allergy Clin Immunol.* 2012, 130: 1199–1200.
21. Powell G. K. Milk- and soy-induced enterocolitis of infancy. Clinical features and standardization of challenge // *J Pediatr.* 1978, 93: 553–560.
22. Gryboski J. D. Gastrointestinal milk allergy in infants // *Pediatrics.* 1967, 40: 354–362.
23. Murray K. F., Christie D. L. Dietary protein intolerance in infants with transient methemoglobinemia and diarrhea // *J Pediatr.* 1993, 122: 90–92.
24. Coates R. W., Weaver K. R., Lloyd R. Food protein-induced enterocolitis syndrome as a cause for infant hypotension // *West J Emerg Med.* 2011, 12: 512–514.
25. Jayasooriya S., Fox A. T., Murch S. H. Do not laparotomize food-protein-induced enterocolitis syndrome // *Pediatr Emerg Care.* 2007, 23: 173–175.
26. Borchers S. D., Li B. U., Friedman R. A., McClung H. J. Rice-induced anaphylactoid reaction // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1992, 15: 321–324.
27. Fogg M. I., Brown-Whitehorn T. A., Pawlowski N. A. Atopy patch test for the diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome // *Pediatr Allergy Immunol.* 2006, 17: 351–355.
28. Jarvinen K. M., Caubet J. C., Sickles L. Poor utility of atopy patch test in predicting tolerance development in food protein-induced enterocolitis syndrome // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012, 109: 221–222.
29. Richards D. G., Somers S., Isseman R. M., Stevenson G. W. Cow's milk protein/soy protein allergy: gastrointestinal imaging // *Radiology.* 1988, 167: 721–723.
30. Sampson H. A., Anderson J. A. Summary and recommendations: classification of gastrointestinal manifestations due to immunologic reactions to foods in infants and young children // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000, 30 (Suppl.): S87–S94.
31. Sicherer S. H., Burks A. W. and Sampson H. A. Clinical features of acute allergic reactions to peanut and tree nuts in children // *Pediatrics.* 1998, 102: e6.
32. Sicherer S. H. Food protein-induced enterocolitis syndrome: case presentations and management lessons // *J Allergy Clin Immunol.* 2005, 115: 149–156.
33. Boyce J. A., Assa'ad A., Burks A. W. et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 69:11–24
34. Kemp A. S., Hill D. J., Allen K. J. et al. Guidelines for the use of infant formulas to treat cows milk protein allergy: an Australian consensus panel opinion. *Med J Aust* 2008; 188:109–112
35. Fiocchi A., Brozek J., Schunemann H. et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) guidelines. *World Allergy Organ J* 2010; 3:57–161.
36. Vanderhoof J. A., Murray N. D., Kaufman S. S. et al. Intolerance to protein hydrolysate infant formulas: an underrecognised cause of gastrointestinal symptoms in infants. *J Pediatr* 1997; 131:741–744
37. Kelso J. M., Sampson H. A. Food protein-induced enterocolitis to casein hydrolysate formulas. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92:909–910.
38. Koletzko S., Niggemann B., Arato A. et al. Diagnostic approach and management of cow's milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55:221–229.
39. Holbrook T., Keet C. A., Frischmeyer-Guerrero P. A., Wood R. A. Use of ondansetron for food protein-induced enterocolitis syndrome // *J Allergy Clin Immunol.* 2013, 132: 1219–1220.
40. Sopo S. M., Greco M., Monaco S. Ondansetron for food protein-induced enterocolitis syndrome // *Arch Allergy Immunol.* 2014, 164: 137–139.
41. Sopo S. M., Iacomo I. D., Greco M., Monti G. Clinical management of food protein-induced enterocolitis syndrome // *Opin Allergy Clin Immunol.* 2014, 14: 240–245.
42. Katz Y., Goldberg M. R. Natural history of food protein-induced enterocolitis syndrome // *Opin Allergy Clin Immunol.* 2014, 14: 229–239.
43. Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Боровик Т. Э., Макарова С. Г. Диагностика и лечение аллергии к белкам коровьего молока у детей грудного и раннего возраста: практические рекомендации / *Союз педиатров России.* Москва: ПедиатрЪ, 2014. 48 с.

Линейка смесей **Alfaré**.
ДЛЯ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМ АБКМ
У ДЕТЕЙ С РОЖДЕНИЯ



Информация только для медицинских работников.

© Владелец товарных знаков: Société des Produits Nestlé S.A. (Швейцария).
Звоните и пишите: contact@ru.nestle.com; 8-800-200-20-55 Звонки по России
www.nestlehealthscience.ru

Товар сертифицирован. На правах рекламы.

Нарушения микробиоценоза кишечника у детей и его коррекция

П. Л. Щербаков, доктор медицинских наук, профессор

ГБУЗ МКНЦ ДЗМ, Москва

Резюме. Рассмотрена проблема дисбиоза кишечника и подходы к восстановлению микрoэкологической структуры кишечника после агрессивных воздействий, используя пробиотики и средства, способствующие адаптации колоний симбионтных бактерий на слизистой оболочке кишечника, — продукты естественного метаболизма микроорганизмов.

Ключевые слова: дети, дисбиоз кишечника, коррекция нарушений микрофлоры.

Abstract. The article represents the issue of intestinal dysbiosis and approaches to restoration of intestinal microbiological structure after aggressive exposures using probiotics and preparations which contribute to adaptation of symbiont bacteria colonies at the intestinal mucous membrane — the products of natural metabolism of microorganisms.

Keywords: children, intestinal dysbiosis, correction of microflora disorders.

Важнейшую роль в жизнедеятельности организма человека играет микробиоценоз кишечника — микрoэкологическая система организма, которая сложилась в процессе филогенетического развития в пищеварительном канале человека. На значение микробной флоры для здорового человека впервые обратил внимание в 1907 году И. И. Мечников. Процесс взаимодействия микроорганизмов, обитающих в кишечнике, и собственно слизистой оболочки достаточно сложен и его изучению посвящено немало монографий и научных работ.

Всю микрофлору кишечника можно разделить на три группы: основная флора, среди которой наибольший интерес представляют бифидобактерии (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium brevis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium adolescentis* и др.) и лактобациллы (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus lactis* и др.), сопутствующая флора, представленная в основном кишечными палочками с типичными биологическими свойствами и энтерококками (*Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*), и остаточная флора, которая представлена условно-патогенными бактериями семейства энтеробактерий: клебсиеллами, цитробактерами, протеями и др., стафилококками (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*) и дрожжеподобными грибами.

Одна из основных функций нормальной микрофлоры — защитная, так как бактерии-симбионты человека обладают выраженной антагонистической активностью по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам. Так, например, бифидобактерии образуют в процессе своей жизнедеятельности молочную, уксусную, муравьиную и янтарную кислоты, что снижает pH среды кишечника и препятствует колонизации его посторонними микроорганизмами, попавшими сюда извне. Лактобациллы в процессе брожения молочной кислоты образуют антибиотические вещества — лактолин, лактоцидин, ацидофилин. Полноценная кишечная палочка способна к синтезу колицинов и микроцинов — специфических белков, обладающих антибактериальной активностью. Таким образом, представители основной и сопутствующей микрофлоры кишечника тормозят рост и размножение гнилостных

и патогенных микроорганизмов — кишечных палочек с атипичными биологическими свойствами, клебсиелл, протеев, некоторых видов сальмонелл и шигелл, золотистого стафилококка.

Присутствие микробных ассоциаций в кишечнике определяет состояние синтетической функции печеночных клеток путем участия в печеночно-кишечной циркуляции важнейших компонентов желчи — солей желчных кислот, холестерина и желчных пигментов.

Участие нормальной микрофлоры кишечника в обменных процессах организма человека определяется, с одной стороны, утилизацией кишечными микроорганизмами непереваренных пищевых соединений и инактивацией биологически активных веществ, выделяющихся с пищеварительными соками, а с другой стороны, синтезом представителями нормофлоры кишечника витаминов группы В, витамина К, никотиновой и фолиевой кислот, различных биологически активных соединений: эстрогенов, промазина, морфина, колхицина, диэтилбестрена, дигоксина и др.

Еще одной из важнейших функций микрофлоры организма человека является участие в формировании иммунобиологической реактивности макроорганизма. Показано, что в результате антигенной стимуляции аутофлорой иммунной системы в организме человека создается и поддерживается общий пул иммуноглобулинов.

Известно, что энтероциты кишечника, основная функция которых всасывать питательные вещества из просвета кишки, не всегда получают полноценное питание от самого организма, через базальную мембрану, к которой они фиксированы. Это объясняется тем, что процессы инфузии в клетках эпителия кишечника протекают как бы только в одну сторону — от верхушки энтероцитов к базальной мембране, а не наоборот. Вот и приходится энтероцитам «добывать пропитание» для себя также из просвета кишки. Эта питательная субстанция для клеток эпителия, называемая бутиратом, состоит из различных продуктов жизнедеятельности симбионтной флоры, обитающей в просвете кишки, которая представляет собой смесь короткоцепочечных жирных и летучих кислот, моносахаров и липидов.

При подавлении симбионтной флоры условно-патогенными и патогенными бактериями, выработка бутирата снижается или прекращается вовсе, энтероциты в состоянии дефицита питания атрофируются и процессы пищеварения нарушают-

ся. Известны работы, описывающие механическое повреждение условно-патогенной кишечной палочкой в таких условиях кишечных ворсинок. Эшерихии буквально «обгрызают» энтероциты, ослабленные из-за дефицита питания.

Таким образом, нормальная микрофлора с ее специфическими функциями — защитной, обменной и иммуноиндуцирующей, питательной — определяет микробную экологию пищеварительного тракта и участвует в поддержании гомеостаза макроорганизма. Нарушение любой из функций приводит к нарушению различных видов метаболизма, возникновению дефицита микронутриентов: витаминов, микроэлементов, минеральных веществ в организме человека, снижению его иммунного статуса.

Нарушения состава и количественного соотношения в микробиоценозе кишечника возникают от разнообразных причин: характера питания, возраста, проведения антибактериальной, гормональной или лучевой терапии, наличия хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, измененной иммунологической реактивности организма и состояния окружающей среды и наступают задолго до клинических проявлений — они служат предвестником отклонений в клинико-физиологическом статусе организма. Эти изменения нормальной микрофлоры получили название дисбактериоза или дисбиоза, который со временем проявляет себя клиническими местными симптомами, а затем и общими нарушениями, которые отягощают течение различных заболеваний человека и затрудняют его лечение. Преобладание роста каких-либо представителей микробной флоры кишечника, происходящее в силу перечисленных выше обстоятельств, получило название синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) и является одним из вариантов проявления дисбактериоза. Следовательно, вместе с лечением человека от той или иной болезни надо оздоровить и его кишечник.

Для характеристики дисбактериоза кишечника в разные годы были предложены различные классификации, учитывающие вид микробной флоры, тип нарушений, тяжесть течения и клинические формы и т. д., но ни одна из известных на сегодня классификаций не может полностью удовлетворить врача при решении практических задач нормализации и коррекции микробиоценоза кишечника и рационально построить лечение и профилактику дисбактериоза у пациентов. Мы использовали классификацию, С. Д. Митрохина (1998), которая позволяет охарактеризовать степени тяжести дисбактериоза толстой кишки с позиций оптимизации современных подходов к лечению и профилактике дисбактериозов.

Микробиологическая классификация степеней тяжести дисбиоза кишечника (С. Д. Митрохин, 1998)

I степень тяжести — увеличено или уменьшено общее количество кишечных палочек. Кишечные палочки с атипичными биологическими свойствами отсутствуют. Количество бифидобактерий и лактобацилл не изменено. Изменения в общих показателях микробного метаболического паспорта фекалий характерны лишь в отношении пула летучих жирных кислот, содержания фенилпропионовой кислоты, скатола и метиламина. Общее содержание летучих жирных кислот у больных с I степенью тяжести дисбактериоза может быть меньшим или большим аналогичного у здоровых лиц. Будет снижено содержание скатола. Напротив, содержание фенилуксусной кислоты и метиламина будет повышено. Будут отмечаться изменения удельного веса шавелевоуксусной кислоты в профиле других карбоновых кислот (ДКК). Дисбактериоз латентный, компенсированный, кишечные дисфункции не регистрируются.

II степень тяжести — незначительно снижено количество бифидобактерий и лактобацилл. Наблюдаются количественные и качественные (появление форм с атипичными биологиче-

скими свойствами) изменения кишечных палочек. Высеваются в умеренном количестве условно-патогенные кишечные микроорганизмы. Отмечаются изменения как в общих, так и в специфических показателях микробного метаболического паспорта фекалий. Что выражается в снижении величины экскреции с фекалиями фенольных соединений: п-крезола и индола. В десятки раз уменьшается количество скатола в испражнениях. Обратная картина наблюдается в отношении фенилпропионовой кислоты, количество которой на порядок превышает таковое у здоровых лиц. Профиль фенольных соединений (ФС) также меняется: удельный вес индола возрастает более чем в 2 раза, несколько снижался удельный вес п-крезола и более чем в десять раз снижен удельный вес скатола. В целом экскреция с фекалиями карбоновых и ароматических аминокислот, фенольных и индольных соединений (за исключением фенилаланина) при II степени тяжести дисбиоза снижена. Снижается экскреция с фекалиями гистамина и серотонина. Изменен аминный профиль: удельный вес гистамина и серотонина ниже, удельный вес представителя простых аминов — метиламина выше. Дисбактериоз локальный (местный), субкомпенсированный, кишечные дисфункции, как правило, не наблюдаются.

III степень тяжести — существенное снижение количества бифидобактерий (10^5 – 10^6) в сочетании со снижением количества лактобацилл и резким изменением типичных свойств кишечных палочек (значительное преобладание гемолитических, лактозонегативных форм). Значительное увеличение количества условно-патогенных бактерий с патогенными свойствами (гемолитических форм) и патогенных дрожжеподобных грибов (родов *Candida*, *Geotrichum* и др.). Характерны еще более выраженные изменения как в общих, так и в специфических показателях микробного метаболического паспорта фекалий. Снижена величина экскреции с фекалиями фенольных соединений: п-крезола и индола. В фекалиях практически отсутствует скатол. Напротив, содержание фенилпропионовой кислоты в каловых массах резко увеличивается. Профиль ФС меняется таким образом, что существенно увеличивается удельный вес индола и значительно снижается удельный вес п-крезола. Существенно изменяется величина экскреции аминов: содержание в фекалиях гистамина и серотонина может быть выше или ниже по сравнению с нормой (зависит от нозологической формы основного заболевания). Содержание карбоновых кислот в фекалиях больных с III степенью дисбиоза меняется следующим образом: резко уменьшается пул летучих жирных кислот, практически не обнаруживается шавелевоуксусная кислота и значительно возрастает экскреция с каловыми массами альфа-кетоглутаровой кислоты. Изменен профиль летучих жирных кислот. При нарушениях стула по типу диареи удельный вес уксусной кислоты ниже, удельный вес пропионовой и масляной кислот, наоборот, повышен, при констипации наблюдается противоположная картина. Отмечается снижение или увеличение удельного веса молочной и аналогичные изменения удельного веса альфа-кетоглутаровой кислот в профиле ДКК. Дисбактериоз локальный (местный), декомпенсированный, кишечные дисфункции, как правило, наблюдаются.

IV степень тяжести — резкое снижение или отсутствие бифидобактерий, значительное уменьшение количества лактобацилл, резкое уменьшение количества или отсутствие кишечных палочек с типичными свойствами, значительное возрастание количества как облигатных, так и факультативных видов (в норме не встречающихся) кишечных бактерий и дрожжеподобных грибов с патогенными свойствами. Выявляются патогенные кишечные бактерии (сальмонеллы, шигеллы, йерсинии). Качественные изменения в микробном метаболическом паспорте остаются такими же, как и при третьей степени, но их количественные харак-

теристики еще более изменены, характерна глубокая разбалансировка биохимических регуляторных механизмов микробной экосистемы, сочетающаяся с аналогичной разбалансировкой микробной инфраструктуры кишечника. Дисбактериоз распространенный (с бактериемией), декомпенсированный (с угрозой генерализации инфекции, сепсиса или септикопиемии), наблюдаются выраженные кишечные дисфункции.

Лечением дисбиоза врачи всех уголков мира занимаются давно. В результате многолетнего кропотливого поиска наиболее действенных мер и способов к настоящему времени образовалось большое количество лекарственных препаратов и биологических активных добавок, которые в той или иной степени влияют на состояние микрофлоры и используются для восстановления нарушенного равновесия кишечной экосистемы.

Большое разнообразие на российском рынке лекарственных средств, необходимость рационального выбора лечебных воздействий и их сочетаний убедительно свидетельствуют о необходимости некоторой систематизации и схематизации лечения дисбактериоза кишечника, не исключая при этом опыта и творческого характера в работе лечащего врача и индивидуального подхода к коррекции и профилактике дисбактериоза кишечника.

В настоящее время разработаны следующие основные принципы комбинированной коррекции микроэкологического дисбаланса кишечника:

- коррекция моторно-секреторной функции желудочно-кишечного тракта, включающая ферментотерапию, поливитаминотерапию, назначение спазмолитиков, антидиарейных, желчегонных и стимулирующих регенеративные процессы препаратов;
- энтеросорбция и энтеропротекция, заключающаяся в назначении энтеросорбентов, выводящих из организма как патогенные микроорганизмы, так и продукты их жизнедеятельности;
- селективная деконтаминация патогенной и условно-патогенной микрофлоры кишечника, проводимая на основе назначения бактериофагов, кишечных антисептиков, фитонцидов и антибактериальных препаратов;
- коррекция нормальной микрофлоры кишечника с помощью различных пробиотиков;
- функциональное питание, заключающееся в употреблении кисломолочных и других вариантов продуктов с включением в них в качестве активного действующего начала бифидобактерий (фруктовые и овощные соки, жевательные резинки, мороженое, кондитерские изделия, салаты, сыры, сметана, кефир, масло, крем, творог, десерты и др.). В настоящее время бифидобактерии включены в состав более 70 различных продуктов питания.

Чрезвычайно важными элементами лечения и профилактики дисбактериоза кишечника также являются следующие моменты:

- санитарно-просветительная работа с пациентами и их родственниками о роли микрофлоры и необходимости ее коррекции;
- длительное сотрудничество врача и пациента;
- соблюдение диетического режима и функционального питания;
- применение медикаментозных и немедикаментозных методов лечения и профилактики дисбактериоза кишечника.

При построении тактики рационального, индивидуального лечения и профилактики дисбактериоза кишечника, особенно у детей различного возраста, у которых процессы формирования собственной экосистемы продолжаются до 10–12 летнего возраста, врачу необходимо решить следующие задачи:

- нормализация работы кишечника (первый принцип комбинированной терапии);

- создание условий, способствующих более благоприятному развитию собственной флоры (аутофлоры) организма (второй принцип комбинированной терапии);
- санация кишечника от патогенной и условно-патогенной флоры (третий принцип комбинированной терапии);
- длительное интермиттирующее лечение (пульс-терапия) при III–IV степени тяжести дисбактериоза не менее 6 месяцев (четвертый принцип комбинированной терапии);
- сохранение и поддержание микробной экологии кишечника (пятый принцип комбинированной терапии).

Для нормализации работы кишечника используются и индивидуально подбираются средства с учетом нарушений функций толстой кишки и особенностей действия препаратов с наиболее вероятным воздействием на причину имеющегося нарушения работы кишечника (констипация, диарея) и адсорбирующих свойств, а также ферментативной недостаточности. В последнее время уделяется много внимания проблемам дисбиоза, избыточному бактериальному росту, обусловленному самыми разными факторами, — нарушение макро- и микроэкологии кишечника на фоне антибиотикотерапии, химиотерапии, пищевых отравлений и пр. В этих работах довольно подробно останавливаются и на этиопатогенетических механизмах развития дисбиоза и его последствий и на методах лечения с использованием кишечных антисептиков, антибиотиков и различных моно- или мультиштаммовых пробиотиков. К пробиотикам относятся биологические активные средства, содержащие колонии живых или лиофилизированных микроорганизмов, основная функция которых заместительная, то есть при их приеме необходимо заместить патогенную и условно-патогенную флору штаммами специально выведенных культур бифидо-, лакто- и других бактерий, сходных по своим свойствам со штаммами, обитающими в кишечнике человека. Особенно актуально звучит тема заместительной терапии именно для детей различного возраста. Как уже было сказано, кишечная микрофлора начинает формироваться с первого дня жизни ребенка и заканчивается, по данным разных авторов, к 10–12 годам. Сформированные к этому возрасту соотношения различных групп бактерий индивидуальны для каждого человека и сохраняются в его кишечнике на протяжении практически всей жизни с небольшими колебаниями, зависящими от внешних и внутренних (возрастных) факторов. И если у взрослого человека происходит, по каким-либо причинам, нарушение экосистемы, то в этом случае можно с меньшей оглядкой назначать больным людям антибиотики широкого спектра действия, с последующим курсом пробиотиков. Смысл такого лечения заключается в уничтожении с поверхности кишечника болезнетворных микроорганизмов. Конечно же, в этот период значительно страдает и симбионтная микрофлора. Однако под прикрытием пробиотиков, которые, как правило, назначаются после окончания антибиотикотерапии (а современные виды пробиотиков, имеющих устойчивые к некоторым антибиотикам штаммы, — и во время проведения антибиотикотерапии) в кишке раньше или позже, в зависимости от индивидуальных особенностей организма, поверхность слизистой оболочки кишки вновь заселят те первые «родные» штаммы симбионтов, которые заселились в организме человека при формировании биоценоза в первое десятилетие жизни макроорганизма. Отдельные их представители в любом случае выживут, даже под воздействием антибиотикотерапии, и дадут впоследствии рост новым колониям, которые под «прикрытием» пробиотических штаммов разовьются, и колонизируют всю поверхность слизистой оболочки. А штаммы пробиотиков, являющиеся проходной флорой, покинут организм. Транзиторность нахождения пробиотических микроорганизмов в кишечнике подтверждена

Таблица

Микробный метаболитный паспорт фекалий при зубиозе кишечника

Показатели, характеризующие биохимические взаимосвязи в микробиоценозе всей популяции в целом	Значения нормы, М ± m	Показатели, характеризующие внутри- и межгрупповые биохимические взаимосвязи в микробиоценозе	Значения нормы, М ± m
Карбоновые кислоты: Пул ЛЖК (мг/л)	9140,6 ± 307	Профиль ЛЖК: Уксусная, %	63,6 ± 2,4
Щавелевоуксусная (мг/л)	9,9 ± 0,8	Пропионовая, %	23,7 ± 1,6
Молочная (мг/л)	378,9 ± 6,9	Масляная, %	12,8 ± 1,1
α-кетоглутаровая (мг/г)	125,0 ± 9,4	Профиль ДДК: Молочная, %	73,7 ± 2,9
Ароматические соединения: п-крезол (мг/л)	1,0 ± 0,05	α-кетоглутаровая, %	24,4 ± 1,7
Индол (мг/л)	1,2 ± 0,02	Щавелевоуксусная, %	1,9 ± 0,3
Скатол (мг/л)	1,3 ± 0,02	Профиль ФС: п-крезол, %	28,4 ± 1,9
Фенилпропионовая кислота (мг/г)	1,0 ± 0,01	Индол, %	34,1 ± 2,2
Амины: Метиламин (мг/л)	0,1 ± 0,01	Скатол, %	37,2 ± 2,3
Гистамин (мг/л)	0,2 ± 0,02	АмП: Метиламин, %	6,8 ± 1,3
Серотонин (мг/мл)	1,5 ± 0,2	Гистамин, %	8,5 ± 1,3
		Серотонин, %	84,7 ± 3,2

Примечание.

- Профиль ЛЖК (доля отдельных летучих жирных кислот ряда C2-C6 в общем пуле) характеризует биохимическую активность анаэробов, являющихся представителями защитной флоры толстокишечного микробиоценоза и некоторых других анаэробов, например бактериоидов, в отношении углеводов;
 - профиль ДДК (соотношение содержания в фекалиях здорового человека α-кетоглутаровой, щавелевоуксусной и молочной кислот). Профиль ДДК характеризует биохимическую активность как аэробных, так и анаэробных кишечных бактерий в отношении углеводов;
 - профиль ФС (соотношение содержания в фекалиях здорового человека скатола, п-крезола и индола). Профиль ФС характеризует биохимическую активность представителей толстокишечного микробиоценоза в отношении ароматических аминокислот;
 - профиль АмП (соотношение простых аминов (метиламина) и сложных (гистамина и серотонина)). АмП характеризует декарбоксилазную активность представителей толстокишечного микробиоценоза в отношении аминокислот.
- ЛЖК — летучие жирные кислоты; ДДК — другие карбоновые кислоты; ФС — фенольные соединения; АмП — аминный профиль.

исследованиями, которые оценивали длительность их выявления в стуле. По результатам этих работ, уже через 1–4 недели после окончания приема пробиотического средства данные штаммы не определялись в стуле (Ciorba, 2010). Другое дело обстоит с детьми, у которых собственная экосистема кишечника еще не сформировалась окончательно, хотя, конечно, основное соотношение микрофлоры уже определяется к концу первого года жизни. Назначение детям антибиотиков для санации кишечника может пагубно сказаться на дальнейшем формировании нормальной микрофлоры, и в этом случае пробиотики, пусть даже и содержащие нормальные бифидо- и лактобактерии и симбионтные энтерококки, могут создать конкуренцию «родным» штаммам кишечника. Назначение антибактериальной терапии чревато, особенно у детей, возможным быстрым развитием псевдомембранозного колита с преобладанием развития *Clostridium difficile*. В таком случае, по возможности, детям лучше назначать не антибиотики, а кишечные антисептики, например, нитрофуранового ряда, которые «мягче» действуют на микрофлору, подавляя рост преимущественно аэробных условно-патогенных и патогенных штаммов микроорганизмов. Но для скорейшего восстановления микроэкологии не всегда бывает достаточно этих антисептиков, пусть даже и неагрессивных и мягко действующих. В настоящее время для детского возраста разработаны специальные наборы штаммов, вошедшие в прописи различных препаратов, которые направлены на скорейшее восстановление естественной микрофлоры ребенка. Однако и они не являются идеальным средством для стимуляции роста собственных, еще не окрепших колоний симбионтных микроорганизмов. В этом случае как раз для стимуляции роста симбионтной флоры бифидо- и лактобактерий и энтерококков и в первую очередь для стимуляции роста первичных, «естественно» заселенных штаммов рекомендуется использовать средства, являющиеся экстрактом жизнедеятельности симбионтной флоры. Т. е. по сути дела прообразом того бутирата, который является питательной средой для энтероцитов. К таким препаратам относится Хилак форте, являющийся

метаболическим пробиотиком. Препарат представляет собой прозрачную светло-желтую или желто-коричневую жидкость с характерным кисловатым запахом. В состав препарата входят беззародышевые водные субстраты биосинтетических продуктов бактериального метаболизма четырех видов микроорганизмов, присутствующих в нормальной микрофлоре кишечника: *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Lactobacillus acidophilus* и *Lactobacillus helveticus*. Благодаря наличию в препарате естественных продуктов жизнедеятельности бактерий, аналогичных тем, которые имеются в просвете кишки при нормальной микрофлоре, он способствует поддержанию физиологических функций слизистой оболочки кишечника и его микробной экологии. Создает благоприятные условия, обеспечивающие питание ослабленных или поврежденных энтероцитов, восстанавливая тем самым цитомукопротективную способность слизистой оболочки. Ускоряет развитие нормальной кишечной микрофлоры, создавая оптимальную экологическую среду с определенным соотношением кислот. Препарат назначается детям в виде приема 20–40 капель 3 раза в день до или во время еды. Для младенцев дозировка составляет 15–30 капель 3 раза в день. Рекомендуется интермиттирующий ритм по 10–15 дней с перерывами 1–2 месяца.

Возможно, что при приеме препарата не только и не столько восстанавливается кислотность среды в тонкой кишке (так как доза приема препарата очень небольшая), но запускаются некоторые триггерные механизмы, регулирующие процесс цитомукопротекции и влияющие на микроэкологическую систему в кишечнике. Это одно из предположений, научные исследования над которым продолжаются до последнего времени. Однако налицо клиническая эффективность при приеме Хилака форте в случае развития дисбиоза у взрослых и детей различного возраста. На фоне приема этого препарата происходит скорейшее восстановление микроэкологического баланса в кишечнике и исчезают клинические проявления, сопровождающие дисбактериоз, — боли в животе, метеоризм и констипация, о чем свидетельствуют проведенные клинические исследования в разных странах.

Известно, что важную роль в положительном действии пробиотических микроорганизмов выполняют не сами бактериальные клетки, а их метаболиты (Н. И. Урсова, 2013). В этом отношении Хилак форте может быть более предпочтителен, чем лиофилизированные формы различных пробиотических препаратов, которым требуется 8–10 часов для активации и начала выработки продуктов метаболизма (С. К. Аджигайтканова, 2007). Этот вопрос приобретает особенную важность в случае диареи, которая часто сопровождается нарушениями микрофлоры. Дело в том, что время нормального транзита содержимого по кишечнику как у взрослых, так и у детей позволяет лиофилизированным пробиотикам пройти активацию. Однако общекишечный транзит при диарее может быть значительно ускорен. Так, по результатам исследования у детей 3–18 месяцев с диареей время общекишечного транзита (Total gut transit time) составляло всего лишь 5 часов (Roy, 1991).

Важным вопросом является коррекция нарушений микрофлоры при приеме антибактериальной терапии. Препараты на основе метаболитов полезных бактерий, таких как Хилак форте, не содержат живых микроорганизмов. Поэтому их применение совместно с антибиотиками может быть более предпочтительным, т. к. последние никоим образом напрямую не уменьшают их эффективность.

В любом случае, для того чтобы не нарушить хрупкую микробиологическую структуру кишечника или восстанавливать ее после каких-либо агрессивных воздействий, необходимо использовать весь арсенал средств, доступных в настоящее время в медицине в целом и в детской гастроэнтерологии в частности, сочетающий использование наряду с пробиотиками средств, способствующих скорейшей адаптации колоний симбионтных бактерий на слизистой оболочке кишечника, — продуктов естественного метаболизма микроорганизмов, к которым относится и Хилак форте.

В таблице приводятся биохимические критерии состояния микробной экологии кишечника, полученные при обследовании практически здоровых людей — доноров крови [37]. ■

Литература

1. Куваева И. Б., Ладода К. С. Микробиологические и иммунные нарушения у детей: диетическая коррекция. М., 1991.
2. Запруднов А. М., Мазанкова Л. Н. Микробная флора кишечника и пробиотики. М., 1999.
3. Коришунов В. М., Володин Н. Н., Ефимов Б. А. и др. Микробиология желудочно-кишечного тракта. Коррекция микрофлоры при дисбактериозах кишечника. М., 1999.
4. Аджигайтканова С. К. Подходы к медикаментозному лечению дисбактериоза кишечника // Болезни органов пищеварения. Приложение РМЖ. 2007. № 2. С. 73–76.
5. Урсова Н. И., Римарчук Г. В., Щеплягина Л. А., Савицкая К. И. Современные методы коррекции дисбиоза кишечника у детей (учебное пособие). М., 2000.
6. Урсова Н. И. Актуальные и нерешенные проблемы пробиотикотерапии // Лечащий Врач 2013. № 8. С. 60–65.
7. Петровская В. Г., Марко О. П. Микрофлора человека в норме и патологии. М., 1976.
8. Тимофеева Г. А., Цинзерлинг А. В. Острые кишечные инфекции у детей. Л., 1984.
9. Покровский В. И., Гордиенко С. П., Литвинов В. И. (ред.) Иммунология инфекционного процесса. М., 1994.
10. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. М., 1998.
11. Шадрин С. А. Дисбактериоз кишечника у детей. Краснодар, 1999.
12. Мухина Ю. Г. Особенности микробиологии пищеварительного тракта у детей. К проблеме дисбактериоза // Детская больница. 2000. № 2.
13. Rosebury T. Microorganisms indigenous to man. N.Y., 1962.
14. Collins M. D. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut // Am. J. Clin. Nutr. 1999; 69 (Suppl.): S1052–1057.
15. Vanderhoof J. A., Whitney D. B., Antonson D. L. et al. Lactobacillus GG in prevention of antibiotic-associated diarrhea in children // J. Pediatr. 1999; 135: 564–568.
16. Митрохин С. Д., Щербатов П. Л., Бредихина Н. А., Елизаветина Г. А., Иваников И. О., Мишушкин О. Н. Лечение и профилактика дисбактериоза (дисбиоза) кишечника на современном этапе. Практические рекомендации. М., 1999, 48 с.
17. Урсова Н. И. Дисбактериозы кишечника в детском возрасте: инновации в диагностике, коррекции, профилактике. М., 2013. 328 с.
18. Парфенов А. И. Энтерология. М.: МИА, 2009. 880 с.
19. Rambaud J.-C. et al. Gut Microflora. Paris: John Libbey eurotext, 2006. P. 247.
20. Amandine Everarda, Clara Belzerb, Lucie Geurtsa et al. Cross-talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1219451110 PNAS Early Edition.
21. Emmanuelle Le Chatelier, Trine Nielsen, Junjie Qin et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers // 038/nature12506.
22. Shuiming Xiao, Na Fei, Xiaoyan Pang et al. A gut microbiota-targeted dietary intervention for amelioration of chronic inflammation underlying metabolic syndrome // FEMS Microbiol & Ecol. 2013, 1–11.
23. Лечение и профилактика дисбактериоза (дисбиоза) кишечника на современном этапе. Практические рекомендации.
24. Prakash S., Tomaro-Duchesneau C., Saha S., Cantor A. The gut microbiota and human health with an emphasis on the use of microencapsulated bacterial cells // J. Biomed. Biotechnol. 2011: 981214. Epub@2011 Jul 2: 981214.
25. Reid G., Gaudier E., Guarner F. et al. Responders and non-responders to probiotic interventions: how can we improve the odds? // Gut Microbes. 2010; 1: 200–204.
26. Rosenberg E., Zilber-Rosenberg I. Symbiosis and development: the hologenome Concept // Birth Defects Res. C. Embryo Today. 2011; 93: 56–66.
27. Roy S. K. et al. Persistent diarrhea: total gut transit time and its relationship with nutrient absorption and clinical response // J. Pediatr Gastroenterol Nutr. 1991, Nov; 13 (4): 409–414.
28. Tlaskalova-Hogenova H., Stepankova R., Kozakova H. et al. The role of gut microbiota (commensal bacteria) and the mucosal barrier in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases and cancer: contribution of germ-free and gnotobiotic animal models of human diseases // Cell Mol. Immunol. 2011; 8: 110–120.
29. Xue H., Sawyer M. B., Wischmeyer P. E., Baracos V. E. Nutrition modulation of gastrointestinal toxicity related to cancer chemotherapy: from preclinical findings to clinical strategy // JPEN J. Parenter. Enteral Nutr. 2011; 35: 74–90.
30. Whelan K., Schneider S. M. Mechanisms, prevention, and management of diarrhea in enteral nutrition // Curr. Opin. Gastroenterol. 2011; 27: 152–159.
31. Delzenne N., Cherbut C., Neyrinck A. Prebiotics: actual and potential effects in inflammatory and malignant colonic diseases // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab Care. 2003; 6: 581–586.
32. Cabre E., Gassull M. A. Nutritional and metabolic issues in inflammatory bowel disease // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab Care. 2003; 6: 569–576.
33. Meier R., Burri E., Steuerwald M. The role of nutrition in diarrhoea syndromes // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab Care. 2003; 6: 563–567.
34. Matthew Ciorba. A Gastroenterologist's Guide to Probiotics // Clin Gastroenterol Hepatol. 2012; 10 (9): 960–968.
35. Reid G., Sanders M. E., Gaskins H. R. et al. New scientific paradigms for probiotics and prebiotics // J. Clin. Gastroenterol. 2003; 37: 105–118.
36. Holmes S. Are probiotics and other functional foods the medicines of the future? // Prof. Nurse. 2003; 18: 627–630.
37. Митрохин С. Д., Ардтская М. Д., Никушкин Е. В. и др. Комплексная диагностика, лечение и профилактика дисбактериоза (дисбиоза) кишечника в клинике внутренних болезней. Методические рекомендации/Под ред. О. Н. Мишушкина. М.: Медицинский центр УД Президента РФ, 1997. 45 с.

Статья опубликована при поддержке компании ООО «Тева». За дополнительной информацией обращаться: ООО «Тева» Россия, 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35 Тел.: +7.495.6442234, факс: +7.495.6442235 www.teva.ru HLKF-RU-00016-Doc-07092016

На правах рекламы

С Хилаком форте кишечнику комфортно!



500

восстанавливает весь спектр собственных бактерий¹



устойчив к антибиотикам¹



устраняет дисбактериоз и его симптомы²



легко давать ребенку, добавляя в воду или сок²



производится в Германии



¹ Щербakov П. Л. РМЖ. Детская гастроэнтерология и нутрициология. – 2003, Том 11. – №3. 2003 г. С. 103–112.

² Инструкция по медицинскому применению препарата Хилак форте.

За дополнительной информацией обращаться:

Общество с ограниченной ответственностью «Тева»

Россия, 115054, город Москва, улица Валуевская, дом 35.

Тел.: +7.495.6442234, факс: +7.495.6442235, www.teva.ru

Хилак форте

Регулятор равновесия кишечной микрофлоры

Является лекарством. Имеются противопоказания.

³ По объему продаж в денежном измерении в РФ, данные IMS Health за 2013 г. Метаболические пробиотики – пробиотики на основе компонентов микробной клетки и/или метаболитов.

ОРВИ и грипп у детей

Основные трудности диагностики и возможности рациональной терапии

В. К. Таточенко, доктор медицинских наук, профессор

НЦЗД РАМН, Москва

Резюме. Острые респираторно-вирусные инфекции вызывают самоограничивающиеся заболевания, которые дети переносят легко. В диагностике важно исключить грипп и бактериальные осложнения. Важно соблюдать умеренность при лечении, избегая полипрагмазии. Единственно допустимые жаропонижающие — ибупрофен и парацетамол.

Ключевые слова: острая респираторно-вирусная инфекция, длительность симптомов, жаропонижающие, симптоматическое лечение.

Abstract. Acute respiratory-viral infections bring about self-restricting diseases which are easily tolerated by children. In the diagnostics, it is important to exclude flu and bacterial complications. It is important to observe moderation in the treatment, avoiding polypragmasia. The only admissible antipyretics are ibuprofen and paracetamol.

Keywords: acute respiratory-viral infection, symptom duration, antipyretics, symptomatic treatment.

Острые респираторно-вирусные инфекции (ОРВИ) вызывают самоограничивающиеся заболевания, чаще всего проявляющиеся катаром верхних дыхательных путей, лихорадкой, насморком, чиханием, кашлем, часто конъюнктивитом, болью в горле, нарушением общего состояния разной выраженности. Если клиническая картина ограничивается этой симптоматикой, педиатры обычно пользуются диагнозом «ОРВИ», хотя целесообразнее использовать код МКБ-10 — «J00. Острый назофарингит (насморк)». Этот диагноз ставится при исключении гриппа и поражений другой локализации, вызванных респираторными вирусами (острого среднего отита, острого тонзиллита при преимущественном вовлечении небных миндалин), бактериального синусита или поражения нижних дыхательных путей — крупы, бронхита, пневмонии.

Несмотря на сходство симптомов ОРВИ и гриппа, следует стремиться диагностировать последний, в т. ч. экспресс-методами, поскольку это дает возможность специфической терапии, не эффективной при ОРВИ.

ОРВИ — самая частая инфекция человека, дети в возрасте 0–5 лет переносят, в среднем, 6–8 эпизодов ОРВИ в год, в детских дошкольных учреждениях (ДДУ) особенно высока заболеваемость на первом-втором году посещения (до школы она на 10–15% выше, чем у «домашних» детей, но в школе последние болеют чаще) [1]. Заболеваемость максимальна с сентября по апрель, она намного превышает регистрируемую (87–91 тысяча на 100 000). Среди часто болеющих детей многие имеют аллергическую предрасположенность и/или бронхиальную гиперреактивность, обуславливающие более яркую манифестацию даже легкой респираторной инфекции.

ОРВИ вызывают чаще всего риновирусы (более 100 серотипов), респираторно-синцициальный (РС) вирус, вирусы парагриппа, аденовирусы, бокавирус, метапневмовирус, коронавирусы. Сходные проявления могут вызывать некоторые энтеровирусы.

Рино-, адено- и энтеровирусы вызывают стойкий иммунитет, не исключая заражение другими серотипами; РС-, корона- и парагриппозные вирусы стойкого иммунитета не оставляют. Гриппозные вирусы А и В часто мутируют, что обуславливает ежегодную заболеваемость 5–10% населения, чаще детей.

Распространение вирусов происходит воздушно-капельным путем, но чаще путем самоинокуляции на слизистую оболочку носа или конъюнктиву с загрязненных рук (рукопожатия или контакт с зараженными вирусом поверхностями).

Инкубационный период большинства ОРВИ и гриппа — 24–72 часа, выделение вирусов больным максимально на третьи сутки после заражения, снижаясь резко к 5-му дню; неинтенсивное выделение вируса может сохраняться до 2 недель.

Клиническая картина

У грудных детей обычны лихорадка, выделения из носа, беспокойство, затруднения при кормлении и засыпании. У старших детей обычны субфебрилитет, фебрильная температура, если возникает, в 82% снижается на 2–3 день болезни; при гриппе, энтеро- и аденовирусной инфекции фебрилитет может держаться до 5–7 дней [2]. Обычны насморк, затруднение носового дыхания (пик на 3-й день, длительность до 6–7 дней), у 1/3–1/2 больных — чихание и/или кашель (пик в 1-й день, длительность — 6–8 дней), реже головная боль (20% в 1-й и 15% — до 4-го дня) [3, 4]. У ряда детей симптомы, особенно кашель, сохраняются до 10-го дня и более. При гриппе, помимо высокой лихорадки, в первые дни — скудный катар, головная боль, боль при взгляде вверх, язык обложен тонким («фарфоровым») налетом.

Сохранение фебрильной температуры более 3 дней (в отсутствие признаков гриппа или аденовирусной инфекции) или повторный ее подъем должны настораживать в отношении бактериальной инфекции:

- сохранение заложенности носа, появление болей в области лица на 10–14 день болезни может указывать на развитие бактериального синусита;
- дисфункция слуховой трубы с изменением давления в полости среднего уха (болезненные щелчки у маленьких, «зало-

женности» уха у старших детей) может предрасполагать к развитию острого среднего отита; в таких случаях показана отоскопия;

- одышка, появление локальных хрипов, а также нарастание интоксикации (отказ от еды и питья, раздражительность, рвота) может указывать на развитие пневмонии.

Диагностическое обследование

Обследование больного назофарингитом имеет целью исключение бактериальных очагов, не определяемых клиническими методами. У 5–10% госпитализируемых детей грудного и раннего возраста с симптомами ОРВИ анализ мочи выявляет лейкоцитурию; поэтому анализ мочи (в т. ч. тест-полосками в амбулаторных условиях) обязателен.

Анализ крови оправдан при более выраженных общих симптомах. Лейкопения, характерная для гриппа и энтеровирусных инфекций, обычно отсутствует при других ОРВИ, при которых в 1/3 случаев лейкоцитоз достигает уровня $10\text{--}15 \times 10^9/\text{л}$, а у детей первых 2–3 месяцев жизни — $20 \times 10^9/\text{л}$ и более. Такие цифры сами по себе не могут обосновывать назначения антибиотиков, но могут быть поводом для поиска бактериального очага, в первую очередь «немой» пневмонии (рентгенография грудной клетки).

Рентгенография околоносовых пазух больным ОРВИ в остром периоде (первые 10–12 дней) не показана — она часто выявляет обусловленное вирусом воспаление синусов, которые самопроизвольно исчезают за 2 недели [2, 5].

Вирусологическое обследование не имеет смысла, т. к. не влияет на выбор лечения, исключение составляет экспресс-тест на грипп у высоколихорадящих детей и стрепта-тест при развитии ангины.

Лечение

Респираторные инфекции — самый частый повод к применению различных лекарственных средств и процедур, чаще всего ненужных, с недоказанным действием, нередко вызывающих побочные действия. Поэтому очень важно разъяснить родителям доброкачественный характер болезни и сообщить, какова длительность имеющихся симптомов, а также убедить их в достаточности минимальных вмешательств. Госпитализация требуется только при развитии осложнений. Режим полупостельный с быстрым переходом на общий после снижения температуры. Повторный осмотр необходим при сохранении температуры более 3 дней или ухудшении состояния.

Этиотропное лечение

Противовирусная химиотерапия

Противовирусная химиотерапия ОРВИ менее эффективна, чем при гриппе. Она может включать введение интерферона- α не позже первого-второго дня болезни [6].

Интерфероны по результатам неконтролируемых испытаний сокращают лихорадочный период на 1 сутки, так что их применение при большинстве ОРВИ с коротким фебрильным периодом вряд ли оправдано [7]. При гриппе А и В в первые 24–48 часов болезни эффективны ингибиторы нейраминидазы.

На другие вирусы, не выделяющие нейраминидазы, эти препараты не действуют. В крайне тяжелых случаях гриппа оправдано введение в/в иммуноглобулина, который содержит антитела к вирусам гриппа.

Антибиотики

То, что вирусные инфекции часто активируют бактериальную флору, не подтверждается практикой: ОРВИ чаще всего течет гладко и без антибиотиков, поэтому их при неослож-

ненных ОРВИ и гриппе не используют, в т. ч. если они сопровождаются крупом, бронхитом, бронхообструктивным синдромом [1, 8]. Бактериальные осложнения ОРВИ и гриппа — обычно в виде отита и пневмонии — возникают у 1–5% заболевших, обычно в первый-второй дни болезни; позже они возникают чаще вследствие суперинфекции; антибиотики не только не предотвращают эти осложнения, но способствуют их развитию из-за подавления нормальной пневмоотропной флоры, «сдерживающей агрессию» стафилококков и кишечной флоры. ОРВИ являются триггером обострения хронических заболеваний, в т. ч. бронхиальной астмы.

Антибиотики могут быть показаны детям с хронической патологией легких, иммунодефицитом, у которых есть риск обострения хронического бактериального процесса; выбор антибиотика у них обычно predetermined заранее по характеру флоры.

Жаропонижающие

Борьбе с температурой, наиболее ярким симптомом ОРВИ и гриппа, уделяют большое, а часто и чрезмерное внимание как родители, так и педиатры. Это вполне объяснимо внешними проявлениями и дискомфортом, которые вызывает лихорадка у больного, хотя опасные ее эффекты сказываются редко и лишь при температуре ближе к 41°C , когда резко повышаются метаболизм и потребление кислорода, усиливаются потери жидкости, возникает дополнительная нагрузка на сердце и легкие.

При применении жаропонижающих часто упускается из вида защитная роль лихорадки: усиление синтеза интерферона- γ , цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α и др.), белков острой фазы, повышение бактерицидности полинуклеаров и реакции лимфоцитов на митоген, снижение способности к размножению многих микроорганизмов [9]. Те же цитокины, стимулируя продукцию эндогенного пирогена — простагландина E2, усиливают и иммунный ответ Th1-типа (продукция IgG и клеток памяти), так что лихорадочные инфекции играют важную роль в переклещении иммунного ответа новорожденного Th2-типа на более зрелый Th1-тип.

Существует ряд подходов, позволяющих эффективно бороться с лихорадкой, минимизируя отрицательное ее влияние на иммунный ответ. Снижение температуры у здоровых детей ≥ 3 месяцев оправдано при температуре выше $39,0\text{--}39,5^\circ\text{C}$, особенно при нарушении состояния, болях, дискомфорте. У детей первых трех месяцев жизни, у детей с хронической патологией, с фебрильными судорогами в анамнезе вмешательство может быть оправдано и при более низкой ($38\text{--}38,5^\circ\text{C}$) температуре. Не следует снижать температуру до нормальной, снижение на $0,5\text{--}1,0^\circ\text{C}$ обычно достаточно для улучшения состояния ребенка. Не следует стремиться предотвратить очередной подъем температуры, регулярный (курсовой) прием жаропонижающих нежелателен, повторную дозу вводят только после нового ее повышения до указанных выше цифр. При таком подходе значительная часть больных избежит назначения жаропонижающих или обойдется 1–2 дозами.

Не следует, без выяснения причины, давать жаропонижающие более 3 дней, т. к. они могут затруднить диагноз бактериальной инфекции. Жаропонижающее вместе с антибиотиками не вводят, чтобы не маскировать неэффективность последних и не задержать их смену.

Жаропонижающие снижают установочную точку терморегуляции в гипоталамусе за счет подавления продукции цитокинов и простагландина E2. Это сопровождается уменьшением теплообразования и усилением теплоотдачи через кожу, что приводит к снижению температуры тела. Но они не сокращают общую длительность лихорадочного периода, не ускоряют течение инфекции, удлиняя период выделения вирусов.

Поскольку жаропонижающие — средства массового применения, следует использовать только наиболее безопасные из них. Ацетилсалициловая кислота (Аспирин) при ОРВИ и гриппе не используют из-за риска развития синдрома Рея. Метамизол натрия (Анальгин) разрешен лишь в экстренных случаях в/м (0,1 мл/год жизни 50-процентного раствора); этот препарат вызывает агранулоцитоз (1:1700) и, часто, стойкую гипотермию. Недопустимо применение для снижения температуры нимесулида (Найз), вызывающего поражения печени, с чем, к сожалению, все еще приходится встречаться.

У детей допустимо применение только двух препаратов — ибупрофена и парацетамола; с учетом важности точной дозировки весьма желателен применение их детских форм. Мнения о менее сильном действии оральных жаропонижающих по сравнению с метамизолом натрия (Анальгином) были опровергнуты рандомизированным исследованием: в рекомендованных дозах введение внутрь ибупрофена, парацетамола или внутримышечно метамизола натрия вызывает сходный эффект, понижая температуру через 60 мин в среднем на 1,3 °С с уровня 39,5 (39,2–40,2) до 38,2 °С (37,4–38,8) [10].

Ибупрофен

Ибупрофен — единственное нестероидное противовоспалительное средство (НПВС), применяемое как жаропонижающее у детей. Помимо центрального действия он обладает и периферическим анальгезирующим, и противовоспалительным действием в очаге воспаления. Его разовая доза (5–10 мг/кг с интервалом 6–8 ч, суточная доза — 30 мг/кг) сопоставима по эффективности с парацетамолом в дозе 15 мг/кг, но действует быстрее (через 15–30 мин после приема) и более стойко (до 8 ч) [11, 12]. Такое же преимущество отмечено для ибупрофена в свечах [13]. Более того, ибупрофен как НПВС активнее парацетамола в уменьшении симптомов, связанных с лихорадкой [14], с учетом этого его применение особенно рекомендуется при инфекциях с выраженным воспалительным компонентом или болевыми реакциями.

Бывшее в конце прошлого века мнение о большей частоте побочных явлений ибупрофена в сравнении с парацетамолом последующими наблюдениями подтверждено не было [11]. Гипотермия наблюдается намного реже, чем при приеме Анальгина [15]. Не подтвердились опасения ни в отношении желудочных кровотечений [16], ни в отношении утяжеляющего влияния ибупрофена на течение астмы [13]. Снижение почечного кровотока при подавлении синтеза простагландинов ибупрофеном если и наблюдается, то незначительное, мало отличающееся от такового у парацетамола [11]. При передозировке могут наблюдаться снижение остроты зрения, нистагм, судороги, крайне редко кома, а также повышение уровня креатинина, агранулоцитоз, гемолитическая анемия: лечение при их возникновении — прием активированного угля.

Одним из наиболее изученных препаратов ибупрофена, продемонстрировавших высокий профиль эффективности в клинических исследованиях и накопивших огромный опыт применения, является оригинальный однокомпонентный Нурофен® для детей, выпускаемый в разных детских формах в виде:

- суспензии (без сахара и красителей) для приема внутрь (20 мг/мл) с мерным шприцем для точной дозировки для детей от 3 мес до 12 лет;
- ректальных суппозиторий (60 мг) для детей в возрасте от 3 мес до 2 лет;
- таблеток (200 мг) для детей 6–12 лет.

Парацетамол

Парацетамол (ацетаминофен) стал широко применяться в детском возрасте вместо ацетилсалициловой кислоты после доказательства ее связи с синдромом Рея. Его разовая доза —

15 мг/кг, интервалы между дозами — 4–6 ч (у новорожденных — 8–12 ч), максимальная суточная — 60 мг/кг.

Побочные эффекты парацетамола — головокружение, раздражительность, снижение остроты зрения, крапивница, полиморфная эритема, пурпура — встречаются очень редко. Парацетамол увеличивает длительность выделения вируса, например, при ветряной оспе, взаимодействует с варфарином, метоклопрамидом, β-адреноблокаторами. Повышают токсичность парацетамола болезни печени, прием активаторов печеночных оксидаз, алкоголя.

Парацетамол гепатотоксичен при передозировке, чаще при «курсовом» методе его применения в суточной дозе от 120 до 420 мг/кг, более чем в половине случаев при приеме форм, дозированных для взрослых [17]. Передозировки парацетамола — не редкость, в США их число достигает 56 тыс. в год с 26 тыс. госпитализаций и 450 смертельных исходов (в 100 случаях из них прием был случайным, в остальных — суицид) [18]. Специфическим антидотом парацетамола является N-ацетилцистеин в дозе 300 мг/кг внутривенно в течение 20 ч.

Препараты парацетамола выпускаются как в жидкой, так и твердой лекарственной формах, в том числе без красителей, сахара и алкоголя. Суспензии (120/5 и 150 мг/5 мл) и гранулят (80, 150, 240 мг) включают мерную ложку или шприц, их можно применять у детей после первого месяца жизни. Ректальные свечи выпускаются в дозировках 50, 80, 100, 125, 150, 250 и 300 мг для детей от 3 до 6 лет, шипучие таблетки 330 или 500 мг — для старших. Парацетамол для в/в введения (Перфалган) используется только для послеоперационного обезболивания; а как жаропонижающее при невозможности орального введения.

Комбинированное и альтернативное введение парацетамола и ибупрофена практикуется рядом авторов, есть комбинированные препараты (Ибуклин). Жаропонижающий эффект такой терапии хотя может быть и чуть выше, чем при применении одного препарата за счет суммации доз, никак не оправдывает риск развития острой почечной недостаточности, описанной в литературе и наблюдавшейся нами. Интерстициальный нефрит развивается в результате накопления в почечной ткани продуктов окисления парацетамола в условиях ее ишемии под влиянием ибупрофена [19], поэтому такая схема использоваться не должна, тем более что она также может повысить риск длительной гипотермии.

Другие виды симптоматического лечения

Гидратация

Адекватная гидратация при ОРВИ способствует разжижению секретов и облегчает их отхождение. Рекомендуется повышенное введение жидкости (до 150 мл/кг/сут), а для профилактики гипонатриемии, по крайней мере, часть жидкости — в виде глюкозо-солевого раствора, лучше низкоосмолярного (биологически активная добавка Регидрон Био 225 мосм/л и др.).

Лечение ринита, назофарингита

Симптоматика назофарингита — результат не столько повреждающего влияния вируса, сколько реакции системы врожденного иммунитета. Инфицированные клетки эпителия выделяют цитокины, в т. ч. ИЛ-8, количество которого коррелирует с увеличением числа полинуклеаров в слизи, которое может повышаться 100-кратно, меняя цвет носового секрета с прозрачного на беложелтый или зеленоватый (окраска пероксидазой лейкоцитов). При этом не увеличивается бактериальная обсемененность, так что считать изменение цвета секрета признаком бактериальной инфекции нет никаких оснований. Увеличение назальной секреции связано с повышением проницаемости сосудов. Рино- и коронавирусы оставляют клетки назального эпителия интактными, цитопатический эффект присущ адено- и гриппозным вирусам [20].

Введение в нос физиологического раствора (элиминационная терапия) 2–3 раза в день обеспечивает удаление слизи и вос-



НУРОФЕН® для детей — препарат первого выбора при симптомах гриппа и ОРВИ*



Действует
через 15 минут
и до 12 часов**
от жара и боли



с 3 месяцев

с 6 лет

*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, Э.Э.Локшина. Острые респираторные заболевания у детей. М., МГМСУ 2012г.

**По данным Pelen F, Verriere F, et al. Treatment of fever: Monotherapy with ibuprofen. Multicentre acceptability study conducted in hospital. Annales de P diatrie 1998;45(10):719-728. (Пелен Ф., Верьер Ф и др. Лечение лихорадки: ибупрофен в качестве монотерапии. Результаты много центрального исследования, проведенного в больнице. Дневники педиатрии.)

Рег. уд.: П N014745/01, П N013012/01. Фармакотерапевтическая группа: НПВП. Номер материала: 000419. Дата выхода материала: август 2015. Реклама.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

становление работы ресничек эпителия [1, 21]. У старших детей оправданы спреи с солевым раствором (Аква Марис и др.).

Сосудосуживающие капли — деконгестанты — не укорачивают длительность насморка, но могут облегчить борьбу с заложенностью носа. Их применение желательнее ограничить 2–3 днями. Оральные препараты, содержащие псевдоэфедрин, разрешены только с возраста 12 лет.

Для смягчения болей в горле при фарингите у детей 2,5–6 лет — спреи Биопарокс, Гексорал, а старше 6 лет — «сосательные» таблетки (Стрепсилс и др.).

Ингаляции паровые и аэрозольные не показали эффекта в рандомизированных исследованиях [2, 7] и не рекомендованы Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) для лечения «простуды» [22].

Другие средства

Противогистаминные препараты в рандомизированных испытаниях не показали эффективности в уменьшении насморка и заложенности носа [23]. Надежных свидетельств о снижении респираторной заболеваемости под влиянием иммуномодуляторов (Кагоцел, инозин пранобекс, Тактивин и др. [24]), растительных препаратов [25, 26] или витамина С [27] — нет, их испытания при ОРВИ с коротким острым периодом, проведенные в России, как правило, показывают малодостоверный и маловыраженный эффект, они более уместны для лечения более тяжелых инфекций, таких как вирусные гепатиты. Прием Оциллококцинума [28] не влияет на течение ОРВИ. Анаферон, Эргоферон не имеют доказательств эффективности как в стране-производителе, так и в мировых базах данных.

Борьба с кашлем

Поскольку при назофарингите кашель чаще всего обусловлен раздражением гортани стекающим секретом, туалет носа — наиболее эффективный метод его купирования. Кашель, связанный с «першением в горле» из-за воспаления слизистой оболочки глотки или ее пересыхании при дыхании ртом, устраняется теплым сладким питьем или использованием «сосательных» таблеток и спреев (см. выше) [22].

Противокашлевые, отхаркивающие, муколитики, в том числе многочисленные патентованные препараты с различными растительными средствами, при ОРВИ не показаны ввиду неэффективности, что было доказано в рандомизированных исследованиях [22, 23, 29].

Профилактика

Борьба с передачей инфекции

Ношение масок, мытье рук после контакта с больным, мытье поверхностей в окружении больного имеют первостепенное значение в борьбе с передачей инфекции. В ДДУ оправдана быстрая изоляция заболевших детей, соблюдение воздушного режима в помещении, удлинение прогулок. Закаливание защищает от инфицирования при небольшой дозе инфекта и, вероятно, способствует более легкому течению ОРВИ.

Вакцинация

Ежегодная вакцинация против гриппа с возраста 6 месяцев снижает заболеваемость как гриппом, так и ОРВИ [30]. У детей первого года жизни из групп риска (недоношенность, бронхолегочная дисплазия, врожденный порок сердца, нейромышечные расстройства) для профилактики РС-вирусной инфекции в осенне-зимний сезон наиболее целесообразно использование паливизумаба.

Исходы и прогноз

Как указано выше, большинство ОРВИ скоротечны, хотя и могут оставлять на 2–3 недели выделения из носа, кашель; более серьезные остаточные явления, в отличие от гриппа, для них не характерны. Безосновательно мнение о том, что частые ОРВИ

приводят к развитию «вторичного иммунодефицита»; то же относится и к бронхиальной астме, обострения которой на фоне частых у этих больных ОРВИ могут создавать подобную иллюзию. ■

Литература

1. Союз педиатров России, Международный Фонд охраны здоровья матери и ребенка. Научно-практическая программа «Острые респираторные заболевания у детей. Лечение и профилактика». М., 2002.
2. Таточенко В. К. Болезни органов дыхания у детей. М.: Педиатр, 2012.
3. Pappas D. E., Hendley J. O., Hayden F. G., Winther B. Symptom profile of common colds in school-aged children // *Pediatr Infect Dis J.* 2008; 27: 8.
4. Thompson M., Cohen H. D., Vodicka T. A. et al. Duration of symptoms of respiratory tract infections in children: systematic review // *BMJ.* 2013; 347 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f7027> (Published 11 December 2013).
5. Gwaltney J. M. Jr., Hendley J. O., Phillips C. D. et al. Nose blowing propels nasal fluid into the paranasal sinuses // *Clin Infect Dis.* 2000; 30: 387.
6. Мазанкова Л. Н., Малиновская В. В. с соавт. Клинико-иммунологическая эффективность местной интерферонотерапии при ОРВИ у детей // *Вопросы совр. педиатрии.* 2004; 6 (4): 29–32.
7. Баранов А. А. (ред.). Руководство по амбулаторно-клинической педиатрии. 2-е изд. М.: Гэотар-Медиа, 2009.
8. Kenedy T., Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis // *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 6: CD000247.
9. El-Radhi A. S., Rostila T., Vesikari T. Association of high fever and short bacterial excretion after salmonellosis // *Arch. Dis. Child.* 1992; 67: 531–532.
10. Рык П. В., Царькова С. А. Проблемы выбора антипиретика в педиатрии // *Consilium medicum.* Педиатрия. 2010; (2): 72–77.
11. Pierce C. A., Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review // *Ann Pharmacother.* 2010; 44: 489–506.
12. Pelen F. et al. Treatment of Fever: monotherapy with ibuprofen. Ibuprofen pediatric suspension containing 100 mg/5 ml, Multicentre acceptability study conducted in hospital (in French) // *Ann Paediatr (Paris).* 1998; 45: 10.
13. Тимченко В. Н., Павлова Е. Б. Применение ибупрофена (ректальные суппозитории) в терапии различной инфекционной патологии у детей раннего возраста // *Лечащий Врач.* 2011; 6: 103–107.
14. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Feverish illness in children, NICE clinical guideline 160. 2013. <http://guidance.nice.org.uk/CG160> Accessed May 2014.
15. Desai P. R., Sriskandan S. Hypothermia in a child secondary to ibuprofen // *Arch Dis Child.* 2003; 88: 87–88.
16. Bianciotto M., Chiappini E., Raffaldi I. et al. Drug use and upper gastrointestinal complications in children: a case-control study // *Arch Dis Child.* 2013; 98: 218–221.
17. Heubi J. F., Barbacci M. B., Zimmerman H. J. Therapeutic misadventures with acetaminophen: hepatotoxicity after multiple doses in children // *J. Pediatr.* 1998; 132, p. 22.
18. Nourjah P., Ahmad S. R., Karwoski C. et al. Estimates of acetaminophen (paracetamol) associated overdoses in the US. *Pharmacoepidemiol // Drug Saf.* 2006; 15: 398–405.
19. Del Vecchio M. T., Sundel E. R. Alternating Antipyretics: Is This an Alternative? // *Pediatrics.* 2001; 108 (5): 1236–1237.
20. Noah T. L., Henderson F. W., Wortman I. A. et al. Nasal cytokine production in viral acute upper respiratory infection of childhood // *J Infect Dis.* 1995; 171: 584.
21. Papsin B., McTavish A. Saline nasal irrigation: Its role as an adjunct treatment // *Can Fam Physician.* 2003; 49: 168.
22. World Health Organization. Cough and cold remedies for the treatment of acute respiratory infections in young children, 2001. http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_FCH_CAH_01.02.pdf.
23. Clemens C. J., Taylor J. A., Almquist J. R. et al. Is an antihistamine-decongestant combination effective in temporarily relieving symptoms of the common cold in preschool children? // *J Pediatr.* 1997; 130: 463.
24. Litzman J., Lokaj J., Krejci M., Pesák S., Morgan G. Isoprinoline does not protect against frequent respiratory tract infections in childhood // *Eur J Pediatr.* 1999; Jan; 158 (1): 32–37.
25. Lissiman E., Bhasale A. L., Cohen M. Garlic for the common cold // *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; CD006206.
26. Linde K., Barrett B., Wölkart K. et al. Echinacea for preventing and treating the common cold // *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; CD000530.
27. Hemilä H., Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold // *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 1: CD000980.
28. Mathie R. T., Frye J., Fisher P. Homeopathic Oscillocoquinum for preventing and treating influenza and influenza-like illness // *Cochrane Database Syst Rev.* 2012, Dec 12; 12.
29. Taylor J. A., Novack A. H., Almquist J. R., Rogers J. E. Efficacy of cough suppressants in children // *J Pediatr.* 1993; 122: 799.
30. Митюшин И. Л., Таточенко В. К., Бурцева Е. И. с соавт. Эпидемиологическая эффективность инактивированной субъединичной гриппозной вакцины Инфлювак у детей // *Детский доктор.* 2001; 5–6, с. 39–44.

Влияние молочной смеси с пребиотиками на основе новозеландского козьего молока на формирование здорового пищеварения у детей первого года жизни

К. С. Казначеев*,¹, кандидат медицинских наук
Л. Ф. Казначеева*, доктор медицинских наук, профессор
И. Н. Скидан**, кандидат медицинских наук
Ю. В. Чеганова***

* ГБОУ ВПО НГМУ, Новосибирск

** Компания «Бибиколь РУС», Мытищи

*** КГБУЗ Дом ребенка специализированный, Барнаул

Резюме. Проведено открытое неконтролируемое исследование, оценены переносимость и профилактическая эффективность применения сухой адаптированной молочной смеси на основе козьего молока с пребиотиками у детей первого и второго полугодия жизни.

Ключевые слова: дети, ранний возраст, искусственное вскармливание, молочные смеси, кишечная микрофлора, пребиотики.

Abstract. An open single-arm study was conducted, tolerability and prophylactic efficiency of using dry adapted milk mixture based on goat's milk with prebiotics in children in their 1st and 2nd half year were estimated.

Keywords: children, early age, artificial feeding, infant formulas, intestinal microflora, prebiotics.

Адекватное питание в раннем возрасте, особенно в первые 12 месяцев жизни, является основой формирования здоровья не только в детстве, но и в последующие годы жизни человека. Материнское молоко содержит в оптимальных количествах все необходимые ингредиенты, способствующие формированию здорового пищеварения, нормального микробиоценоза [1–4]. Для нормофлоры характерно взаимодействие как с условно-патогенными бактериями и грибами (так называемыми микросимбионтами кишечной флоры человека) [5], так и с клетками желудочно-кишечного тракта человека в рамках формирования ассоциативного симбиоза. Результатом такого взаимодействия является модификация генной экспрессии, модулирование иммунной функции, регенерация эпителиальных клеток, изменение продукции муцина [3, 6]. В первые годы жизни у ребенка наблюдается существенная трансформация биоценоза кишечника. Считается, что формирование более

или менее устойчивого состава микробиоты происходит примерно к трем годам жизни ребенка [3, 7].

Если говорить о младенцах, вскормленных исключительно грудным молоком (ГМ), то их микробиота менее разнообразна по составу [8], в отличие от детей, получавших искусственные смеси [9]. Тем не менее, количество «полезных» молочнокислых бактерий (т. е. грамположительных анаэробных бифидо- (ББ) и лактобактерий (ЛБ) у детей, находящихся исключительно на грудном вскармливании, значительно выше, чем на искусственном вскармливании. Грудное молоко способствует формированию благоприятных условий в кишечнике для роста преимущественно бифидобактерий и само является их богатым источником [3, 10]. ГМ содержит вещества, которые прямо влияют на становление облигатной микрофлоры: бифидус-фактор стимулирует рост *Bifidobacterium bifidum*; лактоза способствует росту бактерий, способных ее расщеплять до моносахаров при ферментации лактозы до уксусной кислоты в кишечнике.

Новорожденные, у которых наблюдается медленное заселение кишечника ББ, подвержены более высокому риску

развития гастроинтестинальных расстройств и возникновению аллергии, в отличие от детей с нормальным микробиоценозом кишечника [11–12]. Более того, кишечник новорожденных с аллергическими проявлениями гораздо чаще колонизируется *B. adolescentis*, тогда как у здоровых детей чаще обнаруживают штамм *B. bifidum* [13]. В другом исследовании показано, что ранняя колонизация *B. longum* — штаммом, который часто обнаруживается в грудном молоке, может оказывать положительное влияние при дискомфорте у новорожденных [14]. И наоборот, смещение микрофлоры у детей, получающих искусственные смеси и/или прикорм, в сторону увеличения присутствия ББ штамма *B. breve*, ЛБ, клостридий, а также появление бактероидов и вейлонелл, приводит к повышению газообразования и развитию диспепсии и/или часто ассоциируется с увеличением частоты и длительности эпизодов болезненного плача и беспокойств [15, 16].

Белковый компонент молока положительно влияет на рост и жизнедеятельность ББ и ЛБ в кишечнике. В частности, казеиномакропептид (7 кДа), образующийся в результате ферментативного

¹ Контактная информация:
kaznatcheev@mail.ru

гидролиза казеинов [17, 18] или сывороточного белка α -лактальбумина [19], способствуют росту и активности ББ и ЛБ. Относительно недавно было опубликовано клиническое исследование, в ходе которого установлено, что кишечная микрофлора младенцев, вскормленных смесью на новозеландском цельном козьем молоке (детская адаптированная смесь, указанная в обзоре литературы, является аналогом казеин-доминирующей смеси НЭННИ® в России), статистически достоверно не отличалась от микрофлоры детей, вскормленных исключительно ГМ [20].

Основная масса бактерий, составляющих нормофлору кишечника, относится к сахаролитическим микроорганизмам, т.е. для своего питания они используют в основном углеводы: моно-, олиго- и полисахариды. В то же время многие представители условно-патогенной флоры (стафилококки, клостридии, энтеробактерии) относятся к микроорганизмам протеолитической направленности.

Галактоолигосахариды (ГОС) содержатся в женском и в ничтожно малом количестве — в коровьем молоке. Это полимеры, состоящие из нескольких (от 1 до 6) остатков галактозы и присоединенному к ним остатку глюкозы. В отличие от лактозы ГОС не расщепляются в верхних отделах пищеварительного тракта и в неизменном виде поступают в толстый кишечник, где выполняют роль «пищи» для индигенной флоры. Доказано, что олигосахариды ГМ стимулируют рост ББ и ЛБ у детей на грудном вскармливании [10]. Благодаря этому углеводы-пребиотики ГМ обуславливают ряд важных физиологических эффектов: увеличение биомассы анаэробной нормофлоры, поддержание оптимальных значений рН кала, улучшение моторики кишечника, снижение газообразования, стимуляцию синтеза витаминов группы В и витамина К, антибактериальный эффект, репаративное действие, подавление роста вредных бактерий [11].

К пребиотикам, кроме олигосахаридов грудного молока, относят фруктоолигосахариды (ФОС) — фруктозу, инулин и продукты его гидролиза, чье защитное свойство обусловлено не только способностью стимулировать рост ББ и ЛБ, но и стимуляцией абсорбции минералов, облегчением дефекации, стимулированием перистальтики, повышением влажности фекалий.

При искусственном вскармливании с целью достижения эффекта, аналогичного пребиотическому действию

компонентов ГМ, в настоящее время используется введение пребиотиков в смеси — заменители и блюда прикорма. Примером таких смесей являются смеси на основе козьего молока НЭННИ® 1 с пребиотиками и НЭННИ® 2 с пребиотиками (Dairy Goat Co-operative Ltd., Новая Зеландия), предназначенные для вскармливания детей первого и второго полугодия жизни соответственно. Данные смеси помимо комплекса пищевых волокон — пребиотиков богаты длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами, способствующими снижению активности воспалительных процессов. Смеси не содержат модифицированных белков и деминерализованной молочной сыворотки, сахарозу и глюкозу, вкусовых добавок и красителей. Все добавочные компоненты произведены из натуральных продуктов растительного происхождения с неизменной геной структурой.

Пребиотический комплекс Orafti® Synergy1, включенный в состав новых смесей НЭННИ® 1, 2, способствует восстановлению нормального баланса микрофлоры (стимулирует рост ББ и ЛБ) и улучшению функции пищеварительной системы (способствует размягчению стула, уменьшает частоту запоров, метеоризм и значительно снижает рН кала), что приводит к снижению заболеваемости кишечными инфекциями [13, 15]. В присутствии данного комплекса повышается усвоение кальция, что приводит к укреплению костной ткани; стимулирует собственные защитные силы организма.

К сожалению, в настоящее время опубликовано сравнительно немного клинических исследований, оценивающих влияние смесей на основе козьего молока и содержащих пребиотики на формирование кишечной микробиоты, параметры роста и развития ребенка, состояние здоровья детей первого года жизни [21, 22]. Нет пролонгированных наблюдений, которые позволили бы проследить состояние микробиоты, роста, развития ребенка в течение года.

Целью настоящего исследования было оценить переносимость, профилактическую эффективность применения сухой адаптированной молочной смеси на основе новозеландского козьего молока НЭННИ® 1 и НЭННИ® 2 с пребиотиками (свидетельство о государственной регистрации № 77.99.5. У. 10435.11.09 от 12.11.2009 г., «Бибиколь РУС», Dairy Goat Co-operativ Ltd., Новая Зеландия) у детей первого и второго полугодия жизни.

Пациенты и методы исследования

Проведено открытое неконтролируемое исследование. Под наблюдением находились 90 детей в возрасте от 1 до 12 месяцев, в том числе 44 мальчика и 46 девочек.

Критерии включения в исследование: 1) дети, находящиеся на искусственном вскармливании; 2) добровольное информированное согласие родителей; 3) возраст ребенка от 1 до 3 месяцев.

Критерии невключения в исследование: 1) наличие прикорма в рационе ребенка, введенного ранее 4 месяцев; 2) аллергические заболевания у ребенка; 3) острые кишечные инфекции, перенесенные ребенком в первые месяцы жизни; 4) антибиотикотерапия в период менее 1 месяца до начала исследования.

Критерии исключения из исследования: 1) желание родителей прекратить свое участие в исследованиях; 2) несоблюдение родителями правил участия в исследованиях, переход на другую смесь.

Протокол исследования составлен в соответствии с принципами добросовестной клинической практики, действующими в странах ЕС с 1991 г. (European Good Clinical Practice Guidelines, 1991), директивными указаниями Минздрава РФ и практикой проведения исследований в КГБУЗ Дом ребенка специализированный (Барнаул). В протокол наблюдения включались результаты клинического обследования ребенка: динамика массы, роста в течение года (соматоскопически и по центильным таблицам), нервно-психическое развитие, состояние кожных покровов и придатков кожи (волосы, ногти) и соматический статус ребенка. Кроме того, регистрировали частоту острых респираторных заболеваний, проявления диспепсического синдрома, количество дефекаций в сутки, оценивали макроскопическую характеристику кала, проводили микробиологическое обследование.

В качестве методов лабораторного контроля использовались результаты копроскопии (с выделением синдромов: нарушения переваривания и всасывания в кишечнике, бродильной диспепсии, гнилостной диспепсии, синдрома внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, колитический) и бактериологического исследования кала в соответствии с методикой В.М.Добрынина, Н.М.Каргальцева, 1996 [23].

Дети получали смеси до 12 месяцев жизни. Суточный объем получаемой смеси рассчитывали с учетом возраст-

та и массы тела, во втором полугодии учитывали объем введенного прикорма. Оценку клинических и лабораторных данных проводили в динамике наблюдения в соответствии с протоколом исследования исходно и через 1 месяц, а также по достижении возраста 6, 12 месяцев. Статистическая обработка материала проводилась с использованием программного комплекса Statistica Advanced. Для анализа материала применялись критерий χ^2 Пирсона, тест Мак-Немара (при сравнении двух связанных совокупностей) и Q-критерий Кохрена (в случае сравнения трех и более совокупностей).

Результаты исследования

Из анамнеза жизни установлено, что нормальное течение беременности наблюдалось у 11 (12,2%) из 90 матерей, гестоз I триместра беременности отмечался у 30 (33,3%) женщин, гестоз второй половины беременности — у 32 (35,6%), угроза прерывания беременности — у 21 (23,3%). Во время беременности была выявлена хроническая урогенитальная инфекция у 31 (34,4%) женщины, хроническая внутриматочная инфекция у 26 (28,8%), фетоплацентарная недостаточность — у 28 (31,1%), наблюдалось обострение хронических заболеваний у 20 (22,2%) матерей.

Все наблюдавшиеся дети родились в результате своевременных родов, у 70 (77,7%) из 90 женщин роды были вагинальными, у 20 (22,3%) оперативными, осложненное течение родов отмечено у 5 матерей: быстрые роды у 2, преждевременное излитие околоплодных вод, вторичная слабость родовой деятельности — у 3. Первое прикладывание к груди у 85 (94,4%) детей проведено в родильном зале, остальных 5 — в первые сутки от рождения. В периоде новорожденности наблюдались признаки ишемически-гипоксического поражения центральной нервной системы у 12 (13,3%) детей, неонатальная желтуха у 12 (13,3%), неонатальная токсическая эритема у 6 (6,66%), задержка внутриутробного развития — у 2 (2,2%).

По данным оценки физического развития до начала исследований динамика роста соответствовала возрасту — у 80 (88,9%) наблюдаемых, отставание в росте — у 10 (11,1%) Психомоторное развитие соответствовало возрасту у 87 (96,7%) детей, задержка отмечена у 3 (3,3%) пациентов. Клинические проявления рахита зарегистрированы у 34 (37,7%) детей. Функциональные нарушения были представлены син-



Рис. Функциональные нарушения пищеварения у детей в динамике наблюдения

дромом срыгиваний у 40 (44,4%) детей, интенсивность соответствовала 1 баллу у 12 (30%), 2 баллам у 28 (70%) пациентов из 40. Кишечные колики, метеоризм беспокоили 54 (60,0%) детей (рис.). При пальпации живота урчание в кишечнике наблюдалось у 36 (40,0%), спазм при пальпации толстого кишечника — у 20 (22,2%) детей, увеличение размеров печени — у 13 (14,4%).

По макроскопической оценке кала по шкале Беккали преобладал мягкий стул — у 41 (45,5%) ребенка, реже встречался оформленный стул — у 35 (38,8%) детей (в виде мягких шариков — у 24, в форме колбаски, гладкий и мягкий — у 11), твердый (в виде плотных шариков) у 10 (11,1%), водянистый, жидкий стул — у 4 (4,4%). Стул был ежедневным у 73 детей, тогда как 17 детей испытывали затруднения при дефекации (наличие стула 1 раз в 3–4 дня).

По результатам копрологического исследования выявлены: синдром броидильной диспепсии (кислая рН кала, наличие амилореи, йодофильной флоры) — у 14 (15,5%), стеаторея — у 56 (62,2%), повышенное количество слизи у 14 (15,5%), повышенное количество лейкоцитов у 13 (14,4%) пациентов. У некоторых детей встречалось два и более копрологических синдрома.

Бактериологическое исследование кала позволило выявить характер дисбиотических нарушений кишечника у наблюдаемых пациентов. Преимущественно отмечалось снижение общего количества кишечной палочки — у 16 (17,7%) детей, увеличение количества кишечной палочки со слабо выраженными ферментными

свойствами — у 10 (11,1%), снижение ББ — у 35 (38,9%), снижение ЛБ — у 23 (25,6%), повышение титра условно-патогенной флоры — у 61 (67,7%). Ассоциации условно-патогенных бактерий отмечались в 54,4% случаев.

Переход на смесь НЭННИ® 1 был постепенным, введение смеси не вызвало у родителей затруднений, переносимость смесей во всех случаях была хорошей. Через 1 месяц ни у одного ребенка не отмечалось признаков аллергических реакций и синдрома диспепсии, кишечных и респираторных инфекций. Темпы прибавки массы и роста у детей соответствовали норме. При повторном и последующем наблюдениях показатели физического развития отвечали необходимым требованиям по полу и возрасту у всех пациентов ($p < 0,05$).

Значительно снизилась выраженность минимальных дисфункций пищеварительного тракта (рис.). Срыгивания сохранялись у 15 детей из 90 (16,6%), в том числе у 10 (66,6%) — интенсивностью не более 1 балла ($p < 0,05$). Уменьшилась частота и интенсивность синдрома кишечных колик: колики зарегистрированы у 14 пациентов (15,5%), у 10 (71,1%) в легкой форме, полностью отсутствовали — у 76 детей (84,5%) ($p < 0,05$). При пальпации живота урчание в области проекции толстого кишечника выявлено только в 8 (8,9%) случаях, размеры печени соответствовали норме у 100,0% детей. В динамике наблюдения у детей преобладал мягкий стул — 85 (94,5%), патологических типов стула не отмечалось. У всех детей отсутствовали запоры.

У большинства детей ($n = 56$, 62,2%) была отмечена полная нормализация

Таблица 1

Результаты копрологического исследования в динамике наблюдения, абс. (%), n = 90				
Синдром	Исходно	Через 1 мес	6 мес	12 мес
Бродильная диспепсия	14 (15,5%)	5 (5,6%)	0	0
Гнилостная диспепсия	12 (13,3%)	3 (3,3%)	0	0
Недостаточность переваривания и всасывания в тонкой кишке	68 (75,5%)	10 (11,1%)	8 (8,8%)	1 (1,1%)
Недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы	24 (26,6%)	12 (13,3%)	8 (8,8%)	1 (1,1%)
Колитический синдром	14 (15,5%)	7 (7,7%)	4 (4,4%)	0

Таблица 2

Данные бактериологического исследования кала, абс. (%), n = 90				
Признак	Исходно	Через 1 мес	6 мес	12 мес
Снижение общего количества кишечной палочки	16 (17,7%)	4 (4,4%)	0	0
Увеличение количества кишечной палочки со слабовыраженными ферментными свойствами	10 (11,1%)	2 (2,2%)	0	0
Снижение количества ББ	35 (38,8%)	18 (20,0%)	9 (10,0%)	7 (7,7%)
Снижение количества ЛБ	23 (25,5%)	3 (3,3%)	0	0
Повышение титра условно-патогенной флоры	61 (67,7%)	37 (41,1%)	9 (10,0%)	3 (3,3%)
Ассоциации условно-патогенных бактерий	49 (54,4%)	21 (23,3%)	6 (6,6%)	0

показателей копрологического исследования (табл. 1). Зарегистрировано снижение частоты встречаемости синдрома бродильной диспепсии, стеатореи, повышенного количества слизи и лейкоцитов в копрограмме (при повторном исследовании выявлено у 5 (5,6%) детей), у 16 (17,7%), у 7 (7,7%), у 7 (7,7%) пациентов соответственно ($p < 0,05$).

По результатам повторного бактериологического исследования кала мы наблюдали улучшение параметров микробиоценоза кишечника у детей (табл. 2). Снижение титра ББ сохранялось у 18 (20,0%) детей ($p < 0,05$), снижение титра ЛБ у 3 (3,3%) ($p < 0,05$). Повышение титра условно-патогенных бактерий имело место у 37 (41,1%) наблюдений ($p < 0,05$).

Таким образом, при искусственном вскармливании сухой адаптированной молочной смесью на основе козьего молока НЭННИ® 1 с пребиотическим комплексом Orafi® Synergy1 детей первых месяцев жизни наблюдается положительное влияние на целый ряд функций организма ребенка. Клинические исследования наглядно демонстрируют, что на фоне использования смеси происходит повышение количества бифидо- и лактобактерий в кишечной флоре, характеристики стула приближаются к таковым у грудных детей, и уменьшается частота и выраженность функциональных нарушений пищеварительного тракта.

В дальнейшем на фоне приема смеси НЭННИ® 1 с пребиотиками вводил-

ся прикорм промышленного производства, согласно Национальной программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. Известно, что в период введения прикорма увеличивается риск формирования функциональных нарушений пищеварения.

Как показали исследования, в период введения прикорма у некоторых детей отмечались невыраженные функциональные нарушения: редкие эпизодические срыгивания у 2 (2,2%) пациентов, кишечные колики отсутствовали у всех детей, у 23 (25,6%) детей зарегистрировали кратковременные эпизоды метеоризма.

При анализе копрологического исследования показана значительная положительная динамика. Полная нормализация показателей копрологического исследования отмечена у подавляющего большинства (77,0%) пациентов. Как показано в табл. 1, зарегистрировано снижение частоты встречаемости синдрома недостаточности переваривания и всасывания в тонкой кишке (в 8,5 раз), недостаточности внешнесекреторной функции поджелудочной железы (в 3 раза), синдрома дистального колита (в 3,5 раза), купирован синдром бродильной диспепсии ($p < 0,05$).

По результатам бактериологического исследования кала выявлена значительная положительная динамика: восстановление ББ до нормальных значений отмечалось у 90,0% пациентов, вместе

с количественным восстановлением ЛБ при исходно низких значениях, нормализация соотношения и функциональных характеристик кишечной палочки. Условно-патогенная флора была выявлена только у 9 больных и представлена *Kl. pneumonia* — у 8, *St. aureus* — у 2, *C. albicans* — у 2, *Pr. vulgaris* — у 2, значительно снизилось содержание условно-патогенных микроорганизмов в ассоциациях (6 человек) (табл. 2).

К 12 месяцам жизни на фоне продолжающегося приема смеси НЭННИ® 2 с пребиотиками и введенного прикорма отмечено у всех детей формирование регулярного мягкого стула, исчезли колики, срыгивания, значительно улучшились показатели микробного пейзажа кишечника, улучшилась переваривающая способность кишечника. Острых респираторных вирусных заболеваний, острых кишечных инфекций, аллергических реакций, формирования атопического дерматита не зарегистрировано.

Таким образом, использование продуктов с пребиотиками в детском питании оказывает положительное влияние на состояние здоровья ребенка, способствует повышению уровня здоровья и профилактике заболеваний детского возраста, что полностью соответствует критериям концепции функционального питания.

Смеси НЭННИ® 1, 2 с пребиотиками при использовании для вскармливания детей как первого, так и второго полугодия жизни характеризуются хорошей переносимостью, охотно принимаются пациентами, способствуют улучшению переваривания и всасывания нутриентов в тонкой кишке, коррекции синдрома избыточного бактериального роста в толстой кишке, профилактике хронических расстройств питания. ■

Литература

1. Янковский Д. С. Микробная экология человека: современные возможности ее поддержания и восстановления. К.: Эксперт ЛТД, 2005. 362 с.
2. Droy M. T., Drouet Y., Geraud G., Schatz B. Кишечная цитопротекция // Gastroenterol. Clin. Biol. 1985, 9 (12): 37–44.
3. Урсова Н. И. Дисбактериозы кишечника в детском возрасте: инновации в диагностике, коррекции и профилактике. Рук-во для врачей. М., 2013. 328 с.
4. Conway P. L. Microbial ecology of the human large intestine. In: Gibson G. R., Macfarlane G. T., editors. Human colonic bacteria: role in nutrition, physiology and pathology. Boca Raton, FL: CRC Press; 1995. P. 1–24.
5. Несвижский Ю. В., Воробьев А. А., Беланосов С. С. и др. Анализ простых межмикробных взаимо-

- отношений в микробиоценозе толстой кишки человека // Вестник РАМН. 1997, 3: 23–25.
6. *Vandenplas Y., Benninga M.* Probiotics and Functional Gastrointestinal Disorders in Children // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2009, 48: 107–109.
 7. *Макарова С. Г., Болдырева М. Н., Лаврова Т. Е., Петровская М. И.* Кишечный микробиоценоз, пищевая толерантность и пищевая аллергия. Современное состояние проблемы // *Вопросы современной педиатрии.* 2014, 13 (3): 21–29.
 8. *Thomas V., Rochet V., Boureau H.* et al. Molecular characterization and spatial analysis of a simplified microbiota displaying colonization resistance against *Clostridium difficile* // *Microbiol Ecol Health Dis.* 2002, 14: 203–210.
 9. *Боровик Т. Э., Зоркин С. Н., Аюбян А. И.* и др. Оптимизация питания детей первого года жизни с врожденными пороками развития мочевой системы // *Вопросы современной педиатрии.* 2012, 11 (1): 124–131.
 10. *Gueimonde M., Laitinen K., Salminen S., Isolauri E.* Breast milk: a source of bifidobacteria for infant gut development and maturation? // *Neonatology.* 2007, 92: 64–66.
 11. *Arvola T., Ruuska T., Keranen J., Hyoty H., Salminen S., Isolauri E.* Rectal bleeding in infancy: clinical, allergological, and microbiological examination // *Pediatrics.* 2006, 117: e760–e768.
 12. *Mah K. W., Bjorksten B., Lee B. W., van Bever H. P., Shek L. P., Tan T. N., Lee Y. K., Chua K. Y.* Distinct pattern of commensal gut microbiota in toddlers with eczema. *Int. Arch // Allergy Immunol.* 2006, 140: 157–163.
 13. *Ouwehand A. C., Isolauri E., He F., Hashimoto H., Benno Y.* et al. Differences in Bifidobacterium flora composition in allergic and healthy infants // *J Allergy Clin Immunol.* 2001, 108: 144–145.
 14. *Gueimonde M., Laitinen K., Salminen S., Isolauri E.* Breast milk: a source of bifidobacteria for infant gut development and maturation? // *Neonatology.* 2007, 92: 64–66.
 15. *Party A., Kalliomaki M., Endo A., Salminen S., Isolauri E.* Compositional development of Bifidobacterium and Lactobacillus microbiota is linked with crying and fussing in early infancy // *PLoS ONE.* 2012, 7 (3): e32495.
 16. *Menard O., Butel M. J., Gaboriau-Routhiau V., Waligora-Dupriet A. J.* Gnotobiotic mouse immune response induced by Bifidobacterium sp. strains isolated from infants // *Appl Environ Microbiol.* 2008, 74: 660–666.
 17. *Robitaille G.* Growth-promoting effects of caseinomacropепptide from cow and goat milk on probiotics // *Journal of Dairy Research.* 2013; 80: 58–63.
 18. *Gronlund M. M., Gueimonde M., Laitinen K., Kocubinski G., Grönroos T., Salminen S.* et al. Maternal breast-milk and intestinal bifidobacteria guide the compositional development of the Bifidobacterium microbiota in infants at risk of allergic disease // *Clin Exp Allergy.* 2007, 37: 1764–1772.
 19. *Roberfroid M.* Prebiotics: The Concept Revisited // *The Journal of Nutrition.* 2007, 137 (3, Suppl 2): 830–837.
 20. *Tannock G. W., Lawley B., Munro K., Pathmanathan S. G., Zhou S. J., Makrides M., Gibson R. A., Sullivan T., Prosser C. G., Lowry D., Hodgkinson A. J.* Comparison of the Compositions of the Stool Microbiotas of Infants Fed Goat Milk Formula, Cow Milk-Based Formula, or Breast Milk // *Applied and Environmental Microbiology.* 2013, 79 (9): 3040–3048.
 21. *Казначеев Л. Ф., Молокова А. В., Казначеев К. С.* Питание детей раннего возраста с синдромом избыточного бактериального роста. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2012; 5: 110–116
 22. *Казначеев К. С., Казначеева Л. Ф., Молокова А. В., Ишкова Н. С., Чеганова Ю. В.* Адекватное питание как фактор профилактики функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у детей // *Вопросы практической педиатрии.* 2014. № 4. С. 37–41.
 23. *Добрынин В. М., Каргальцев Н. М.* Лабораторная диагностика дисбактериоза кишечника. Метод. рекомендации. Утв. МЗ РФ от 19.03.1996. Л., 1996. 17 с.



БИБИКОЛЬ

уникальное детское питание

ВЫРАСТИМ ЗДОРОВОЕ ПОКОЛЕНИЕ ВМЕСТЕ!



Смеси НЭННИ® - это современные полностью адаптированные формулы на основе натурального цельного козьего молока из фермерских хозяйств Новой Зеландии.

БИБИКАШИ® детские каши на основе козьего молока и смеси НЭННИ, с добавлением комплекса растительных пребиотиков.

Фруктовые и овощные пюре БИБИКОЛЬ® монокомпонентные и поликомпонентные детские пюре 9 видов. Без добавления соли, сахара, крахмала, глютена. Гарантированное отсутствие пестицидов.

Фруктово-молочное пюре БИБИКОЛЬ® - готовое блюдо прикорма 5 видов с высокой питательной и энергетической ценностью на основе козьего творога и фруктов. Без добавления соли, сахара, глютена.

Эффективность и безопасность всех продуктов БИБИКОЛЬ клинически доказана

горячая линия 8 800 200 888 0
www.bibicall.ru

Лучшее питание для младенца – грудное молоко. Перед введением прикорма посоветуйтесь с врачом. Адаптированные смеси на основе натурального новозеландского козьего молока НЭННИ Классика рекомендованы к употреблению детям от 0 до 6 месяцев. Кукурузная БИБИКАША на основе козьего молока и смеси НЭННИ рекомендована к употреблению с 5 месяцев. Тыквенное пюре БИБИКОЛЬ рекомендовано к употреблению с 5 месяцев. Грушевое пюре БИБИКОЛЬ рекомендовано к употреблению с 4 месяцев. Продукт БИБИКОЛЬ манго, банан и козий творожок рекомендован к употреблению с 6 месяцев. Реклама. Товар сертифицирован.

Кашель у детей с острой респираторной инфекцией: когда назначать муколитики?

Е. И. Краснова¹, доктор медицинских наук, профессор

В. В. Проворова, кандидат медицинских наук

О. В. Гайнц

Л. М. Панасенко, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО НГМУ МЗ РФ, Новосибирск

Резюме. Рассматриваются различные аспекты действия ацетилцистеина при лечении острых воспалительных заболеваний дыхательных путей у детей. Приводятся результаты исследований применения ацетилцистеина и механизм его действия. Описаны правила приема.

Ключевые слова: дети, острые респираторные вирусные инфекции, ацетилцистеин, лечение, муколитики.

Abstract. Various aspects of the effect of acetylcysteine in the treatment of acute inflammatory respiratory diseases in children were considered. The results of studies of acetylcysteine and mechanism of its effect were given. The rules of dosing were described.

Keywords: children, acute respiratory viral infections, acetylcysteine, treatment, mucolytics.

Острые респираторные инфекции (ОРИ) занимают ведущее место в структуре инфекционной патологии среди взрослого и детского населения России. На их долю ежегодно приходится 90,1% инфекционной заболеваемости [1]. В 2014 г. острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) переболело около 20% населения страны. 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 таковую у взрослых. Заболеваемость гриппом в 2014 году в возрастной группе детей 1–2 года составила 32,4 на 100 тыс. населения, что почти в 4 раза выше, чем у взрослых [1]. Высокая заболеваемость ОРИ детей, возможность развития осложнений, летальных исходов, особенно у детей первых трех лет жизни, большие затраты государства на лечение пациентов ставят проблему своевременной диагностики и рациональной терапии в ряд наиболее актуальных в педиатрической практике. Частые эпизоды ОРВИ способствуют развитию бактериальных осложнений, респираторного аллергоза, задержке психомоторного и физического развития, ограничивают социальную активность детей, снижая посещаемость дошкольных учреждений и школ.

ОРИ имеют разную этиологию, но сходные эпидемиологические, патогенетические и клинические характеристики. Они передаются преимущественно воздушно-капельным путем. Наиболее частыми этиологическими агентами ОРИ являются вирусы (80–95%): гриппа, парагриппа, риновирусы, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, коронавирусы, вирусы ЕСНО и Коксаки (тип А и В), вирус Эпштейна–Барр и др. Среди бактериальных агентов — пневмококк (30–40%), гемофильная палочка и моракселла катаралис (12–15%), реже атипичные возбудители (мико-

плазма, хламидии), стрептококки группы А, С и G (20%), стафилококки (10%) и грибы.

Клиника ОРВИ проявляется общими (лихорадкой, ознобом, недомоганием, потерей аппетита и др.) и местными симптомами (затрудненным носовым дыханием, ринореей, болью в горле, кашлем). Кашель возникает при воспалительном процессе в гортани (ларингит), трахее (трахеит) и крупных бронхах (бронхит). Поражение мелких бронхов и бронхиол с накоплением секрета (бронхиолит), которое часто встречается у детей первого года жизни при возникновении респираторно-синцитиальной инфекции, не вызывает кашля, но сопровождается дыхательными расстройствами и кислородной недостаточностью, что типично для клиники пневмонии. При бронхите кашель является основным признаком заболевания.

Острый бронхит имеет клинические особенности, характерные для разных детских возрастных категорий. У детей раннего возраста, по нашим наблюдениям, бронхиту, как правило, предшествует воспалительный процесс в верхних дыхательных путях, который часто сопровождается лихорадкой, кашель за счет поражения гортани и трахеи поначалу носит малопродуктивный характер, но с вовлечением в процесс крупных бронхов становится влажным. У детей старше 3 лет при возникновении ларинготрахеита сухой, грубый, даже «лающий» кашель, иногда чрезвычайно болезненный, сохраняется продолжительное время. Далее воспалительный процесс также может «спускаться» в бронхи, формируя клиническую картину острого бронхита. Особенностью бронхита в детском возрасте является его нередкое течение на фоне измененной иммунологической реактивности: преобладание гуморального звена иммунного ответа у детей раннего возраста препятствует адекватной противовирусной защите, почему нередки рецидивы и реинфекции ОРВИ. Достаточно часто возникает респираторный аллергоз за счет сенсibilизации дыхательных путей, поэтому кашель при бронхите может принимать судорожный характер, учащаться в ночное время и напоминать коклюшный, может развиваться синдром длитель-

¹ Контактная информация: kg.asnova-inf@rambler.ru

ного кашля, что требует дифференциальной диагностики с коклюшем, паракоклюшем, микоплазменной и хламидийной инфекциями. Рентгенологически в боковой проекции удается выявить увеличение лимфатических узлов, достигающее иногда значительной степени («неспецифический бронхоаденит»), чем объясняется иногда астматический характер кашля при бронхитах у детей этой группы.

Кашель — это защитный механизм, направленный на восстановление проходимости дыхательных путей. Однако защитную функцию кашель может выполнять только при определенных реологических свойствах мокроты [2].

Образование секрета трахеобронхиального дерева бронхиальными железами, бокаловидными клетками, секреторными клетками Кларка, эпителием бронхиол и альвеол и его продвижение в проксимальном направлении от альвеол к крупным бронхам является одним из важных физиологических процессов в организме человека. Бронхиальный секрет состоит из поверхностного, более плотного и вязкого слоя — геля (образуется при смешивании секрета бокаловидных и серомукоидных клеток с золей), касающегося только верхушек ресничек, и лежащего под ним более жидкого слоя — золя (продуцируется клетками бронхиол и альвеол), в котором движутся реснички мерцательного эпителия. Структура геля и вязкоэластические свойства мокроты в значительной степени зависят от внутри- и межмолекулярных дисульфидных мостиков, разрушение которых приводит к уменьшению вязкости (на этом основан механизм действия истинных муколитических препаратов) [3].

Возбудители ОРИ, размножаясь в цилиндрическом эпителии трахеи и бронхов, приводят к возникновению трахеобронхита, вызывают цитоллиз и некроз эпителиоцитов, нарушают реологические свойства мокроты, вызывают гиперпродукцию вязкого секрета и снижение мукоцилиарного транспорта (клиренса). Вязкий бронхиальный секрет становится хорошей питательной средой для размножения микроорганизмов (в т. ч. вирусов, бактерий, грибов). Заболевание прогрессирует, нарастает бронхиальная обструкция, развивается оксидативный стресс.

У детей первого года жизни и раннего возраста дренирование сегментарных бронхов затруднено, что обусловлено особенностями их анатомического расположения, а также вследствие того, что маленькие дети много времени находятся в горизонтальном положении. В результате этого происходит застой мокроты, движение ее низкое, особенно в бронхах верхней доли правого легкого, которые располагаются горизонтально, без наклона. Верхнедолевой бронх практически перпендикулярно отходит от бронхиального дерева, что способствует недостаточному его дренированию, полное закрытие его просвета мокротой приводит к развитию ателектаза верхней доли правого легкого. Это типичное расположение ателектаза у младенцев и детей раннего возраста. Вот почему спасительным является лечение муколитиками в сочетании с бронхолитической терапией, особенно если больной ребенок малоподвижен, занимает горизонтальное положение.

В настоящее время при лечении ОРИ широкое распространение получили лекарственные препараты, обладающие целенаправленным воздействием на измененный качественно и количественно бронхиальный секрет [2].

В соответствии с классификацией R. Balsamo и соавт. (2010) выделяют 4 группы мукоактивных препаратов [3]:

1. Экспекторанты (отхаркивающие препараты) увеличивают объем бронхиального секрета; могут вызывать синдром «затопления легких» вследствие значительного увеличения объема мокроты, поэтому не рекомендуются к применению у детей первого года жизни; оказывают непродолжительное действие:

- ингаляции 0,9% физиологическим раствором увлажняют слизистую верхних и нижних дыхательных путей, увеличивают объем мокроты, способствуют улучшению мукоцилиарного транспорта [4];
- гвайфенезин (применяется с 2 лет) входит в состав таких препаратов, как Аскорил, Туссин, Стоптуссин; стимулирует секрецию мокроты и уменьшает ее вязкость, однако может провоцировать развитие обструкции верхних и нижних дыхательных путей [5].

2. Мукокинетики:

- амброксол стимулирует двигательную активность ресничек мерцательного эпителия; повышает синтез и секрецию сурфактанта; активирует серозные клетки желез слизистой оболочки бронхов, увеличивая содержание слизистого секрета, однако для уменьшения вязкости секрета требуется более продолжительное время; не способен разжижать гнойную мокроту [6];
- бронходилататоры (стимуляторы β_2 -адренорецепторов) улучшают мукоцилиарный транспорт [7, 8].

3. Мукорегуляторы:

- карбоцистеин (разрешен детям с 5 лет) регулирует продукцию и вязкость секрета (повышает образование сиаломуцина — структурного компонента мокроты, таким образом, опосредованно влияет на разжижение секрета, не оказывая прямого муколитического действия); редуцирует число бокаловидных клеток, особенно в терминальных бронхиолах; дает противовоспалительный (уменьшает синтез интерлейкинов ИЛ-6, ИЛ-8) и антиоксидантный эффект посредством образования глутатиона; препятствует адгезии риновирусов к эпителию трахеобронхиального дерева за счет уменьшения экспрессии молекул межклеточной адгезии ICAM-1, которые являются рецепторами для риновируса [9–11];
- глюкокортикостероиды регулируют продукцию секрета, обладают противовоспалительным свойством, однако иммуносупрессивное действие ограничивает их применение тяжелыми ОРИ, осложненными острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), шоком или энцефалитом [12];
- полусинтетические и природные макролиды регулируют продукцию секрета, дают противовоспалительный эффект [13].

4. Муколитики:

- дорназа альфа представляет собой рекомбинантную человеческую дезоксирибонуклеазу I — фермент, который селективно расщепляет внеклеточную ДНК, образующуюся в высоких концентрациях в гнойной мокроте из разрушенных лейкоцитов; тем самым снижает вязкость секрета и улучшает его выведение из легких [14]; применяется у детей старше 5 лет для лечения больных преимущественно хроническими заболеваниями легких (бронхоэктатическая болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких, врожденный порок развития легких у детей), реке пневмонии, иммунодефицитных состояний, протекающих с поражением легких;

- N-ацетилцистеин. Ацетилцистеин — N-ацетилированное производное природной аминокислоты L-цистеина — разрешен к применению детям старше 2 лет.

При пероральном приеме препарат хорошо адсорбируется из желудочно-кишечного тракта, достигает высоких концентраций в тканях организма. Ацетилцистеин является истинным муколитиком. Уникальность молекулы ацетилцистеина заключается в способности оказывать быстрый и выраженный муколитический эффект, достигаемый за счет прямого воздействия на структуру мокроты. В молекуле ацетилцистеина содержатся реактивные сульфгидрильные группы, которые разрывают дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты, при этом происходит деполимеризация макромолекул и мокрота становится менее вязкой и легче отделяется при кашле [2]. При этом нет существенного увеличения объема мокроты — нет «синдрома затопления легких» [7]. Это осложнение встречается чаще всего при неоправданном назначении ацетилцистеина одновременно с противокашлевыми средствами вследствие подавления кашлевого рефлекса. У маленьких детей это может потребовать применения отсоса для удаления накопившегося секрета.

Муколитический эффект выраженный и быстрый. Необходимо подчеркнуть, что ацетилцистеин активен в отношении гнойной мокроты, что расширяет спектр назначения препарата и позволяет его применять у пациентов с вирусными и бактериальными воспалительными процессами в трахеобронхиальном дереве.

Кроме того, ацетилцистеин способствует повышению резистентности к вирусу гриппа А, что проявляется снижением частоты и степени выраженности инфекции, замедляет развитие эндотоксин-индуцированного острого респираторного дистресс-синдрома [15]. Существенным преимуществом ацетилцистеина является его антиоксидантное действие, обусловленное наличием SH-группы, способной нейтрализовать свободные радикалы [2]. Хорошо известно, что воспалительные заболевания легких характеризуются резким усилением окислительных процессов в легочной ткани. Оксидативный стресс вносит дополнительный вклад в повреждение бронхов и паренхимы легкого, приводит к изменениям локального иммунного ответа и повышает риск инфекции. Ацетилцистеин защищает клетки от влияния свободных радикалов как путем прямой реакции с ними, так и поставляя цистеин для синтеза глутатиона, а снижение содержания глутатиона сопровождается нарушением функции сурфактанта. Ацетилцистеин предохраняет α 1-антитрипсин (ингибитор эластазы) от инактивирующего воздействия НОС1 — окислителя, вырабатываемого миелопероксидазой активных фагоцитов. Таким образом, реализуется его пневмопротекторное действие [16]. Исследователи считают эти механизмы действия препарата наиболее важными [17].

В последние годы появились работы, в которых показана способность ацетилцистеина снижать образование биопленки бактерий и грибов, а также разрушать зрелые биопленки. Указанный эффект связывают с влиянием ацетилцистеина как антиоксиданта на метаболизм клеток бактерий, продукцию экзополисахаридов — главного компонента матрикса биопленки. Ацетилцистеин может непосредственно разрушать дисульфидные связи энзимов бактерий, которые участвуют в образовании или их экскреции [18].

В исследованиях также показано, что ацетилцистеин способен угнетать рост *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas*

aeruginosa, *Klebsiella pneumonia*, *Enterobacter* spp. и др. бактерий. При этом ацетилцистеин более активен, чем амброксол и карбоцистеин. Так, например, активность по уменьшению жизнеспособности *Staphylococcus aureus* у ацетилцистеина в 6–7 раз выше, чем у амброксола и бромгексина [19]

Включение ацетилцистеина в комплексную терапию детей, больных гриппом и ОРВИ (при наличии бронхита, трахеита, бронхоолита, пневмонии, синусита), с первых дней от момента появления кашля позволяет не только существенно уменьшить продолжительность заболевания, но и снижает в целом риск развития осложнений.

При ОРВИ препараты ацетилцистеина назначают внутрь в суточной дозе для взрослых и подростков старше 14 лет 400–600 мг, разделенной на 2–3 приема, чаще в виде шипучих таблеток или гранулята для приготовления раствора. Безопасность применения ацетилцистеина у детей подтверждена 20 клиническими исследованиями с привлечением 1080 детей в возрасте от 2 месяцев [3].

В настоящее время появилась новинка — АЦЦ® сироп 20 мг/мл с вишневым ароматом, разработанный специально для детей старше двух лет. АЦЦ® сироп не содержит сахара и красителей, мерный шприц и мерный стаканчик позволяют дозировать его с точностью до миллилитра.

Ацетилцистеин необходимо назначать именно в первые часы и сутки от начала заболевания (а не когда кашель уже стал «влажным» или когда не помогли другие препараты), так как на раннем этапе мокроты образуется в дыхательных путях уже много, но она еще не отделяется, ребенок ее еще не откашливает. Клинически это проявляется сухим, непродуктивным кашлем.

При назначении необходимо помнить, что при совместном применении с антибиотиками, такими как тетрациклины (исключая доксициклин), ампициллин, амфотерицин В, возможно их взаимодействие с тиоловой SH-группой ацетилцистеина, что ведет к снижению активности обоих препаратов (интервал между приемом ацетилцистеина и антибиотиков должен составлять не менее 2 ч).

О безопасности ацетилцистеина для человека свидетельствует его большой терапевтический индекс. Так, в экспериментах на крысах гибели животных не зарегистрировано, даже при введении 1 г/кг массы тела. Для человека это эквивалентно 70 г в сутки [15]. Сообщалось о развитии аллергических реакций (кожная сыпь, зуд, крапивница, бронхоспазм, аллергический дерматит, отек Квинке). Длительное введение высоких доз вызывает желудочно-кишечные расстройства (изжога, тошнота, рвота, диарея, ощущение переполнения желудка).

Подводя итог всему вышесказанному, необходимо отметить, что ацетилцистеин выгодно отличается от других муколитиков, что связано не только с его основными положительными свойствами, уменьшающими вязкость и улучшающими дренаж мокроты, но и с наличием ряда дополнительных свойств. Из всех указанных безрецептурных препаратов только ацетилцистеин обладает прямым муколитическим действием в отношении любой мокроты — от слизистой до гнойной. Это средство с доказанной антиоксидантной и детоксикационной активностью и низкой токсичностью. Разнообразие лекарственных форм ацетилцистеина позволяет применять его в самых разных клинических ситуациях. Ацетилцистеин наряду с амброксолом включен в стандарты помощи детям при гриппе и острых респираторных заболеваниях и явля-

АЦЦ®. БЫСТРЕЕ КАШЛЯ



Reg. номер: ЛП-002668

Сироп для детей



ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: АЦЦ® сироп 20 мг/мл. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: ацетилцистеин (acetylcysteine). ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: заболевания органов дыхания, сопровождающиеся образованием вязкой трудноотделяемой мокроты: острые и хронические бронхиты, обструктивный бронхит, трахеит, ларинготрахеит, пневмония, абсцесс легкого, бронхоэктатическая болезнь, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхолиты, муковисцидоз. Острые и хронические синуситы, воспаления среднего уха (средний отит). ПРОТИВПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к ацетилцистеину или другим компонентам препарата, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, беременность и период лактации, кровохарканье, легочное кровотечение, детский возраст до 2 лет. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе, бронхиальная астма, печеночная и/или почечная недостаточность, непереносимость гистамина (следует избегать длительного приема препарата), варикозное расширение вен пищевода, заболевания надпочечников, артериальная гипертензия. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: нечасто (>1/1000, <1/100) наблюдаются кожный зуд, сыпь, экзантема, крапивница, ангионевротический отек, снижение артериального давления, тахикардия; стоматит, боль в животе, тошнота, рвота, диарея, шум в ушах. Кашель является одним из симптомов заболеваний органов дыхания, сопровождающихся вязкой трудноотделяемой мокротой. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: пациентам, соблюдающим диету, направленную на ограничение потребления натрия необходимо учитывать, что 1 мл сиропа содержит 41,02 мг натрия. При применении ацетилцистеина очень редко сообщалось о случаях развития тяжелых аллергических реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона и синдром Лайелла. Возможны взаимодействия с другими средствами (см. соответствующий раздел инструкции). Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ.

ПОДПИСНОЙ ПАКЕТ

ДЛЯ СТУДЕНТОВ И ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ

Пакет включает:

Годовая подписка на журнал «Лечащий Врач»

Книга Издательства «Практическая медицина» на выбор*

Стоимость пакета **1800 руб.**

Полный перечень ЗДЕСЬ

www.lvrach.ru/special/book

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 2015 г.**

Реклама

ется средством первого выбора при ОРИ. Его активное изучение продолжается, и вполне вероятно, что скоро мы получим новые интересные сведения о клинической пользе ацетилцистеина, что откроет новые возможности его применения. ■

Литература

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году: Государственный доклад. Москва. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2015. 206 с.
2. Григорьева Н. Ю. Ацетилцистеин: доказанная польза и перспективные направления // Русский медицинский журнал. 2013. № 26. С. 1256–1259.
3. Белан Ю. Б., Старикович М. В., Сулима О. Н., Шефер Е. П. Ацетилцистеин – возможности клинического применения // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2011. № 5. С. 109–114.
4. Elkins M. R., Robinson M., Rose B. R. et al. National Hypertonic Saline in Cystic Fibrosis (NHSCF) Study Group. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. // The New England Journal of Medicine. 2006. V. 354. P. 229–240.
5. Sisson J. H., Yonkers A. J., Waldman R. H. Effects of guaifenesin on nasal mucociliary clearance and ciliary beat frequency in healthy volunteers // Chest. 1995. V. 107. P. 747–751.
6. Malerba M., Ragnoli B. Ambroxol in the 21 st century: pharmacological and clinical update // Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2008. V. 4 (8). P. 1119–1129.
7. Степанян И. Э. Нестареющий Беродуал: прошлое, настоящее, будущее // Трудный пациент. 2008. Т. 6. № 5–6. С. 41–48.
8. Sears M. R. Safety of long-acting b-agonists: are new data really required? // Chest. 2009. V. 136 (2). P. 604–607.
9. Carpagnano G. E., Resta O., Foschino-Barbaro M. P. et al. Exhaled interleukine-6 and 8-isoprostane in chronic obstructive pulmonary disease: effect of carbocysteine lysine salt monohydrate (SCMCLys). // European Journal of Pharmacology. 2004. V. 505. P. 169–175.
10. Pinamonti S., Venturoli L., Leis M. et al. Antioxidant activity of carbocysteine lysine salt monohydrate // Panminerva Medica. 2001. 43 (3). P. 215–220.
11. Yasuda H., Yamaya M., Sasaki T. et al. Carbocysteine inhibits rhinovirus infection in human tracheal epithelial cells // European Respiratory Journal. 2006. V. 28 (1). P. 51–58.
12. Garrison M. M., Christakis D. A., Harvey E. et al. Systemic corticosteroids in infant bronchiolitis: a meta-analysis // Pediatrics. 2000. V. 105 (4). P. 44–50.
13. Crosbie P. A., Woodhead M. A. Long-term macrolide therapy in chronic inflammatory airway diseases // European Respiratory Journal. 2009. V. 33 (1). P. 171–181.
14. Fuchs H. J., Borowitz D. S., Christiansen D. H. et al. Effect of aerosolized recombinant human Dnase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis // The New England Journal of Medicine. 1994. V. 331 (10). P. 637–642.
15. Борисенко О. А., Бушма К. М. Ацетилцистеин: настоящее и взгляд в будущее // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2013. № 5. С. 32–40.
16. Новиков Ю. К., Белевский А. С. Муколитики в комплексном лечении ХОБЛ // Лечащий Врач. 2001. № 2. С. 62–64.
17. Aruoma O. I., Halliwell B., Hoey B. M. The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide and hypochlorous acid // Free Radical Biology and Medicine. 1989. V. 6 (6). P. 593–597.
18. Батазов С. Я. Ацетилцистеин в лечении инфекций нижних дыхательных путей у взрослых // Лечащий Врач. 2014. № 10. С. 68–71.
19. Симонова О. И. Муколитики для детей: сложные вопросы, важные ответы // Вопросы современной педиатрии. 2014. № 13. С. 26–32.

RU1509376796

Эффективность и безопасность применения макролидов в терапии внебольничных пневмоний у детей

О. И. Пикуза*, доктор медицинских наук, профессор

А. М. Закирова*,¹ кандидат медицинских наук

Ж. Р. Ибрагимова**

А. В. Пикуза*, кандидат медицинских наук

Л. Ф. Рашитов*, кандидат медицинских наук

* ГБОУ ВПО КГМУ МЗ РФ, Казань

** ГАУЗ ЦГКБ № 18, Казань

Резюме. В статье представлены сравнительные результаты исследования эффективности и безопасности джозамицина и кларитромицина в лечении различных форм внебольничной пневмонии микоплазменной и хламидийной этиологии у 65 пациентов.

Ключевые слова: дети, макролиды, внебольничная пневмония, микоплазменная и хламидийная инфекция.

Abstract. The article represents comparative results of research of efficiency and safety of josamycinum and clarithromycinum in treatment of various forms of community-acquired mycoplasma and chlamydeal pneumonia in 65 patients.

Keywords: children, macrolids, community-acquired pneumonia, mycoplasma infection, chlamydeal pneumonia.

Внебольничная пневмония (ВП) сохраняет свою высокую распространенность в России. Ежегодно более полутора миллионов детей наблюдается врачами по поводу ВП, что приблизительно составляет 1% от многочисленной группы детей, переносящих острую респираторную инфекцию [1]. Внимание исследователей многих стран обращено на трансформацию этиологической роли возбудителей заболеваний респираторного тракта с возрастающей значимостью атипичных патогенов, в частности *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* [2–4]. Своеобразие течения воспалительных поражений органов дыхания, инициируемых атипичной флорой, характеризуется склонностью к торпидности, рецидивам, скудными физикальными изменениями в легочной ткани. Кроме того, внебольничные пневмонии, обусловленные хламидийной инфекцией, нередко протекают с наличием труднокупируемого бронхообструктивного синдрома [5–7]. В связи с этим диагноз ставится в относительно поздние сроки — на 5–7 день заболевания, что приводит к более тяжелому течению болезни, часто осложненному и с исходами в хронические инфекционные легочные заболевания.

Одной из важных клинических проблем последних лет является проведение рациональной антибактериальной терапии, что связано с широким распространением резистентных к антибактериальным препаратам штаммов возбудителей, большим числом больных с иммунодефицитными состояниями, высокой частотой смешанных инфекций. Немаловажным следует считать и высокий риск многочисленных осложнений и побочных эффектов подобной

терапии, что заставляет искать новые возможности лечения больших [8].

Известно, что *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* обладают высоким тропизмом к эпителиальным клеткам очагов поражения и персистируют в особых мембраноограниченных зонах эпителия, что является предпосылкой для устойчивости возбудителей к лекарственной терапии и, нередко, причиной ее неудачи [9]. Поэтому лечение микоплазменной и хламидийной инфекций у детей представляется сложной проблемой, и, несмотря на достигнутые успехи, по-прежнему актуален выбор препарата макролидного ряда, отвечающего всем требованиям доказательной медицины, оправдывающего ожидания родителей. Это в полной мере относится к зарегистрированному в Российской Федерации препарату джозамицину (Вильпрафен Солютаб).

Целью настоящей работы было оценить эффективность и безопасность макролидов в терапии внебольничных пневмоний у детей, а также удовлетворенность родителей проводимыми терапевтическими режимами.

Критерии включения в исследование:

- дети в возрасте от 5 до 17 лет с этиологически подтвержденным диагнозом «внебольничная пневмония» микоплазменной и хламидийной этиологии.

Критерии исключения:

- участие в другом клиническом исследовании в данный момент или в течение последних 4 недель;
- при подборе были исключены дети с сопутствующими хроническими заболеваниями в стадии обострения;
- пациенты с аллергией к антибиотикам в анамнезе;
- группа пациентов со слабоположительным результатом IgG-антительного ответа к *C. pneumoniae* и микоплазменному антигену.

¹ Контактная информация: azakirova@gmail.com

Пациенты и методы исследования

Работа выполнена на клинических базах кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО КГМУ МЗ РФ (Казань): педиатрическое отделение клиники медицинского университета и детский стационар ГАУЗ ЦГКБ № 18 (Казань), радиус обслуживания которых включает детское население города Казани, а также ООО «Клинико-диагностическая лаборатория».

В ходе работы было проведено комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование 65 пациентов в возрасте от 6 до 17 лет из общего количества госпитализированных детей в пульмонологическое отделение за период 2010–2014 гг. с подтвержденным диагнозом «внебольничная пневмония», вызванной *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae*. В соответствии с целью исследования дети были рандомизированы на две группы с разными режимами фармакотерапии. В 1-ю (основную) группу численностью 36 пациентов наряду с общепринятой терапией ВП, вызванной *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae*, в качестве антибактериального препарата применялся джозамицин (Вильпрафен в виде диспергируемых таблеток Солютаб) в дозе 40–50 мг/кг/сут в 2 приема в течение 10 дней в виде раствора (суспензии, полученной при растворении диспергируемой таблетки), не содержащего сахара, красителей и обладающего приятным вкусом. Пациентам 2-й группы (n = 29) — группы сравнения — назначали кларитромицин в дозе 7,5 мг/кг каждые 12 часов в течение 10 дней.

Соматическое исследование включало тщательное изучение анамнеза (медико-биологического, генеалогического, социально-гигиенического, аллергологического и респираторного) и оценку симптомов болезни. По показаниям дети были осмотрены специалистами, всем пациентам неоднократно проводились общепринятые параклинические методы обследования. Исследования дыхательной системы включали обзорную и боковую рентгенографию органов грудной клетки, оценку функции внешнего дыхания, степень дыхательной недостаточности оценивалась путем регистрации показателей сатурации кислорода на аппарате «Пульсоксиметр МД300К». Все полученные результаты фиксировались в специально разработанной индивидуальной карте и медицинской карте стационарного больного.

Наличие атипичной флоры подтверждали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), а также путем динамической регистрации уровня IgG-антител к вышеуказанным возбудителям на иммуноферментном анализаторе с использованием тест-систем, разработанных в лаборатории иммунохимической диагностики ГУ НИИВС им И.И. Мечникова РАМН и ЗАО «Вектор-Бест». Диагностически значимое нарастание титра антител к микоплазмам и хламидиям в 3 и более раза (1:20) в соответствии с критериями G. T. Grayston и соавт. [10] нами расценивались как положительный результат, в то время как при наличии титра 1:10 (слабоположительный результат) дети не включались в исследование.

Безопасность изучавшихся терапевтических режимов оценивалась по следующим критериям: переносимость, возникновение аллергических реакций, по частоте/количеству нежелательных явлений. При анализе переносимости препарата использовали градации: очень хорошая, хорошая, удовлетворительная, неудовлетворительная. С целью получения информации со стороны родителей об эффективности препарата в лечении их детей нами была разработана анкета, которую они заполняли по окончании лечебного процесса. Удовлетворенность результатами лечения джоза-

мицином родители пациентов оценивали по интегральной шкале IMPSS (Integrative Medicine Patient Satisfaction Scale):

- полностью удовлетворен;
- удовлетворен;
- отношусь нейтрально;
- неудовлетворен;
- крайне неудовлетворен.

Как дополнительные показатели эффективности оценивались:

- доля родителей, оценивших использовавшийся терапевтический режим как удобный и простой;
- доля родителей, уверенных («полностью удовлетворен» и «удовлетворен») в безопасности и эффективности терапии своих детей к окончанию лечебного периода;
- средняя выраженность симптомов пневмонии (оценка родителями по 4-балльной шкале) в ходе исследования и к окончанию лечебного периода:
 - а) динамика типичных симптомов (кашель, учащение дыхания, катаральные явления, повышение температуры тела) для данного заболевания: 0 — симптомы отсутствуют, 1 — выражены незначительно, 2 — выражены умеренно, 3 — выражены значительно;
 - б) динамика общих симптомов (головная боль, снижение аппетита, вялость, утомляемость): 0 — симптомы отсутствуют, 1 — выражены незначительно, 2 — выражены умеренно, 3 — выражены значительно.
- общая продолжительность пребывания пациентов в стационаре;
- успешность терапии джозамицином либо необходимость замены антибиотика;
- комплаентность.

В качестве конечной цели в исследовании определялась доля родителей, уверенных в безопасности и эффективности лечения своих детей к окончанию лечебного периода.

Статистическая обработка проводилась при помощи пакета программ Statistica for Windows 6.0 (StatSoft, США). Качественные данные представлены в виде абсолютных или относительных (%) частот. При проведении клинической характеристики пациентов количественные данные представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратичного отклонения, при сравнении средних — в виде среднего арифметического и 95% доверительного интервала. Разницу значений считали статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Нами проведен детальный клинический анализ детей с ВП, обусловленной микоплазменной и хламидийной инфекцией. С этой целью были изучены данные из историй развития детей (форма № 112/у). Выявлена высокая частота отягощающих факторов и фоновых состояний среди больных ВП. Так, отягощенный наследственный анамнез был отмечен у 47,7% (n = 31) пациентов, осложненный антенатальный период в 43,1% (n = 28) случаях, перинатальную травму ЦНС перенесли 33,8% (n = 22) детей. Среди всех обследованных с воспалительным процессом в легочной ткани 75,4% (n = 49) имели сопутствующую хроническую патологию в стадии ремиссии. К группе часто болеющих относились 64,6% (n = 42) детей.

Клинически дебют ВП, обусловленной атипичной микрофлорой, у обследованных детей изначально напоминал симптоматику острого респираторного заболевания (например, фарингит, аденоидит). Заболевание начиналось остро, с подъема температуры тела до фебрильных цифр и недомогания, в ряде случаев — 63,1% (n = 41) отмечалась головная и мышечные боли, слабость, вялость и другие симптомы интоксикации,

Таблица 1

Исходная клиническая характеристика исследуемых групп с разными терапевтическими режимами			
Показатель	Применение джозамицина (n = 36)	Применение кларитромицина (n = 29)	P
Девочки, %	58,4	65,5	0,580
Возраст, лет	12,64 ± 3,53	12,18 ± 3,26	0,567
Отягощенный наследственный анамнез, %	47,2	48,3	0,712
Осложненный антенатальный период, %	44,5	37,9	0,615
Сопутствующая патология	77,8	75,8	0,764
Относились к группе часто болеющих детей, %	63,9	62,7	0,803
Симптомы интоксикации	61,1	65,5	0,676
Бронхобструктивный синдром	30,6	37,9	0,602

Примечание. n — число пациентов.

Таблица 2

Клиническая характеристика течения ВП у наблюдаемых детей					
Клинические проявления		Джозамицин, n = 36		Кларитромицин, n = 29	
		Абс.	%	Абс.	%
Температурная реакция	37,5-38,4 °C	16	44,4	15	51,7
	< 37,5 °C	20	55,6	12	41,4
Продолжительность лихорадки	1 день	24	66,7	16	55,2
	До 3 дней	8	22,3	10	34,5
	Более 3 дней	3	8,3*	6	20,7
Продолжительность симптомов интоксикации	До 3 дней	25	69,4	14	48,3
	Более 3 дней	6	16,7*	9	31,0
Продолжительность кашля	До 3 дней	21	58,3	11	37,9
	Более 3 дней	15	41,6	18	62,1
Сроки купирования физикальных изменений	К 3-5 дню	24	66,7	13	44,8
	К 7-10 дню	12	33,4	16	55,2

Примечание. * p < 0,05 по отношению к группе сравнения, n — число пациентов.

который купировался на ранних сроках пребывания в стационаре (2-4 день). Возникало першение, охриплость и боль в горле, заложенность носа, выделения из носовых ходов, конъюнктивит. При этом, несмотря на гипертермию и сохранения лихорадки более длительно на фебрильном уровне, симптомы интоксикации у большинства детей на фоне микоплазменного инфицирования были не столь выражены, что служит, вероятно, одним из немногих специфических признаков, в частности, микоплазменной инфекции. Через несколько дней от начала заболевания отмечался сухой, навязчивый или приступообразный кашель. У 33,8% (n = 22) пациентов отмечался бронхообструктивный синдром, причем в подавляющем большинстве они имели этиологически доказанную хламидийную инфекцию. Как правило, на 4-5 день заболевания после короткого периода улучшения общего состояния у детей данной группы вновь отмечался подъем температуры, изменялся характер кашля: с сухого и малопродуктивного он становился продуктивным с отхождением слизисто-гноной мокроты.

Следует подчеркнуть несоответствие физикальных и рентгенологических данных. Аускультативные изменения в легких носили скудный характер, лишь у части больных на фоне жесткого или ослабленного дыхания выслушивались рассеянные сухие и разнокалиберные влажные хрипы. При этом рентгенологически выявлялись двусторонние очаги негетерогенной инфильтрации. Гематологические сдвиги характеризовались увеличением скорости оседания эритроцитов (СОЭ) (32,3%, n = 21), умеренным лейкоцитозом (16,9%, n = 11), причем в половине случаев показатель СОЭ возрастал на фоне нор-

мального общего количества лейкоцитов в крови. В лейкоцитарной формуле у 61,5% (n = 40) больных регистрировались изменения в виде нейтрофилии (7,7%, n = 5), палочкоядерного сдвига влево (9,2%, n = 6), умеренного лимфоцитоза (13,8%, n = 9) и анэозинофилии (10,8%, n = 7). Следовательно, примерно у половины детей с ВП, вызванной *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae*, воспалительный процесс протекал на фоне аретивных показателей крови, что указывает, по всей вероятности, на гипорезистентное состояние организма.

Сводные данные по клинической характеристике ВП представлены в табл. 1.

Из приведенных данных видно, что пациенты обеих изучаемых групп имели схожую исходную клиническую картину и половозрастную характеристику, без достоверных различий в каком-либо из изучавшихся показателей.

Выбор метода лечения выполнялся путем соблюдения следующих правил: этиологического фактора и возраста пациентов, обеспечения надежного излечения от инфекции, отсутствия нежелательных лекарственных реакций. Известно, что 16-членный макролидный антибиотик выгодно отличается от своих предшественников (14-членных и 15-членных). Препарат джозамицин оказывает менее выраженное влияние на метаболизм печеночных ферментов, надежно защищен от воздействия желудочного сока, не проявляет прокинетического действия, обладает высокой биодоступностью и минимальным взаимодействием с другими лекарственными препаратами, в отличие от его предшественника — 14-членного макролида — кларитромицина.



Рис. 1. Доля родителей, оценивших применявшийся терапевтический режим с использованием джозамицина как простой и удобный

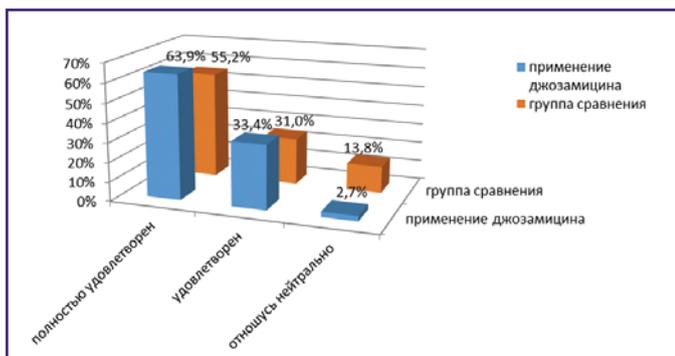


Рис. 2. Доля родителей, уверенных («полностью удовлетворен» и «удовлетворен») в безопасности лечения своих детей к окончанию лечебного периода

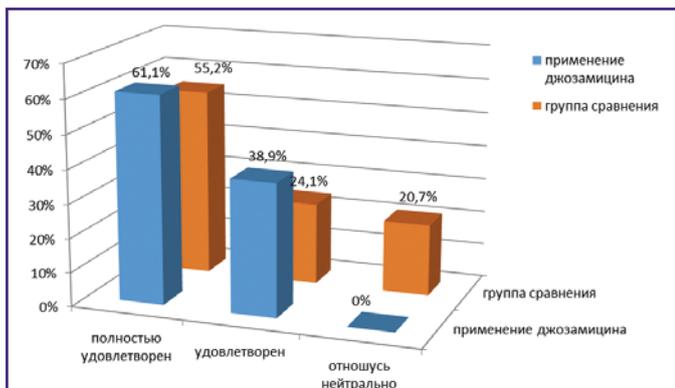
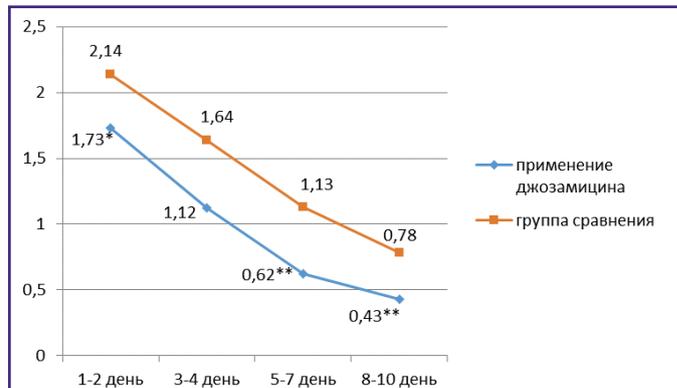


Рис. 3. Доля родителей, удовлетворенных общей продолжительностью пребывания своих детей в стационаре

Терапевтическая эффективность назначаемых макролидов наблюдаемым пациентам не имела существенных различий, тем не менее, можно отметить более ранние сроки купирования симптомов интоксикации и меньшую продолжительность лихорадки при лечении джозамицином (табл. 2).

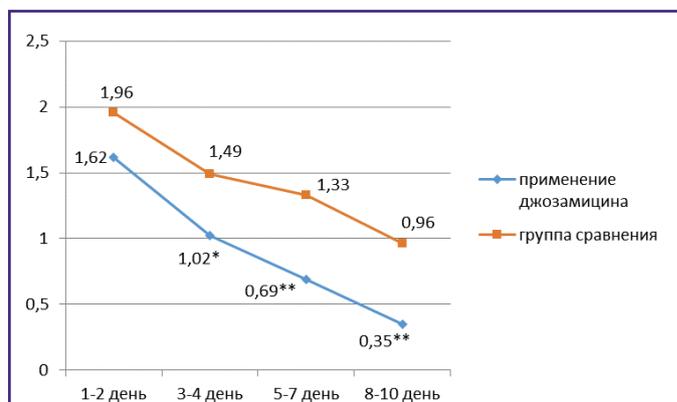
Нами было установлено, что при применении джозамицина практически все родители 1-й группы были уверены в безопасности лечения детей, причем во 2-й группе пациентов, которые получали кларитромицин, таких родителей оказалось меньше (рис. 1–3).

Существенные различия нами были установлены в показателях, характеризующих клиническую эффективность изучаемых терапевтических режимов с точки зрения родителей. Выявленные различия оставались статистически значимыми на всем протяжении наблюдения за детьми (рис. 4–5).



Примечание. * $p < 0,05$ по отношению к группе сравнения; ** $p < 0,01$ по отношению к группе сравнения.

Рис. 4. Динамика оценки родителями выраженности типичных симптомов по 4-балльной шкале: 0 — симптомы отсутствуют; 1 — выражены умеренно; 2 — выражены значительно



Примечание. * $p < 0,05$ по отношению к группе сравнения, ** $p < 0,01$ по отношению к группе сравнения.

Рис. 5. Динамика оценки родителями выраженности общих симптомов по 4-балльной шкале: 0 — симптомы отсутствуют; 1 — выражены незначительно; 2 — выражены умеренно; 3 — выражены значительно

В ходе исследования также были установлены причины неудовлетворенности родителей терапией ВП, которую получают их дети. Так, во второй группе с использованием кларитромицина 34,4% родителей отметили причины неудовлетворенности используемого препарата, тогда как среди родителей, чьи дети получали джозамицин, таких было всего лишь 5,5% ($p < 0,001$; рис. 6).

Одна из наиболее частых причин неудовлетворенности родителей была связана с развитием нежелательных лекарственных реакций (аллергическая реакция, диспепсия, рвота) у 13,8% детей из группы сравнения, тогда как в основной группе мы наблюдали всего один случай появления аллергической сыпи. Неуверенность в безопасности применяемых препаратов может стать причиной низкой приверженности населения к лечению 14-членными макролидами.

Таким образом, препарат джозамицин обладает хорошей переносимостью, серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было. В проведенном исследовании было установлено, что практически все родители пациентов (94,4%), получавших терапевтический режим на основе джозамицина, уверены в эффективности и безопасности лечения.



Рис. 6. Причины неудовлетворенности родителей терапией ВП, которую получает их ребенок (указан только один ответ)

Заключение

Макролидные антибиотики по-прежнему остаются основными препаратами для лечения респираторного микоплазмоза и хламидиоза у детей. Данное исследование впервые проведено с позиций изучения клинической эффективности и удовлетворенности родителей лечением ВП с использованием разных терапевтических режимов: назначение джозамицина и кларитромицина. В ходе исследования нами оценивалась безопасность, эффективность, удобство применения данных лекарственных средств и количество дней госпитализации с учетом мнения родителей. Джозамицин создает наиболее высокие внутриклеточные концентрации, благодаря чему, по-видимому, он проявляет более высокий бактерицидный эффект в отношении микоплазменной и хламидийной инфекции.

Таким образом, как показали наши исследования, терапевтический режим на основе назначения джозамицина, по мнению родителей пациентов, является более удобным и простым при практическом отсутствии нежелательных реакций. ■

Литература

1. Куценко М.А., Чучалин А.Г. Внебольничные инфекции нижних дыхательных путей: роль и место респираторных фторхинолонов // Русский медицинский журнал. 2013. Т. 21. № 5. С. 242–248.
2. Defilippi A., Silvestri M., Tacchella A. et al. Epidemiology and clinical features of Mycoplasma pneumoniae infection in children // Respir. Med. 2008; 102 (12): 1762–1768.
3. Marguet C. Bronchopulmonary infections in the infant and the child // Rev. Prat. 2005; 57 (11): 1237–1244.
4. Tjhie J. H., Dorigo-Zetsma J. W., Roosendaal R. Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae in children with acute respiratory infection in general practices in The Netherlands // Scand. J. Infect. Dis. 2000; 32 (1): 13–17.
5. Таточенко В. К. Джозамицин в педиатрической практике // Педиатрия. 2011. Т. 90. № 5. С. 124–128.
6. Хламидийные инфекции. Материалы 4-го Европейского конгресса по хламидиям Европейского общества по изучению хламидий, 20–23 августа 2000, Хельсинки, Финляндия. ИППП. 2001. V. 2. С. 32–36.
7. Зайцева О. И., Шербакова М. Ю., Самсыгина Г. В. «Новая» хламидийная инфекция. Медицинская библиотека сервера MedLinks.ru, опубликована 11–12.2006.
8. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания: Рук. Для практ. врачей / Под общ. ред. А. Г. Чучалина. М.: Литтера, 2004. 874 с.
9. «Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика». Научно-практическая программа. Российское респираторное общество. М., 2011.
10. Grayston J. T., Campbell L. A., Kuo C. C. et al. // J. Infect. Dis. 1990. V. 161. P. 618–625.

Инъекционная
эффективность
в таблетках*



при респираторных
инфекциях

astellas
№1 в назначениях
антибиотиков¹

Вильпрафен® Солютаб®
джозамицин

Эффективный в отношении штаммов,
резистентных к кларитромицину
и азитромицину^{2,3}

Самый активный из макролидов
в отношении стрептококков⁴



* С.В. Яковлев, Е.В. Довгань. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача. №6, 2014г., стр. 4-6.
1. Препараты компании Астеллас занимают первое место по назначениям врачами антибиотиков в крупнейших городах России. Настоящая информация основана на исследованиях, проводимых ООО «Синвейт Комкон», и действительна по состоянию на апрель 2014 года.
2. С.В. Сидоренко и соавт. Клиническая фармакология и терапия. 2008. 2: 28-32.
3. Азовскова О.В., Козлов Р.С., Кречикова О.И., Иванчик Н.В. КМАХ, 2012, Том 14, №4, стр. 309-321
4. Р.С. Козлов, О.В. Сивая и соавт. Динамика резистентности S. pneumoniae к антибиотикам в России за период 1999-2009гг. (результаты многоцентрового проспективного исследования ПЕГАС), КМАХ, 2010, Том 12, №4, стр. 329-341.

Для специалистов здравоохранения
Представительство Частой компании с ограниченной ответственностью «Астеллас Фарма Юрп Б.В.»
109147, Россия, Москва, ул. Марксистская, 16. Тел.: +7(495) 737 07 55
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ РЕКЛАМА.
С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
RUS/SOL/09.2014/Kuzn/350

Применение пробиотиков в педиатрии: анализ лечебного и профилактического действия с позиций доказательной медицины

Е. А. Корниенко*,¹, доктор медицинских наук, профессор

Л. Н. Мазанкова**, доктор медицинских наук, профессор

А. В. Горелов***, доктор медицинских наук, профессор

Е. В. Ших***, доктор медицинских наук, профессор

Л. С. Намазова-Баранова****, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

И. А. Беляева****, доктор медицинских наук

* ГБОУ ФКП и ДПО СПб ГПМУ МЗ РФ, Санкт-Петербург

** ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, Москва

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

**** ФГБУ НЦЗД МЗ РФ, Москва

Резюме. Широкий спектр функций, выполняемых пробиотическими штаммами, позволяет использовать их разносторонний терапевтический потенциал для комплексного воздействия на макроорганизм. Важен постоянный анализ лечебного и профилактического действия пробиотиков на микробиоту ребенка с позиций новых научных технологий и доказательной медицины с целью их рационального выбора при различных заболеваниях.

Ключевые слова: дети, дисбиоз, диарея, лечение, пробиотики.

Abstract. Wide range of functions performed by probiotic strains, allows to use there versatile therapeutic potential for complex effect on the macroorganism. It is important to conduct ongoing analysis of therapeutic and preventive effect of probiotics on child's microbiota from the point of view of new scientific technologies and evidence-based medicine, in order to provide their rational choice in different diseases.

Keywords: children, dysbiosis, diarrhea, treatment, probiotics.

В настоящее время в связи с появлением новых данных научных исследований в области микробиологии и с применением геномики, протеомики, метаболомики и др. произошло изменение представлений о состоянии и роли микробиоты в поддержании различных жизненно важных функций макроорганизма [1]. Благодаря развитию новых научных направлений в исследовании микробиологии выявлены тонкие механизмы реагирования микробиоты на различные стрессовые воздействия внешней среды и установлены факторы, поддерживающие биохимические, метаболическое и иммунобиологическое равновесия, необходимые для сохранения стабильных взаимоотношений между макроорганизмом и микробиотой [2].

При микробиологических нарушениях возможно проявление патогенных свойств микробиоты с последующим развитием различных заболеваний, в генезе которых могут лежать процессы нарушения колонизационной резистентности, снижения антимикробных эффектов и барьерной функции эпителия, дефицита механизмов иммунномодуляции. Что приводит к развитию воспалительных, аллергических, иммунодефицитных и др. заболеваний, триггером которых является дисбиоз кишечника. Наиболее тяжело у детей протекают так называемые эндогенные инфекции, вызванные активацией условно-патогенной флоры, возникающие на фоне соматических заболеваний и иммунодефицита и проявляющиеся развитием сепсиса, нередко заканчивающиеся летально. В связи с этим актуальной проблемой является разработка мероприятий по профилактике нарушений микробиоценоза и их коррекции при различных заболеваниях инфекционного и неинфекционного генеза.

Для восстановления нарушений структуры микробиоценоза применяются пробиотики, пребиотики, синбиотики [3].

Попытки воздействовать на кишечный микробиом и через него на здоровье человека имеют долгую историю, связанную с именем великого русского ученого, лауреата Нобелевской премии И. И. Мечникова, который в 1907 в своей книге «Этюды оптимизма» описал благоприятную роль молочнокислых бактерий в сохранении здоровья человека. С 30-х годов прошлого столетия ведут отсчет препараты, содержащие лактобациллы и бифидобактерии. Сам термин «пробиотики», буквально означающий «за жизнь», возник позднее, в 60-е годы, как альтернатива термину «антибиотики», буквально означающему «против жизни». Lilly и Stillwell [4] ввели понятие «пробиотики», а в 1974 г. Parker дал им определение [5].

В 2002 году определение пробиотиков было дано рабочей группой

¹ Контактная информация:
elenkornienk@yandex.ru

Таблица 1

Виды и штаммы микроорганизмов, входящих в состав пробиотиков		
Род	Вид	Штамм
<i>Lactobacillus</i>	<i>L. rhamnosus</i> <i>L. acidophilus</i> <i>L. plantarum</i> <i>L. reuteri</i> <i>L. fermentum</i> <i>L. lactis</i> <i>L. casei</i> <i>L. bulgaricum</i>	LGG
<i>Bifidobacterium</i>	<i>B. bifidum</i> <i>B. longum</i> <i>B. lactis</i> <i>B. infantis</i> <i>B. adolescentis</i>	BB46 BB12
<i>Streptococcus</i>	<i>S. thermophilus</i>	TH4
<i>Enterococcus</i>	<i>E. faecium</i>	SF68
<i>Saccharomyces</i>	<i>S. boulardii</i>	

Таблица 2

Критерии для использования штамма в качестве пробиотика [10]
<p>Микроорганизм должен быть или иметь следующие свойства:</p> <ul style="list-style-type: none"> • полностью идентифицирован: род, вид и штамм; • жизнеспособным и стабильным (по крайней мере, в течение короткого времени) в желудочно-кишечном тракте и устойчивым к желчным кислотам и пищеварительным ферментам; • прикрепляться к поверхности слизистой оболочки и сохранять функциональные свойства в кишечнике (по крайней мере, в течение короткого времени); • стабильным во время производственного процесса, в процессе обработки, подготовки и хранения; • иметь достаточное количество жизнеспособных клеток; • изучен <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> исследованиях, в которых должна быть доказана его клиническая эффективность, в том числе специальные эффекты; • микроорганизм не должен ассоциироваться с заболеванием или нести гены резистентности к антибиотикам, у него должны отсутствовать патогенные эффекты и токсичность

Продовольственной и сельскохозяйственной организации ООН (Food and Agriculture Organization, FAO, FAO)/Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) [6]: «Пробиотики — это живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах вызывают улучшение здоровья организма-хозяина».

В этом определении заложены основные требования, предъявляемые к препаратам и продуктам, которые претендуют на то, чтобы быть отнесенными к пробиотикам: сохранность живых микробов, их достаточное количество и доказанная эффективность. Однако ряд исследований последних лет продемонстрировал эффективность не только живых микробов, но и определенных компонентов бактерий, в частности, их ДНК [7], поэтому в дальнейшем определение пробиотиков может быть пересмотрено. Тем не менее, в совместных рекомендациях FAO/ВОЗ утверждается, что в качестве пробиотиков не применяют неживые и генетически модифицированные микроорганизмы, при этом микробы должны сохранять

жизнеспособность при прохождении по пищеварительному тракту вплоть до толстой кишки [8]. Следует подчеркнуть также, что данное определение не предполагает обязательное человеческое происхождение бактериального штамма в качестве критерия отбора, а оценивать действие пробиотика рекомендуется в соответствии с оказываемым эффектом [9]. Только штаммы, доказавшие свою клиническую эффективность в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, могут быть использованы для производства пробиотиков (табл. 1).

Пробиотики выпускаются в виде капсул, таблеток, пакетов-саше или порошков и содержатся в различных ферментированных пищевых продуктах. При этом пробиотические препараты и продукты могут содержать один микроорганизм или смесь из нескольких видов. Наличие бактериального синергизма оправдывает применение препаратов, содержащих симбиотные штаммы пробиотиков, так как способность к адгезии увеличивается при сочетании штаммов.

В научных кругах пробиотики обозначаются в соответствии с номенклатурой, с учетом их рода, вида и буквенно-цифрового обозначения, например, *L. rhamnosus* GG (LGG). Для того, чтобы микроорганизм мог быть применен в качестве пробиотика, он должен соответствовать следующим критериям (табл. 2).

При выборе пробиотического препарата возникает несколько проблемных вопросов, первый из которых — выживаемость входящих в его состав микроорганизмов. Как указывалось выше, функциональными свойствами, в частности, адгезией, обладают только живые микробы. Поэтому сохранность жизнеспособных штаммов в пробиотическом продукте или препарате является важнейшим требованием и должна быть доказана в микробиологических исследованиях готового продукта. Для этого, по рекомендации FAO/ВОЗ, пробиотические штаммы должны храниться в виде коллекций в соответствии с международной номенклатурой и периодически проверяться бактериологиче-

ски с последующим генотипическим анализом для подтверждения свойств и устойчивости штамма [6]. Второй вопрос, который возникает при назначении пробиотика, — оптимальная доза. Она может существенно варьировать и устанавливается по клинической эффективности. Хотя единой дозы для различных пробиотиков не существует, она устанавливается для каждого препарата по результатам клинических исследований, рядом работ было показано, что минимально достаточной дозой, способной осуществлять значимое действие, может считаться доза не менее 10^7 КОЕ в сутки [6, 11].

Следует учитывать разрушительное действие желудочного сока на незащищенную микрофлору. Доказано, что лишь небольшое число штаммов лактобацилл и бифидобактерий обладает кислотоустойчивостью, большинство микробов погибает в желудке. Поэтому предпочтительны пробиотики, заключенные в кислотоустойчивую капсулу. По данным А. Bezkorovainy [12], лишь 20–40% некоторых штаммов выживает в желудке. Из 10^8 микробных тел лактобактерий, принятых в кислотоустойчивой капсуле, в кишечнике обнаруживается 10^7 , после приема такого же количества в йогурте — 10^4 микробных тел, а после приема той же дозы в виде порошка натошак микробы в кишечнике не обнаруживаются вовсе.

В тонкой кишке пробиотики подвергаются воздействию желчных кислот и панкреатических ферментов. Вследствие этого многие микробы, например *L. fermentum KLD*, почти полностью погибают. Это может объясняться усилением проницаемости клеточной мембраны, которая развивается в ответ на воздействие желчных кислот. В то же время *LGG*, *L. reuteri*, *S. boulardii* оказались резистентны к воздействию желудочного и панкреатического сока, а также желчи. Выживание большинства бактерий зависит от того, каким образом они принимаются: в защитной капсуле, в виде йогурта, с молоком или без всякой защиты. Эти данные ставят под сомнение эффективность незащищенных и не обладающих кислотоустойчивостью пробиотиков, а также обосновывают целесообразность приема незащищенных препаратов во время еды. Исключение составляют дети первого года жизни, которые из-за более высоких значений pH в желудке могут получать пробиотики

в незащищенном виде, но и для них оптимален прием препарата во время еды, поскольку буферные свойства молока повышают сохранность микроорганизмов. Включение пробиотиков в состав молочной смеси обеспечивает их сохранность и оправдано в связи с доказанным в ряде работ присутствием в женском молоке микроорганизмов, в том числе — лактобацилл и младенческих бифидобактерий. Научный комитет по питанию Еврокомиссии рекомендует использовать пробиотики в детском питании [13]. Выбор штамма бифидобактерий должен проводиться в соответствии с возрастными особенностями кишечного микробиома. Так, назначение *B. lactis BB12* целесообразно детям раннего возраста, а *B. longum BB46* — детям старшего возраста и взрослым.

Важнейшим условием выбора штамма в качестве пробиотика является безопасность.

Под безопасностью понимают:

- отсутствие патогенных свойств у микроорганизма;
- фенотипическую и генотипическую стабильность;
- отсутствие риска передачи генов антибиотикорезистентности другим микробам, обитающим в кишечнике;
- отсутствие возможности повреждать и преодолевать слизистый кишечный барьер;
- временный характер колонизации кишечника (способность к самоэлиминации).

Последний аспект был изучен по обнаружению микробов, входящих в состав пробиотика, после окончания его приема. Срок персистенции в кишечнике пробиотических микробов составил от 2 до 7 дней [14]. То есть целью назначения пробиотиков является не колонизация ими кишечника пациента, а выполнение ими необходимых функций и последующая самоэлиминация.

Механизм действия пробиотиков и возможности применения

Действие пробиотиков не сводится к простому заселению кишечника, как это зачастую представляется. Влияние пробиотиков более сложно и многопланово, оно осуществляется на трех уровнях:

- 1) в полости кишечника: конкуренция с патогенной и условно-патогенной микробиотой;

- 2) на уровне эпителия кишечника: усиление защитного кишечного барьера;

- 3) на уровне иммунной системы кишечника: иммуномодулирующий эффект.

Действие пробиотиков осуществляется благодаря:

- способности синтезировать бактерицидные вещества, например, белки бактериоцины, а также продукты микробного метаболизма (молочная кислота и короткоцепочечные жирные кислоты, перекись водорода, сероводород);
- конкуренции за питательные вещества и факторы роста;
- снижению внутриполостного pH (молочная кислота, короткоцепочечные жирные кислоты);
- предотвращению адгезии и инвазии в слизистую оболочку патогенных микробов (колонизационная резистентность).

Многие пробиотики обладают прямым антитоксическим действием. Они способны нейтрализовать цито- и энтеротоксины вирусов и бактерий: энтеропатогенных и энтеротоксигенных штаммов эшерихий, клостридий, холеры. Так, в ряде исследований [15] было показано снижение секреции натрия и воды и образования цАМФ в кишечнике больных острой инфекционной диареей на фоне назначения пробиотиков. S. Resta-Lenert, K. E. Barrett [16] показали, что *L. acidophilus* и *S. thermophilus* не действуют на кишечную секрецию сами по себе, но снижают ее после стимуляции энтеротоксином. Этим объясняется быстрое устранение диареи на фоне назначения пробиотиков при острых кишечных инфекциях. Наиболее сильное прямое антимикробное и антитоксическое действие было доказано у *S. boulardii*, *L. reuteri* и *LGG*. Антитоксический эффект доказан у *LGG* (к *Rotavirus*, *C. difficile*, *E. coli*), у *E. faecium SF-68* (к *C. difficile*, *E. coli*), у *S. thermophilus* (к *E. coli*), у *L. reuteri* (к *H. pylori*, *E. coli*). Прямое антимикробное и антитоксическое действие пробиотиков позволяет с успехом применять их в лечении инфекционных диарей, а также для профилактики нозокомиальных и хронических инфекций [15].

Влияние пробиотиков на состояние кишечного барьера

Важнейшим свойством пробиотиков является их способность к адге-

Критерии международных и отечественных научных исследований			
Класс рекомендации	Уровень доказательности		Тип исследований
A	1	1a	Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), хорошего методологического качества и однородности
		1b	Отдельные РКИ с узким доверительным интервалом
		1c	Отдельные РКИ с вероятностью систематической ошибки
B	2	2a	Систематический обзор однородных когортных исследований
		2b	Отдельные когортные исследования (включая РКИ низкого качества, например, с периодом наблюдения < 80%)
		2c	Неконтролируемые когортные исследования/экологические исследования
	3	3a	Систематический обзор однородных исследований случай-контроль
		3b	Отдельные исследования случай-контроль
C	4	Серии клинических случаев/когортные исследования или исследования случай-контроль низкого качества	
D	5	Мнение экспертов без четкой клинической оценки или основанное на физиологических, фундаментальных исследованиях по изучению «основных принципов»	

зии. Они фиксируются в слизистом слое над эпителием посредством гликоконъюгированных рецепторов, обеспечивая тем самым колонизационную резистентность и препятствуя адгезии и инвазии патогенов. На культуре колоноцитов Сасо-2 [17] было показано, что живые штаммы пробиотиков адгезируются к эпителию и вызывают тем самым:

- укрепление цитоскелета клеток кишечного эпителия (усиливается экспрессия тропомиозина ТМ-5, синтез актина);
- усиление синтеза и фосфорилирования белков межклеточных соединений (зонула окклюдинов-1 и 2);
- повышение синтеза муцина (стимуляция генов MUC2, MUC3 и MUC5);
- стимуляцию синтеза и активации рецептора эпителиального фактора роста (EGF);
- увеличение синтеза полиаминов, являющихся гормоноподобными веществами, усиливающими процессы регенерации эпителия.

Все эти механизмы в конечном итоге способствуют усилению кишечного барьера как на уровне эпителия, так и слизистого барьера. Эти эффекты пробиотиков были установлены как *in vitro*, так и *in vivo*, что подтверждалось у пациентов данными лактулозаманнитолового теста [15]. Способность к адгезии *in vitro* отличается у разных представителей пробиотиков. По данным M. Juntunen с соавт. [18], она максимальна у *LGG* (34%), высока у *B. lactis BB12* (31%) и существенно ниже у *L. acidophilus LA5* (4%), *L. casei Shirota* (1%), *L. paracasei F-19* (3%). Способность к адгезии увеличивается при сочетании штаммов, в частности, при совмест-

ном применении *LGG + BB12* адгезия нарастает до 39–44%.

Влияние пробиотиков на иммунную систему и иммуномодулирующий эффект

Адгезия пробиотиков к кишечному эпителию и присутствие их в составе биопродукта в покрывающей поверхности эпителия слое слизи обеспечивает их взаимодействие с иммунной системой кишечника. Они оказывают влияние на врожденный и адаптивный иммунный ответ на уровне эпителия, дендритных клеток, моноцитов/макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, НК-клеток. Пробиотики препятствуют апоптозу путем активации антиапоптотической Akt-протеинкиназы и улучшают тем самым состояние кишечного эпителия, как было показано в эксперименте с назначением *LGG* при цитокин-индуцированном апоптозе [19]. Пробиотические микробы распознаются дендритными клетками, которые регулируют адаптивный Т-клеточный иммунный ответ [20]. Под влиянием этих сигналов при встрече с неизвестным микробом может происходить переключение дифференцировки Th0-лимфоцитов на Th1-путь и стимуляция выработки провоспалительных цитокинов. Такой ответ типичен для инфекций. Но дендритные клетки кишечника отвечают также за формирование иммунологической толерантности к собственной кишечной микрофлоре и пищевым антигенам: они направляют дифференцировку Th0 в сторону образования Th3 и Tg (регуляторных) клеток с соответствующей выработкой ИЛ-10 и трансформирующего ростово-

го фактора β. Толерогенное действие бифидобактерий младенческих штаммов было продемонстрировано как в экспериментах *in vitro* на культуре кишечного эпителия, так и в клинических исследованиях [21].

Очевидно, что разные штаммы пробиотиков способны по-разному восприниматься иммунной системой, более того — восприятие каждого из них может быть индивидуально, поскольку зависит от состояния иммунной системы и собственной микрофлоры хозяина. Большинство клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что только определенные пробиотические штаммы лактобацилл (*LGG*, *L. reuteri*, *L. casei*) и младенческие штаммы бифидобактерий (*B. lactis BB12*) оказывают стимулирующее воздействие на дендритные клетки кишечника с последующим образованием Tg-клеток и выработкой ИЛ-10, то есть способствуют формированию иммунологической толерантности. Эта селективность объясняется способностью некоторых пробиотических штаммов связывать внутриклеточные молекулы адгезии 3-grabbing non-integrin (DC-SIGN), что облегчает индукцию дендритными клетками образования Tg-клеток [22]. Изменение регулируемого дендритными клетками баланса адаптивного иммунитета под влиянием пробиотиков сопровождается снижением, с одной стороны, провоспалительного ответа (Th1, Th12), с другой — образования Th2 и синтеза IgE [23]. Так, прием *LGG* в течение 2 недель сопровождался снижением продукции ИФН-γ и ИЛ-2, а также ИЛ-4 периферическими Т-лимфоцитами [24]. Пробиотики уси-

ливают образование антител (IgG, IgA, IgM) В-лимфоцитами, этот эффект усиливает иммунный ответ пациента на фоне инфекций и после вакцинаций [25]. Иммуномодулирующее действие пробиотиков раскрывает широкие перспективы для их применения в разных клинических ситуациях. Противовоспалительный эффект, оказываемый пробиотиками, может быть не только локальным, но и системным и сопровождается снижением как желудочно-кишечных, так и внекишечных проявлений воспаления [15].

Клиническое применение пробиотиков в педиатрии

При формировании показаний мы ориентировались на общепринятые критерии, сформированные на основании результатов проведенных международных и отечественных научных исследований (табл. 3).

Острые инфекционные диареи Профилактика острой инфекционной диареи

Использование пробиотиков может предотвратить развитие острой инфекционной диареи. В обзоре были проанализированы несколько РКИ, данные свидетельствуют о статистически значимом эффекте некоторых пробиотических штаммов в составе молочных смесей: *LGG*, *L. reuteri*, *B. lactis BB12* и *S. thermophilus TH4*, в профилактике острой инфекционной диареи [26]. Каких-либо побочных реакций или отрицательного воздействия молочных смесей, обогащенных пробиотиками, на рост и развитие здоровых детей не установлено. В целом для профилактики диареи у детей и взрослых имеются доказательства эффективности *LGG*, *B. lactis BB12*. Степень рекомендаций для профилактики острой инфекционной диареи: *1b* — *LGG*, *B. lactis BB12* + *S. thermophilus TH4*, *L. reuteri*

Лечение острой инфекционной диареи

Несколько опубликованных мета-анализов результатов исследований эффективности пробиотиков при острой диарее убедительно показали их эффективность при лечении легкой и среднетяжелой формы вирусного гастроэнтерита. Назначение пробиотиков сокращало продолжительность диареи в среднем на 1 день, однако эффект был штаммоспецифичным, поэтому для каждого из пробиотических препаратов он должен оцениваться в отдельности, поскольку данные, полученные в результате исследования

одного пробиотика, не могут быть экстраполированы на другой. Недостаток доказательств в отношении эффективности некоторых штаммов на сегодня не означает отказ от дальнейших исследований и возможности их успешного применения в дальнейшем.

В 2005 г. Shamir и др. продемонстрировали сокращение продолжительности острого гастроэнтерита с $1,96 \pm 1,24$ до $1,43 \pm 0,71$ дня ($p = 0,017$), при добавлении 10^9 КОЕ *S. thermophilus*, *B. lactis*, *L. acidophilus*, 10 мг цинка и 0,3 г фруктоолигосахаридов в сутки [27]. Также несколько исследований показали эффективность *LGG* в отношении сокращения продолжительности острой вирусной диареи и уменьшение сроков госпитализации детей [28, 29]. Guagno и др. [30] также продемонстрировали значительное снижение частоты выделения ротавируса. Результаты проспективного исследования с применением штамма *LGG* (10^{10} КОЕ/250 мл) в дополнение к использованию регидратирующих растворов с участием 287 детей с острой диареей показали значительное уменьшение длительности острой диареи — приблизительно на 10% (средняя продолжительность 123 ч в группе плацебо по сравнению с 110 ч в экспериментальной группе) с улучшением ответа в ротавирусной группе [31].

В соответствии с рекомендациями экспертов Европейского общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии по пробиотикам (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) 2014 [32], в настоящее время только два штамма могут быть рекомендованы для лечения острой диареи у детей: *LGG* и *S. boulardii*.

L. reuteri DSM 17938 был также включен в перечень рекомендуемых штаммов, но степень доказательности по этому штамму пока очень низкая. Столь же очень низкая доказательная база, несмотря на положительные результаты исследований, была получена при исследовании *L. acidophilus LB*.

В Российской Федерации согласно Приказам Министерства здравоохранения № 869н от 08.11.2012 г. «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при острых кишечных инфекциях и пищевых отравлениях легкой степени тяжести», № 799н от 09.11.2012 г. «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи

детям при гастроэнтеритах вирусной этиологии тяжелой степени тяжести», № 1265н от 20.12.2012 г. «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при диарее и гастроэнтерите предположительно инфекционной этиологии средней степени тяжести» при лечении гастроэнтеритов инфекционной этиологии рекомендовано наряду с регидратационной терапией назначение пробиотических препаратов, содержащих следующие штаммы, подтвердившие свою эффективность и безопасность: *B. bifidum*, *L. acidophilus*, *S. boulardii*, *B. longum* + *E. faecium*.

В клиническом исследовании [33], проведенном отечественными учеными, доказана эффективность применения при острых гастроэнтеритах у детей раннего возраста пробиотика, содержащего комбинацию штаммов *B. lactis BB12* + *S. thermophilus*. У 65 больных, находящихся под наблюдением, отмечалось достоверно более быстрое и стойкое купирование эксикоза, диарейного синдрома, сокращение сроков пребывания в стационаре.

Пробиотический препарат, содержащий штаммы *E. faecium SF68* + *B. longum BB46*, также эффективен в лечении острой диареи у детей [34] при исследовании в группе 104 пациентов в возрасте от 1 мес до 9 лет. Диарея прекратилась раньше в группе, получавшей комбинацию *E. faecium SF68* + *B. longum BB46*.

Международное руководство по пробиотикам и пребиотикам, опубликованное Всемирной гастроэнтерологической организацией (World Gastroenterology Organisation, WGO) в 2011 г., подтвердило применение вышеупомянутых пробиотиков при лечении острой диареи у детей с уровнем доказательности *1a* [35].

Степень рекомендаций для лечения острой инфекционной диареи: *1a* — *LGG* и *S. boulardii*; *2b* — *E. faecium SF68* + *B. longum BB46*; *2b* — *B. lactis BB12* + *S. thermophilus TH4*.

Профилактика антибиотик-ассоциированной диареи

В последние годы на фоне широкого применения антибактериальных препаратов в педиатрии все большую актуальность приобретает проблема развития антибиотик-ассоциированных диарей (ААД) [36, 37]. Частота развития ААД у детей по данным разных авторов составляет от 5% до 40% [38–40]. Наиболее часто ААД развивается на фоне приема цефалоспоринов

II–III поколений, аминопенициллинов у детей в возрасте до 5 лет [42]. К факторам риска развития ААД относятся также хирургические вмешательства, пребывание детей в условиях стационара и ОРИТ, иммунодефицитные состояния, нарушение нутритивного статуса, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК). В наиболее тяжелых случаях ААД этиологически связана с *C. difficile*, у 20% она принимает рецидивирующее течение.

В многочисленных работах зарубежных авторов [43–48] доказано, что применение антибиотиков приводит к выраженным глубоким нарушениям микробиоты кишечника, характеризующимся дефицитом индигенной флоры и колонизацией кишечника токсинообразующими штаммами *C. difficile*. Спонтанная выработка токсинов А и В *C. difficile* может также активироваться на фоне применения неспецифических противовоспалительных препаратов, химиотерапии, антидепрессантов — лекарственных средств, которые могут воздействовать на нарушение микробиоценоза кишечника в результате снижения иммунологической толерантности. Токсинообразующие штаммы *C. difficile* являются этиологическим фактором *C. difficile*-инфекции, характеризующейся развитием на фоне антибактериальной терапии диареи различного характера: от осмотической до колита (гемоколита); в тяжелых случаях псевдомембранозного колита [42]. Тяжесть клинических проявлений *C. difficile*-инфекции связана с развитием токсикоза, эксикоза, кишечных кровотечений, токсического мегаколона, перфорации кишечника. *C. difficile*-инфекция характеризуется рецидивирующим течением, при псевдомембранозном колите возможен летальный исход.

В связи с частотой развития ААД и множественных факторов риска, актуальной является проблема профилактики и поиск эффективных методов лечения *C. difficile*-инфекции, основанных на принципах восстановления нарушений микробиоты и подавления роста и токсинообразования *C. difficile*. Современные данные доказательной медицины и рекомендации международных организаций указывают на приоритет применения пробиотиков и при лечении *C. difficile*-инфекции у детей наряду с применением противоклостридиозных препаратов (ванкомицин, метронидазол) [49].

Важное значение приобретает проблема ограничения применения антибактериальных препаратов и профилактики развития ААД и *C. difficile*-инфекции путем применения пробиотиков на фоне назначения антибактериальных препаратов. Позиция рабочей группы Европейского общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания по про- и пребиотикам [50] состоит в признании целесообразности включения пробиотиков в Рекомендации по лечению диарей, основанные на систематическом обзоре результатов метаанализов и рандомизированных клинических исследований.

Одним из самых крупных метаанализов, оценивающих эффективность применения пробиотиков в терапии диарей, является Кохрановский обзор (2010, 2013) [51, 52], согласно которому к пробиотикам с позитивным сильным уровнем рекомендаций при инфекционных диареях, в том числе и ААД, относится *Lactobacillus GG*. *LGG* в настоящее время один из самых изученных штаммов в мире (более 400 публикаций и 15 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований), что вызывает повышенный интерес к нему клиницистов.

В 22 исследованиях показан положительный эффект от назначения пробиотиков при ААД. Согласно метаанализу, проведенному Szajeweska в 2006 г. [53], пробиотики снижают риск ААД у детей. Анализ подгрупп детей, у которых пробиотики назначались с профилактической целью, показал снижение риска ААД в основном на фоне применения *LGG* (95% ДИ 0,15–0,6), *S. boulardii* (95% ДИ 0,07–0,6) или *B. lactis* + *S. thermophilus* (95% ДИ 0,3–0,95). Эти данные указывают на то, что у одного из 7 пациентов с диареей на фоне антибактериальной терапии профилактика ААД окажется эффективной в случае одновременного назначения любого из этих пробиотиков.

В проведенных 16 исследованиях по доказательству эффективности применения пробиотиков для профилактики ААД, включающих наблюдения за 3432 детьми от двух недель до 17 лет, получавшими антибиотики совместно с пробиотиками (*Lactobacillus SPP*, *Bifidobacterium SPP*, *Saccharomyces boulardii*), доказано, что *Lactobacillus rhamnosus* и *Saccharomyces boulardii* в высоких дозах от 5 до 40 млрд КОЕ предотвращают развитие ААД через

восстановление кишечной микрофлоры [54].

Метаанализ L. V. McFarland (2015) включал 21 РКИ по профилактике *C. difficile*-инфекции с изучением эффективности четырех пробиотиков. Отмечено, что только два типа пробиотиков (*S. boulardii* и *LGG*) имели достаточное количество испытаний для оценки профилактики *C. difficile*-инфекции, но ни по одному из них результаты не достигли статистической значимости. Необходимо продолжение исследований по профилактике рецидивов *C. difficile*-инфекции, по мнению автора можно считать эффективной комбинацию пробиотических штаммов и противоклостридиозных антибиотиков для предотвращения рецидивов *C. difficile*-инфекции [55].

В Индии проведено РКИ по влиянию *Lactobacillus* при персистирующих диареях у детей на фоне безлактозной диеты — отмечено в 2 раза снижение длительности и частоты диареи у детей, получавших *LGG*. Также установлено, что *LGG* обладают высокой эффективностью при лечении пациентов с *C. difficile*-инфекцией [56, 57]. Эффективность *S. boulardii* доказана в нескольких РКИ для профилактики диареи, вызванной *C. difficile* [58]. Степень рекомендаций для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи: *1a* — *S. boulardii*; *1b* — *LGG*; *1b* — *B. lactis* BB12 + *S. thermophilus* TH4.

Инфекция *Helicobacter pylori*

Пробиотики демонстрируют обнадеживающие результаты в качестве адъювантной терапии и редуцируют побочные эффекты назначения антибиотиков при проведении эрадикации *H. pylori*. Для *LGG*, назначенной в дополнение к стандартной тройной терапии, частота эрадикации составила 69% (0,98 ОР 95% ДИ 0,7–1,4) [59], для *L. casei* DN-114001–84,6% (95% ДИ 71,2–95,5) по сравнению с 57,5% в контрольной группе ($p = 0,0045$) [60], для *B. animalis* и *L. casei* — 45,5% по сравнению с 37,5% в контрольной группе ($p = 0,345$) [61], для *L. reuteri* ATCC 55730 — 85% по сравнению с 80% в контрольной группе ($p > 0,05$) [62], для добавки, содержащей *L. casei* DN-114001, *L. bulgaricus* + *S. thermophilus*, — 88,5% по сравнению с 51,5% в группе без добавки ($p < 0,01$) [63]. Исследование *S. boulardii* показало частоту эрадикации 93,3% по сравнению с 80,9% в контрольной группе ($p = 0,750$) [64]. В тех же самых исследованиях оценивали часто-

Результаты РКИ эффективности пробиотиков при СРК [70]				
Штамм, доза	Автор	Число больных	Курс	Достоверное улучшение
<i>Lactobacillus reuteri</i> 2×10^8 КОЕ/с	Niv et al.	54	24 нед	Уменьшение флатуленции
<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> 2×10^{10} КОЕ/с	Bausserman and Michail	64 (5–21 л)	6 нед	Уменьшение вздутия
<i>L. rhamnosus GG</i> и LC705, <i>Bifidobacterium breve Bb99</i> и <i>Propionibacterium freudenreichii ssp. Shermanii</i> $0,9 \times 10^{10}$ КОЕ/с	Kajander	103	24 нед	Улучшение симптомов
<i>L. rhamnosus GG</i> и LC705, <i>Bifidobacterium breve Bb99</i> и <i>Propionibacterium freudenreichii ssp. Shermanii</i> $0,48 \times 10^{10}$ КОЕ/с	Kajander	86	20 нед	Улучшение симптомов
<i>Bifidobacterium infantis</i> $1 \times 10^6, 10^8, 10^{10}$ КОЕ/с	Whorwell	362	4 нед	Уменьшение симптомов при дозе 10^8 КОЕ/с
<i>Bifidobacterium animalis</i> $1,25 \times 10^{10}$ КОЕ/с, <i>Streptococcus thermophilus</i> и <i>Lactobacillus bulgaricus</i> $1,2 \times 10^9$ КОЕ/с	Guyonnet	274	6 нед	Значительное улучшение через 3 нед

ту нежелательных явлений во время лечения и выявили снижение выраженности симптомов.

Открытое РКИ, проведенное Е.А. Корниенко с соавт. [65] с оценкой эффективности штаммов *B. longum BB46* 10^7 + *E. faecium SF68* 10^7 , проведенное у детей, показало улучшение иммунологического статуса пациентов (повышение секреторного IgA и снижение провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-1 β в слизистой оболочке желудка, усиление фагоцитарной активности) с одновременным повышением процента эрадикации *H. pylori*.

Метаанализ 14 РКИ подтвердил, что добавление некоторых пробиотиков к антихеликобактерной терапии усиливает результативность эрадикации и уменьшает побочные эффекты антибиотиков.

Исследования монотерапии пробиотиками *L. johnsonii*, *S. boulardii*, *L. acidophilus LB*, *L. reuteri* и *L. gasseri* OLL2716 (LG21) при хеликобактериозе показывают уменьшение плотности колонизации, с сохранением низких уровней патогена в слизистой оболочке желудка, однако монотерапия пробиотиками в большинстве случаев не обеспечивает полной эрадикации *H. pylori* [66–68].

Международные рекомендации (Маастрихт IV) и Российские рекомендации по лечению инфекции *H. pylori*, основываясь на результатах отечественных и зарубежных исследований, предусматривают назначение пробиотиков на фоне стандартной эрадикационной терапии [69]. Степень рекомендаций для эрадикации *H. pylori* (в качестве адъювантной терапии на фоне стандартной схемы лечения): *Ib* — *L. casei*, *B. longum BB46*

+ *E. faecium SF68*, *S. thermophilus* + *L. bulgaricus*, *S. boulardii*, *L. reuteri*.

Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является наиболее распространенным функциональным расстройством желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которое характеризуется дискомфортом или болями в животе на протяжении 2 месяцев и более, связанными с дефекацией или изменением функции кишечника в отсутствие органического заболевания. Патогенез СРК многофакторный и включает в себя изменение реактивности с повышением кишечной моторики и секреции в ответ на внутрипросветные стимулы, такие как пища, воспаление, инфекционные или эмоциональные факторы. Пробиотики снижают частоту манифестации функциональных нарушений за счет модификации ферментативной и метаболической функций ЖКТ. Большинство исследований было проведено у взрослых и лишь несколько у детей (табл. 4).

Большое РКИ у детей в России, проведенное Е.А. Корниенко с соавт. [71], включавшее 121 ребенка, продемонстрировало достоверное снижение симптомов СРК, активности воспаления в слизистой оболочке толстой кишки как по гистологическим данным, так и по уровню провоспалительных цитокинов и кальпротектина в кале, уменьшение дисбиотических изменений и синдрома избыточного бактериального роста, снижение висцеральной гиперчувствительности после курса пробиотиков в сравнении с плацебо, достоверных различий между различными штаммами пробиотиков не получено.

Метаанализ результатов 19 РКИ, включавших 1628 пациентов с СРК, подтвердил эффективность пробиотиков при СРК, однако, учитывая разнообразие применявшихся пробиотиков, пока нельзя сделать выводы, какие именно штаммы более эффективны [72]. Степень рекомендаций для облегчения симптомов:

- функциональные расстройства ЖКТ: *Ia* — LGG; *Ib* — *L. reuteri*;
- СРК: *2a* — *B. lactis BB12* + *S. thermophilus TH4*.

Младенческие кишечные колики

Младенческие кишечные колики (МКК) — это повторяющиеся приступы беспокойства и плача продолжительностью более 3 ч в день, не менее 3 дней в неделю на протяжении 1 недели и более. Они наблюдаются у 5–19% детей в возрасте от 6 недель до 3–4 мес [73]. Этиология МКК окончательно не установлена, в их развитии могут иметь значение несколько факторов: материнская депривация и курение, пищевая аллергия, функциональная незрелость ЖКТ, а также нарушение моторики кишечника. Последние исследования показали нарушения состава кишечной микробиоты и метагенома у младенцев с МКК, в частности, уменьшение лактобацилл и увеличение газообразующих колиформ, а также более выраженные признаки воспаления слизистой оболочки кишечника [74]. Ряд РКИ с использованием пробиотиков, 7 из них с *L. reuteri* DSM 17938 [75] и 6 — с использованием смесей, обогащенных двумя пробиотическими штаммами *B. lactis BB12* + *S. thermophilus TH4* [76], продемонстрировали эффективность в профилактике и лечении

МКК. В 3 РКИ, включавших 209 детей, эффективность *L. reuteri* сравнивали с симетиконом или плацебо, уже через 7 дней от начала лечения наблюдалась значительное сокращение времени плача, однако полная стабилизация состояния достигалась к 3 неделям терапии. Пробиотики сокращали время плача в среднем на 1 час, каких-либо побочных эффектов не наблюдалось ни у одного ребенка [76].

Назначение *L. reuteri* DSM 17938 с первых дней жизни 589 новорожденным в течение 90 дней оказало существенное профилактическое воздействие и достоверно снизило частоту и выраженность функциональных расстройств ЖКТ (срыгиваний, колик, запоров) к 3 месяцам в сравнении с плацебо [77]. Степень рекомендаций для облегчения младенческих кишечных коликов: *Ib* — *L. reuteri*, *B. lactis* BB12 + *S. thermophilus* TH4.

Некротический энтероколит

В последнее время наблюдается повышенный интерес к изучению потенциальной эффективности пробиотиков у недоношенных детей с целью профилактики некротического энтероколита (НЭК). Были опубликованы несколько метаанализов применения пробиотиков у недоношенных новорожденных. У новорожденных, родившихся на сроке гестации менее 33 недель, получавших пробиотики, отмечался меньший риск смертности вследствие НЭК на 53% и 64% соответственно, по сравнению с контрольной группой [78]. Был сделан вывод, что пробиотики снижают риск НЭК и смертности у недоношенных детей весом менее 1500 г. Однако не все исследованные пробиотики имели одинаковую эффективность. Комбинации, используемые в метаанализах Bin-Nun и др. [79] *B. infantis* + *S. thermophilus* + *B. bifidus* и Lin и др. [80] *L. acidophilus* + *B. infantis*, оказались наиболее эффективными [81]. Более поздний метаанализ, опубликованный K. Alfaleh и др. в 2010 г., включавший 4 РКИ с общим количеством детей, равным 783, выявил статистически значимое снижение риска тяжелого НЭК и смертельного исхода ($p < 0,00001$) [82]. Оценивались следующие штаммы: *B. breve*, *S. boulardii*, комбинации *Bifidobacterium* и *Streptococcus*, *LGG* и *L. acidophilus*. Кроме того, во всех исследованиях применение пробиотиков описывалось как безопасное и хорошо переносимое [76–80]. Еще одно исследование

показало, что профилактическое применение *L. reuteri* вызывало статистически значимое снижение частоты НЭК у детей: частота НЭК уменьшалась с 15,1% до 2,5% ($p = 0,0475$), необходимость хирургического вмешательства или частота смертельного исхода вследствие НЭК уменьшались с 8,2% до 2,5% ($p = 0,1774$). Нежелательные явления, связанные с применением *L. reuteri*, не описывались [83].

Таким образом, применение пробиотиков значительно снижает риск тяжелых форм НЭК и смертельных исходов. Степень рекомендаций для профилактики некротического энтероколита: *Ib* — *B. bifidum*, *B. infantis* + *L. acidophilus*, *B. infantis*, *B. bifidum*, *S. thermophilus* TH4; *2b* — *L. reuteri*.

Безопасность

В целом пробиотики признаны полностью безопасными (Generally Recognized As Safe, GRAS) и хорошо переносятся человеком. Безопасным штаммом был признан *B. lactis* BB12 (статус GRAS), он одобрен к применению Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA), а также Датским агентством медицинских препаратов как натуральный продукт. *S. thermophilus* TH4 также был признан FDA безопасным штаммом, ему присвоен статус GRAS.

Однако в крайне редких случаях, в первую очередь, у иммунокомпрометированных пациентов, описаны случаи бактериемии и сепсиса, вызванного пробиотическими бактериями. Рассчитано, что риск бактериемии от принятых внутрь лактобацилл составляет менее 1 на 1 млн случаев [84], а риск фунгемии от *S. boulardii* составляет 1 на 5,6 млн случаев [85]. Описанные в литературе редкие случаи подобных осложнений подчеркивают необходимость осторожного применения пробиотиков у детей с иммунодефицитными состояниями, а также с системной воспалительной реакцией. В случае повышенного риска возможно назначение неживых или инактивированных пробиотических штаммов или их отдельных активных компонентов, таких как секретируемые белки или ДНК.

Штамм *SF68* был идентифицирован как *Enterococcus faecium*. В данном штамме не выполнялось генных модификаций. *SF68* не обладает резистентностью к ванкомицину. *SF68* был изучен в клини-

ческом исследовании с участием детей, в том числе грудного возраста, в котором не было описано нежелательных явлений. *E. faecium* SF68 клинически эффективен в профилактике ААД, а также в лечении диареи у детей, в сокращении продолжительности диареи. Контролируемые, двойные слепые клинические исследования показали, что лечение энтерита *E. faecium* SF68 было успешным как для взрослых, так и для детей, сокращая продолжительность диареи, а также время, необходимое для нормализации стула. На основании более чем 20-летней истории использования *E. faecium* SF68 подтверждено, что этот штамм не представляет риска для здоровья человека.

Заключение

Учитывая многообразие механизмов действия пробиотиков, а также многочисленные работы, доказавшие их эффективность в профилактике и лечении различной патологии, показания к их назначению достаточно широки:

- профилактика и лечение острых кишечных инфекций легкой и средней степени тяжести;
- профилактика антибиотик-ассоциированной диареи;
- инфекция *H. pylori* — в качестве адьювантной терапии;
- профилактика и лечение функциональных расстройств ЖКТ: синдрома раздраженного кишечника и младенческих кишечных коликов;
- профилактика некротизирующего энтероколита у недоношенных детей.

Учитывая различия в составе препаратов пробиотиков и строгие требования, которые предъявляются сегодня к ним, можно рекомендовать к применению у детей лишь те штаммы, которые доказали свою клиническую эффективность в рандомизированных контролируемых исследованиях.

Наиболее изученными и доказавшими свою эффективность и безопасность пробиотическими штаммами следует считать:

- *LGG*;
- *B. lactis* BB12 (в комбинации с *S. thermophilus* TH4);
- *E. faecium* SF68 (без и в комбинации с *B. longum* BB46);
- *S. boulardii*;
- *L. reuteri*.

Однако даже при условии содержания в препарате этих штаммов, каждый препарат или продукт требует

отдельной оценки своей клинической эффективности и безопасности.

Широкий спектр функций, выполняемых пробиотическими штаммами, позволяет использовать их разносторонний терапевтический потенциал для комплексного многоуровневого воздействия на макроорганизм.

В связи с этим особую важность приобретает постоянный динамический анализ лечебного и профилактического действия каждого отдельного пробиотического препарата на микробиоту ребенка в возрастном аспекте с позиций новых научных технологий и доказательной медицины с целью их рационального выбора при заболеваниях различного генеза. ■

Литература

1. Бондаренко В. М., Рыбальченко О. В. Анализ профилактического и лечебного действия пробиотических препаратов с позиций новых научных технологий // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2015. № 2. С. 90–104.
2. Simon C., Daniel R. Metagenomic analyses: past and future trends // Appl Environ Microbiol. 2011, Feb; 77 (4): 1153–1161.
3. Бондаренко В. М. Молекулярно-генетические и молекулярно-биологические исследования представителей родов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* // Вестник Российской Академии медицинских наук. 2006. № 1. С. 18–24.
4. Lilly D. M., Stillwell R. H. Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms // Science. 1965; 147: 747–748.
5. Parker R. B. Probiotics, the other half of the antibiotic story // Animal Nutr Health. 1974; 29: 4–8.
6. FAO/WHO. Working group on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. 2002. [ftp://ftp.fao.org/es/esn/food/wgreport2.pdf](http://ftp.fao.org/es/esn/food/wgreport2.pdf).
7. Madsen K., Jijon H., Jeung H. et al. DNA from probiotic bacteria exerts anti-inflammatory action on epithelial cells by inhibition of NF- κ B // Gastroenterology. 2002, v. 122, A-64.
8. Probiotic bacteria in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2004, v. 38, p. 365–374.
9. Cruchet S., Furoes R., Maruy A. et al. The use of probiotics in pediatric gastroenterology: A review of literature and recommendations by Latin-American experts // Pediatr. Drugs. DOI 10.1007/s40272-015-0124-6.
10. Borchers A. T. et al. Probiotics and immunity // J Gastroenterol. 2009; v. 4: p. 26–46.
11. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systemic review and comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition // J. Pediatr. Gastroenterol. 2011, v. 52 (2), p. 238–250.
12. Bezkorovainy A. Probiotics: determinants of survival and growth in the gut // Am. J. Clin. Nutr. 2001, v. 73, s. 2, p. 399 s-405 s.
13. General report of the Scientific Committee on Food of European Commission on the revision of essential requirements of infant formulas and follow-up formulas, 2003; <http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/index.en.html>.
14. Mercenier A., Pavan S., Pot B. Probiotics as biotherapeutic agents: present knowledge and future prospects // Curr. Pharm. Des. 2003, v. 9, s. 2, p. 175–191.
15. Ng S. C., Hart A. L., Kamm M. A. et al. Mechanisms of action of probiotics: recent advances // Inflamm. Bowel Dis. 2009, v. 15 (2), p. 301–312.
16. Resta-Lenert S., Barrett K. E. Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infection // Gut. 2003, v. 52, s. 7, p. 988–997.
17. Spinler J. K., Tavelchoitpair M., Rognerud C. L. et al. Human-derived probiotic *Lactobacillus reuteri* demonstrate antimicrobial activities targeting diverse enteric bacterial pathogens // Anaerobe. 2008, v. 14, p. 166–171.
18. Juntunen M., Kirjavainen P. V., Ouwehand A. C., Salminen S. J., Isolauri E. Adherence of probiotic bacteria to human intestinal mucus in healthy infants and during rotavirus infection // Clin Diagn Lab Immunol. 2001; v. 8 (2): p. 293–296.
19. Yan F., Polk D. B. Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells // J. Biol. Chem. 2002, v. 277, p. 50959–50965.
20. Ouwehand A., Isolauri E., Salminen S. The role of intestinal microflora for development of the immune system in early childhood // Eur. J. Nutr. 2002, v. 41, s. 1, p. 132–137.
21. Righy R., Kamm M. A., Knight S. C. et al. Pathogenic bacteria stimulate colonic dendritic cells to produce pro-inflammatory IL-12 while the response to probiotic bacteria is to produce anti-inflammatory IL-10 // Gut. 2002, v. 50, A70.
22. Smits H. H., Engering A., van Der K. D. et al. Selective probiotic bacteria induce IL-10-producing regulatory T cells in vitro by modulating dendritic cell function through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin // J. Allergy Clin. Immunol. 2005, v. 115, p. 1260–1267.
23. Houghteling P. D., Walker W. A. Why is initial bacterial colonization of the intestine important to infants' and children's health // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2015, v. 60 (3), p. 294–307.
24. Braat H., van Den B. J., van Tol E. et al. *Lactobacillus rhamnosus* induces peripheral hyporesponsiveness in stimulated CD4+ T cells via modulation of dendritic cell function // Am. J. Clin. Nutr. 2004, v. 80, p. 1618–1625.
25. Fang H., Elina T., Heikki A. et al. Modulation of humoral immune response through probiotic intake // Immunol. Med. Microbiol. 2000, v. 29, p. 47–52.
26. Szajewska H. et al. Probiotics in gastrointestinal diseases in children: hard and not-so-hard evidence of efficacy // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006; 42: 454–475.
27. Shamir R. et al. Evaluation of a diet containing probiotics and zinc for the treatment of mild diarrheal illness in children younger than one year of age // J Am Coll Nutr. 2005; 24: 370–375.
28. Isolauri E. et al. A human *Lactobacillus* strain (*Lactobacillus casei* sp strain GG) promotes recovery from acute diarrhea in children // Pediatrics. 1991; 88: 90–97.
29. Shornikova A. V. et al. A trial in the Karelian Republic of oral rehydration and *Lactobacillus* GG for treatment of acute diarrhoea // Acta Paediatr. 1997; 86: 460–465.
30. Guarino A. et al. Oral bacterial therapy reduces the duration of symptoms and of viral excretion in children with mild diarrhea // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1997; 25: 516–519.
31. Guandalini S. et al. *Lactobacillus* GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000; 30: 54–60.
32. Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D. et al. ESPGHAN/European Pediatric Infectious Disease evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe, update 2014 // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2014, v. 59 (1), p. 132–152.
33. Мазанкова Л. Н. и др. Ротавирусная инфекция у детей раннего возраста: обоснование пробиотической терапии // Детские инфекции. 2011, № 2, с. 52–56.
34. Бондаренко В. М. Обоснование и тактика назначения в медицинской практике различных форм пробиотических препаратов // Фарматека. 2012, № 13, с. 77–87.
35. WGO. Probiotics and Prebiotics. World Gastroenterology Organization. 2011. http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/2012%20Probiotics_NEW%20FINAL_sp.pdf. Accessed 30 Aug 2015.
36. Применение антибиотиков у детей в амбулаторной практике. Методические рекомендации Под ред. А. А. Баранова и Л. С. Страчунского // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерапия. 2007. № 9 (3). С. 200–210.
37. Sommet A., Sermet C., Boelle P. Y., Tafflet M., Bernède C. et al. No significant decrease in antibiotic use from 1992 to 2000, in the French community // J Antimicrob Chemother. 2004. 54: 524–528.
38. Бельмер С. В. Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника // ПМЖ. 2004; т. 12: 3: 148–151.
39. Turke D., Bernet J. P., Marx J., Kemp H., Giard P., Welbaum O. et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population // J Pediatr Gastroenterol

- Nutr. 2003; 37: 22–26.
40. *Alam S., Muchataq M.* Antibiotic associated diarrhea in children // *Indian Pediatr.* 2009 Jun; 46 (6): 491–496.
 41. *Damrongmanee A., Ukarapol N.* Incidence of antibiotic-associated diarrhea in a pediatric ambulatory care setting // *J of the Med Assoc of Thailand.* 2000; 90 (3): 513–517.
 42. *Мазанкова Л. Н., Юнес Б., Горбунов С. Г., Курохтина И. С.* Эпидемиология и клинические варианты Clostridium difficile-инфекции у детей // *Детские инфекции.* 2012. № 3. С. 39–42.
 43. *Захаренко С. М., Пономарев С. В.* Заболевания, ассоциированные с Clostridium difficile // *Лечение и профилактика.* 2012. № 3. С. 82–89.
 44. *Britton R. A., Young V. B.* Interaction between the intestinal micro-biota and host in Clostridium difficile colonization resistance // *Trends Microbiol.* 2012. 20: 313–319.
 45. *Kelly C. P., Kyne L.* The host immune response to Clostridium difficile // *J. Med. Microbiol.* 2011, 60: 1070–1079.
 46. *Loo V. G.* et al. Host and pathogen factors for Clostridium difficile infection and colonization // *N. Engl. J. Med.* 2011. 365: 1693–1703.
 47. *Morinville V., McDonald J.* Clostridium difficile — associated diarrhea in 200 Canadian children // *Can J Gastroenterol.* 2005. 19 (8): 497–501.
 48. *Spivack J. G., Eppes S. C., Klein J. D.* Clostridium difficile associated diarrhea in a pediatric hospital // *Clin Pediatr.* 2003. 42 (4): 347–352.
 49. *McFarland L. V., Goh S.* Preventing Pediatric Antibiotic-Associated Diarrhea and Clostridium difficile Infections with Probiotics: A meta-analysis // *World J. Meta-Anal.* 2013, 1, 102–120.
 50. Применение пробиотиков при острых гастроэнтеритах // *Consilium medicum.* 2014. № 4. С. 53–58.
 51. *Johnston B. C., Goldenberg J. Z., Vandvik P. O., Sun X., Guyatt G. H.* Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea // *Cochrane Database Syst Rev.* 2011, Nov 9; (11): CD004827.
 52. *Applegate J. A., Christa L. Fischer Walker, Ramya Ambikapathi, Robert E. Black.* Systematic review of probiotics for the treatment of community-acquired acute diarrhea in children // *BMC Public Health.* 2013, 13 (Suppl 3): S16.
 53. *Szajewska H.* et al. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J Pediatr.* 2006; v. 149: p. 367–372.
 54. *Johnston B. C., Supina A. L., Ospina M.* et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea // *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 2: CD004827.
 55. *Lynne V. McFarland.* Probiotics for the Primary and Secondary Prevention of C. difficile Infections: A Meta-analysis and Systematic Review // *Antibiotics.* 2015, 4, 160–178.
 56. *Saavedra J.* Probiotics and infectious diarrhea // *Am J Gastroenterol.* 2000; 95 (1 suppl): S16–S18.
 57. *Surawicz C. M.* Probiotics, antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile diarrhea in humans // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2003; 17: 775–783.
 58. Advice for travelers // *Treat Guidel Med Lett.* 2004; v. 2 (21): p. 33–40.
 59. *Szajewska H.* et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial: effect of Lactobacillus GG supplementation on Helicobacter pylori eradication rates and side effects during treatment in children // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009; v. 48: p. 431–436.
 60. *Sykora J.* et al. Effects of a specially designed fermented milk product containing probiotic Lactobacillus casei DN-114001 and the eradication of H. pylori in children: a prospective randomized double-blind study // *J Clin Gastroenterol.* 2005; v. 39: p. 692–698.
 61. *Goldman C. G.* et al. Effect of a probiotic food as an adjuvant to triple therapy for eradication of Helicobacter pylori infection in children // *Nutrition.* 2006; v. 22: p. 984–988.
 62. *Lionetti E.* et al. Lactobacillus reuteri therapy to reduce sideeffects during anti-Helicobacter pylori treatment in children: a randomized placebo controlled trial // *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; v. 24: p. 1461–1468.
 63. *Sykora J.* et al. Supplements of one week triple drug therapy with special probiotic Lactobacillus casei immunitas (Strain DN-114000) and Streptococcus thermophilus and Lactobacillus bulgaricus in the eradication of H. pylori-colonized children: a prospective randomised trial [abstract P0900] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; v. 39: S400.
 64. *Hurdac V.* et al. A randomized, open trial evaluating the effect of Saccharomyces boulardii on the eradication rate of Helicobacter pylori infection in children // *Acta Paediatr.* 2009; v. 98: p. 127–131.
 65. *Корниенко Е. А.* Инфекция Helicobacter pylori у детей. М.: Гэотар-Медиа, 2011. 265 с.
 66. *Boonyaritchaikij S.* et al. Long-term administration of probiotics to asymptomatic pre-school children for either the eradication or the prevention of Helicobacter pylori infection // *Helicobacter.* 2009; v. 14: p. 202–207.
 67. *Cruchet S.* et al. Effect of the ingestion of a dietary product containing Lactobacillus johnsonii La1 on Helicobacter pylori colonization in children // *Nutrition.* 2003; v. 19: p. 716–721.
 68. *Gotteland M.* et al. Effect of regular ingestion of Saccharomyces boulardii plus inulin or Lactobacillus acidophilus LB in children colonized by Helicobacter pylori // *Acta Paediatr.* 2005; v. 94: p. 1747–1751.
 69. *Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. A.* et al. Management of Helicobacter pylori infection — the Maastricht IV/Florence Consensus report // *Gut.* 2012; v. 61: p. 646–664.
 70. *Spiller R.* Review article: probiotics and prebiotics in irritable bowel syndrome // *Alim. Pharmacol. Therap.* 2008, v. 28 (4), p. 385–396.
 71. *Корниенко Е. А., Тупикина М. Ю., Кубалова С. С.* и др. Новые аспекты механизмов развития и лечения синдрома раздражённого кишечника // *Вопросы практической педиатрии.* 2011. Т. 6, № 5. С. 8–12.
 72. *Moayyedi P., Ford A. C., Talley N. J.* et al. The efficacy of probiotics in the therapy of irritable bowel syndrome: a systemic review // *Gut.* 2008, v. 64, p. 654–667.
 73. *Lucassen P. L., Assendelft W. J., van Eijk J. T.* et al. Systematic review of the occurrence of infantile colic in the community // *Arch Dis. Child.* 2001, v. 84, p. 398–403.
 74. *Anabress J., Indrio F., Paes B., Al Faleh K.* Probiotics for infantile colic: a systematic review // *BMC Pediatrics.* 2013, v. 13, 186.
 75. *Savino F., Cordisio L., Tarasco V.* et al. Lactobacillus reuteri DSM 17938 in infantile colic: a randomized double-blind, placebo controlled trial // *Pediatrics.* 2010, v. 126, p. e526–533.
 76. *Saavedra J. M.* et al. Long-term consumption of infant formulas containing live probiotic bacteria: tolerance and safety // *Am. J. Clin. Nutr.* 2004, v. 55, p. 128–131.
 77. *Indrio F., Di Mauro A., Riezzo G.* et al. Prophylactic use of probiotics in the prevention of colic, regurgitation and functional constipation: a randomized clinical trial // *JAMA Pediatr.* doi: 10.1007/jamapediatrics.2013.4367.
 78. *Deshpande G.* et al. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomised controlled trials // *Lancet.* 2007; v. 369: p. 1614–1620.
 79. *Bin-Nun A.* et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates // *J Pediatr.* 2005; v. 147: p. 192–196.
 80. *Lin H. C.* et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants // *Pediatrics.* 2005; v. 115: p. 1–4.
 81. *Wolvers D.* et al. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: prevention and management of infections by probiotics // *J Nutr.* 2010; v. 140: 698 S–712 S.
 82. *Alfaleh K.* et al. Probiotics reduce the risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a meta-analysis // *Neonatology.* 2010; v. 97: p. 93–99.
 83. *Hunter C.* et al. Effect of routine probiotic, Lactobacillus reuteri DSM 17938, use on rates of necrotizing enterocolitis in neonates with birthweight 1000 grams: a sequential analysis // *BMC Pediatr.* 2012; v. 12: p. 142.
 84. *Borriello S. P.* et al. Safety of probiotics that contain lactobacilli or bifidobacteria // *Clin Infect Dis.* 2003; v. 36: p. 775–780.
 85. *Karpa K. D.* Probiotics for Clostridium difficile diarrhea: putting it into perspective // *Ann Pharmacother.* 2007; v. 41: p. 1284–1287.

Таблица

Микробный метаболитный паспорт фекалий при зубиозе кишечника*

Показатели, характеризующие биохимические взаимосвязи в микробиоценозе всей популяции в целом	Значения нормы, М ± m	Показатели, характеризующие внутри- и межгрупповые биохимические взаимосвязи в микробиоценозе	Значения нормы, М ± m
Карбоновые кислоты: Пул ЛЖК (мг/л) Щавелевоуксусная (мг/л) Молочная (мг/л) α-кетоглутаровая (мг/г) Ароматические соединения: п-крезол (мг/л) Индол (мг/л) Скатола (мг/л) Фенилпропионовая кислота (мг/г) Амины: Метиламин (мг/л) Гистамин (мг/л) Серотонин (мг/мл)	9140,6 ± 307 9,9 ± 0,8 378,9 ± 6,9 125,0 ± 9,4 1,0 ± 0,05 1,2 ± 0,02 1,3 ± 0,02 1,0 ± 0,01 0,1 ± 0,01 0,2 ± 0,02 1,5 ± 0,2	Профиль ЛЖК: Уксусная, % Пропионовая, % Масляная, % Профиль ДДК: Молочная, % α-кетоглутаровая, % Щавелевоуксусная, % Профиль ФС: п-крезол, % Индол, % Скатола, % АмП: Метиламин, % Гистамин, % Серотонин, %	63,6 ± 2,4 23,7 ± 1,6 12,8 ± 1,1 73,7 ± 2,9 24,4 ± 1,7 1,9 ± 0,3 28,4 ± 1,9 34,1 ± 2,2 37,2 ± 2,3 6,8 ± 1,3 8,5 ± 1,3 84,7 ± 3,2

Примечание.

- Профиль ЛЖК (доля отдельных летучих жирных кислот ряда C2-C6 в общем пуле) характеризует биохимическую активность анаэробов, являющихся представителями защитной флоры толстокишечного микробиоценоза и некоторых других анаэробов, например бактериоидов, в отношении углеводов;
 - профиль ДДК (соотношение содержания в фекалиях здорового человека α-кетоглутаровой, щавелевоуксусной и молочной кислот). Профиль ДДК характеризует биохимическую активность как аэробных, так и анаэробных кишечных бактерий в отношении углеводов;
 - профиль ФС (соотношение содержания в фекалиях здорового человека скатолы, п-крезола и индола). Профиль ФС характеризует биохимическую активность представителей толстокишечного микробиоценоза в отношении ароматических аминокислот;
 - профиль АмП (соотношение простых аминов (метиламина) и сложных (гистамина и серотонина)). АмП характеризует декарбоксилазную активность представителей толстокишечного микробиоценоза в отношении аминокислот.
- ЛЖК — летучие жирные кислоты; ДДК — другие карбоновые кислоты; ФС — фенольные соединения; АмП — аминный профиль.

* П. Л. Щербаков. Нарушения микробиоценоза кишечника у детей и его коррекция // *Лечащий Врач*. 2015. № 9.

Таблица

Алгоритм выбора и последовательность оперативных вмешательств при ишемическом приапизме*

Этиология приапизма	Срок поступления больного в стационар с момента манифестации заболевания		
	До 1 суток	1–3 суток	Более 3 суток
Заболевания нервной и кровеносной систем	Пункция кавернозных тел Спонгиокавернозный анастомоз Сафенокавернозный анастомоз	Пункция кавернозных тел Спонгиокавернозный анастомоз Сафенокавернозный анастомоз	Спонгиокавернозный анастомоз Сафенокавернозный анастомоз
Алкогольная и наркотическая интоксикация	Пункция кавернозных тел Спонгиокавернозный анастомоз Сафенокавернозный анастомоз	Спонгиокавернозный анастомоз Сафенокавернозный анастомоз	Сафенокавернозный анастомоз
Интракавернозное введение вазоактивных средств	Пункция кавернозных тел Спонгиокавернозный анастомоз Сафенокавернозный анастомоз	Пункция кавернозных тел Спонгиокавернозный анастомоз Сафенокавернозный анастомоз	Спонгиокавернозный анастомоз Сафенокавернозный анастомоз
Интракавернозное введение наркотических средств и местных анестетиков	Сафенокавернозный анастомоз	Сафенокавернозный анастомоз	Сафенокавернозный анастомоз
Идиопатический приапизм	Пункция кавернозных тел Спонгиокавернозный анастомоз Сафенокавернозный анастомоз	Спонгиокавернозный анастомоз Сафенокавернозный анастомоз	Сафенокавернозный анастомоз

* Р. А. Хромов, С. К. Яровой. Тактика экстренной урологической помощи при ишемическом приапизме // *Лечащий Врач*. 2014. № 1.

Таблица

Дифференциальная диагностика индуцированного пищевыми белками синдрома энтероколита*

Заболевание	Отличия от FPIES
Вирусный гастроэнтерит или отравление	Наличие лихорадки и рвоты, не связанной с употреблением конкретного пищевого продукта
Сепсис	Для выздоровления необходимо назначение антибиотиков
Анафилаксия	Острое начало симптомов (0,5–1 час), IgE-зависимые симптомы: поражение кожи или респираторного тракта. Адреналин — первая линия терапии
Врожденные нарушения обмена веществ	Задержка физического развития, клиника неврологических поражений, увеличение органов
Врожденная метгемоглобинемия	Наличие цианоза у ребенка без других клинических проявлений
Сердечно-сосудистые или неврологические нарушения	Отсутствует острая реакция на повторное введение продукта, наличие гастроинтестинальных симптомов менее вероятно
Гастроэзофагеальный рефлюкс	Присутствуют только симптомы поражения верхних отделов ЖКТ
Инвагинация	Эпизоды резкой боли, в области пораженного спазмом участка кишечника
Болезнь Гиршпрунга	Отсутствие опорожнения кишечника в первые сутки жизни, лихорадка, вздутие живота
Некротический энтероколит	Стадийность процесса. Резкое вздутие, быстро прогрессирующая потеря массы тела, рвота кишечным содержимым, желчью, рвота «кофейной гущей»
Проктоколит	Рост и развитие в пределах возрастной нормы, чаще всего на исключительно грудном вскармливании
Энтеропатия, индуцированная пищевыми белками	Редко рвота, менее тяжелые проявления диареи без примеси крови
Эозинофильные гастроэнтеропатии	Острое начало (в течение двух часов) поражений ЖКТ и отсутствие системных симптомов, чаще положительные результаты sIgE и наличие нескольких пищевых триггеров

Примечание. Адаптировано из: Jarvinen K. M., Nowak-Wegrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES): current management strategies // J Allergy Clin Immunol Pract. 2013, 1: 317–322.
ГИ — гастроинтестинальные поражения желудочно-кишечного тракта.

* Г. А. Новик, Е. А. Халева. Энтероколитический синдром, индуцированный пищевыми белками в практике детского аллерголога // Лечащий Врач. 2015. № 9.

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



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 недели беременности
-  **СОЧЕТАЕТСЯ** с другими противовирусными и антибактериальными препаратами



Р N 000017/01 Р N 001142/02 Виферон Суппозитории

 **ферон** | (499) 193 30 60 | viferon.su

Лечение больных острым панкреатитом на фоне алкогольной гепатопатии и нарушения портального кровообращения

О. Х. Халидов, доктор медицинских наук, профессор
Р. У. Гаджимурадов¹, доктор медицинских наук, профессор
В. С. Акопян, доктор медицинских наук

ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, Москва

Резюме. Исследованы подходы к коррекции патологии микроциркуляторного русла и функциональных нарушений пораженной алкоголем печени при комплексном лечении больных с острым панкреатитом.

Ключевые слова: острый панкреатит, алкогольное поражение печени, микроциркуляторные нарушения, лечение.

Abstract. Approaches to correction of microcirculatory channel and functional disorders of liver affected with alcohol in complex therapy of patients with acute pancreatitis were studied.

Keywords: acute pancreatitis, affection of the liver with alcohol, microcirculatory disorders, treatment.

Острый панкреатит относится к числу распространенных хирургических заболеваний и составляет в среднем от 3% до 10% случаев всех неотложных заболеваний органов брюшной полости. Возрастающий уровень заболеваемости свидетельствует об актуальности проблемы диагностики и лечения острого панкреатита в практическом здравоохранении [1].

Одной из наиболее частых причин развития острого панкреатита по праву считают злоупотребление алкоголем, алкогольные эксцессы либо прием суррогатов алкоголя.

В настоящее время роль алкоголя как патогенетического фактора поражения поджелудочной железы общепризнана [1–9]. Подобную причину заболевания выделяют в среднем от 35% до 50% больных подавляющего большинства стран [1, 6, 8].

Литературные данные и практические наблюдения свидетельствуют, что алкогольные панкреатиты относятся к наиболее тяжелым формам острого панкреатита [1–9]. Острый панкреатит развивается на фоне нарушений дренажной функции панкреатических протоков. С алкоголизмом связывают токсическое повреждение поджелудочной железы, нарушение функции печени, извращение синтеза ферментов [4–6, 9]. Таким образом, прием алкоголя и его

суррогатов резко усиливает секреторную активность поджелудочной железы, а длительное употребление алкогольных напитков приводит к дуодениту с отеком большого дуоденального соска, создавая затруднение оттоку панкреатического сока и желчи. Алкоголь в этих обстоятельствах оказывает токсическое действие на экзокринную активность железы, вызывая дегенеративные изменения в ацинарных клетках, способствуя развитию острого панкреатита [1, 2, 4, 6, 7]. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению больных с острым панкреатитом, вопросы клиники, диагностики и тактики лечения этого заболевания, связанные с употреблением алкоголя, изучены недостаточно и порой противоречивы. С одной стороны, это вызвано многосторонним действием алкоголя на организм, с другой — недостаточностью данных о структуре эндотоксикоза при этом заболевании [1, 3, 7]. В зависимости от продолжительности заболевания, времени воздействия, качества и количества принятых алкогольных напитков в паренхиме поджелудочной железы развивается некроз, атрофия и фиброз клеток. Соответствующие изменения выявляются и в печени. Анатомическая близость печени и поджелудочной железы и тесные функциональные связи между ними создают угрозу повреждения и функциональной недостаточности печени при острых заболеваниях поджелудочной железы [6, 7].

Проблема диагностики и лечения больных с острым панкреатитом

на фоне хронической алкогольной интоксикации и алкогольных поражений печени представляет большой интерес и относится к категории особо сложных. Хроническая алкогольная интоксикация и поражения печени значительно увеличивают риск летального исхода [2, 4, 5]. Обусловленная острым панкреатитом системная воспалительная реакция ухудшает функциональные способности пораженной алкоголем печени и приводит к выраженным нарушениям портального кровотока [10–13].

При лечении больных острым панкреатитом и функциональными нарушениями печени комплексные мероприятия направлены на коррекцию гиповолемии и электролитного дисбаланса, используют антиферментные препараты, блокаторы желудочной секреции, респираторную и инотропную поддержку, антибиотики, парентеральное и раннее энтеральное питание, методы экстракорпоральной детоксикации [7, 1]. Большое внимание уделяют улучшению микроциркуляторных процессов и купированию рассеянного внутрисосудистого свертывания [7, 14–16].

С этой целью используют различные препараты, включая пентоксифиллин (Трентал), агапурин, низкомолекулярные гепарины, а также кровозаместители — Реоглюман, Реомакродекс [7]. В последнее время для коррекции патологии сосудистого русла широко используется препарат Актовегин. Препарат обладает эндотекторным свойством, увеличивает утилизацию кислорода, улучшает энергетический метаболизм,

¹ Контактная информация:
gasuldok@rambler.ru

Таблица 1

Сравнительные результаты клинического анализа крови при лечении больных острым панкреатитом на фоне алкогольной гепатопатии

Показатели крови в ед. СИ	Пациенты группы сравнения. Применение Пентоксифиллина для коррекции микроциркуляторных процессов и нарушений портального кровообращения		Пациенты группы сравнения. Применение Актовегина для коррекции микроциркуляторных процессов и нарушений портального кровообращения	
	До лечения	После лечения (через 12 суток)	До лечения	После лечения (через 12 суток)
Гемоглобин, г/л	96,4 ± 5,4 p ≤ 0,05	98,0 ± 5,2 p ≤ 0,05	94,8 ± 5,6 p ≤ 0,05	108,4 ± 4,4 p ≤ 0,05
Эритроциты, × 10 ¹² /л	2,8 ± 0,3 p ≤ 0,05	2,9 ± 0,4 p ≤ 0,05	2,8 ± 0,6 p ≤ 0,05	3,1 ± 0,8 p ≤ 0,05
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л	531,2 ± 38,6 p ≤ 0,05	480,0 ± 28,8 p ≤ 0,05	546,8 ± 36,4 p ≤ 0,05	386,0 ± 34,2 p ≤ 0,05
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	16,2 ± 0,8 p ≤ 0,05	14,7 ± 0,6 p ≤ 0,05	16,6 ± 0,6 p ≤ 0,05	10,2 ± 0,4 p ≤ 0,05
Лейкоцитарный индекс интоксикации	6,2 ± 0,2 p ≤ 0,05	4,8 ± 0,4 p ≤ 0,05	6,2 ± 0,4 p ≤ 0,05	3,8 ± 0,2 p ≤ 0,05

Таблица 2

Сравнительные результаты показателей биохимического исследования крови при лечении больных острым панкреатитом на фоне алкогольной гепатопатии

Показатели функционального состояния печени в ед. СИ	Пациенты группы сравнения. Применение Пентоксифиллина для коррекции микроциркуляторных процессов и нарушений портального кровообращения		Пациенты группы сравнения. Применение Актовегина для коррекции микроциркуляторных процессов и нарушений портального кровообращения	
	До лечения	После лечения (через 12 суток)	До лечения	После лечения (через 12 суток)
Общий белок, г/л	68,0 ± 4,9	70,5 ± 4,6	66,8 ± 3,8	80,2 ± 5,6
Мочевина, ммоль/л	10,2 ± 0,6	8,9 ± 0,9	10,4 ± 0,4	4,6 ± 0,6
Общий билирубин, мкмоль/л	38,4 ± 13,6	20,2 ± 2,1	42,6 ± 28,4	15,5 ± 4,8
АЛТ, ЕД/л	326,6 ± 28,4	56,4 ± 12,8	346,4 ± 28,6	36,2 ± 10,6
АСТ, ЕД/л	356,2 ± 29,4	72,1 ± 16,4	384,2 ± 32,4	42,0 ± 8,4
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	380,0 ± 30,4	388,4 ± 22,6	444,5 ± 32,6	210,8 ± 42,4

Таблица 3

Сравнительные результаты доплерографии воротной вены при лечении больных острым панкреатитом на фоне алкогольной гепатопатии

Показатели воротного кровотока	Пациенты группы сравнения. Применение Пентоксифиллина для коррекции микроциркуляторных процессов и нарушений портального кровообращения		Пациенты группы сравнения. Применение Актовегина для коррекции микроциркуляторных процессов и нарушений портального кровообращения	
	Исходные данные	После лечения (через 12 суток)	Исходные данные	После лечения (через 12 суток)
Размер правой доли, мм	178,4 ± 8,4 p ≤ 0,05	176,4 ± 4,8 p ≤ 0,05	182,8 ± 8,4 p ≤ 0,05	164,8 ± 4,4 p ≤ 0,05
Размер левой доли, мм	86,2 ± 3,2 p ≤ 0,05	82,6 ± 4,4 p ≤ 0,05	94,2 ± 3,8 p ≤ 0,05	80,4 ± 4,4 p ≤ 0,05
Диаметр воротной вены, мм	13,6 ± 0,6 p ≤ 0,05	14,0 ± 0,8 p ≤ 0,05	14,8 ± 0,4 p ≤ 0,05	14,0 ± 0,4 p ≤ 0,05
Ср. лин. ск., см/сек	32,8 ± 3,6 p ≤ 0,05	28,6 ± 3,8 p ≤ 0,05	32,4 ± 3,8 p ≤ 0,05	26,4 ± 4,8 p ≤ 0,05
Ср. об. ск., мл/мин	1756,0 ± 242,6 p ≤ 0,05	1748,0 ± 234,8 p ≤ 0,05	1752,0 ± 248,4 p ≤ 0,05	1558,0 ± 238,6 p ≤ 0,05

усиливает транспорт глюкозы в клетку за счет переносчиков, благодаря наличию изонил-фосфо-олигосахаридов улучшает метаболическую активность микрососудистого эндотелия [17, 18].

Целью настоящего исследования являлось улучшение микроциркуляторных нарушений печени и портального кровотока при лечении больных с острым панкреатитом на фоне алкогольных поражений печени — гепатопатии.

Под нашим наблюдением находились 24 больных основной группы с острым панкреатитом в возрасте 22–55 лет. Мужчин было 20, женщин — 4. Всем больным в ходе лечения с целью коррекции патологии микроциркуляторного русла и портального кровотока применяли Актовегин по 10 мл 1 раз в сутки на 0,9% физиологическом растворе. Группу сравнения составили 24 больных с аналогичной патологией, которым

в процессе лечения с целью коррекции микроциркуляторных нарушений и портального кровообращения применяли Пентоксифиллин. Диагноз «острый панкреатит» устанавливался на основании клинических, лабораторных и инструментальных данных. Комплекс обследования включал клинко-лабораторную диагностику, с использованием клинических и биохимических методов исследования крови, ультразвуковое исследо-

вание (УЗИ) органов брюшной полости, эзофагогастроуденоскопию, лапароскопию.

Определение концентрации алкоголя в крови производили по международным стандартам, принятым по МКБ-10. Оценку состояния тяжести больных давали с применением критериев шкалы SAPS. У всех больных имелся алкогольный анамнез более 5 лет. Концентрация алкоголя в крови составила при поступлении $1,5 \text{ мг}\% \pm 0,3$. Состояние больных при поступлении оценивалось как тяжелое, что соответствовало по шкале SAPS $8,8 \pm 0,59$ балла. По ходу хирургического лечения оценивали клиничко-морфологическое состояние печени. Наиболее информативным при диагностике поражений печени являлись методы УЗИ, ультразвуковой доплерографии, компьютерной томографии печени и лапароскопия.

Данные проведенных исследований сопоставлялись с результатами клинических исследований крови, биохимических показателей функционального состояния печени.

Контрольные исследования с применением клинических и биохимических анализов крови применяли ежедневно в отделении реанимации, а после стабилизации состояния больных и перевода в хирургическое отделение через каждые 3 суток.

Результаты и обсуждение

Данные проведенных контрольных исследований подтвердили клиническую эффективность проводимой терапии в основной группе с применением Актовегина для коррекции микроциркуляторных нарушений печени и портального кровотока. Клинический эффект препарата оценивался по срокам разрешения пареза кишечника, сокращения размеров воспалительного инфильтрата брюшной полости при остром панкреатите, сокращения размеров печени, улучшения результатов клиничко-биохимических показателей крови, лейкоцитарного индекса интоксикации, показателей воротного кровотока.

На фоне проведенной терапии в основной группе отмечали уменьшение явлений интоксикации и устранение пареза кишечника из 24 (100%) у 19 (79,1%) пациентов на третьи сутки применения Актовегина в комплексной терапии. В группе сравнения с использованием Пентоксифиллина сроки разрешения пареза кишечника приходились на 5–7 сутки. Сокращение размеров воспалительного инфильтрата брюшной полости в течение 7 суток наблюдали у 18 (75%) больных основной группы, а в группе сравнения отмечено у 13 (54,2%) больных. Данные клини-

ческих и биохимических исследований крови свидетельствовали о повышении уровня гемоглобина, эритроцитов, снижении числа лейкоцитов, количества тромбоцитов и лейкоцитарного индекса интоксикации у 22 (91,6%) пациентов в основной группе на 12-е сутки, а в группе сравнения — у 18 (75%). Данные проведенных исследований анализов крови приведены в табл. 1.

По мере улучшения показателей анализов крови на 12-е сутки проводимого лечения наблюдали сокращение размеров печени у 21 (87,5%) больного в основной группе, наряду со снижением уровня АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, билирубина, мочевины и улучшением показателей воротного кровообращения (табл. 2 и 3).

Среди больных группы сравнения положительный результат получен в аналогичные сроки у 16 (66,7%) пациентов, у 5 (20,8%) больных анализы существенно не изменились, а у 4 (16,5%) отмечено ухудшение показателей.

Из наблюдаемых 24 (100%) больных основной группы с применением Актовегина у 1 (4,1%) пациента состояние ухудшилось в связи с прогрессированием острой печеночной и полиорганной недостаточности. На 4-е сутки от момента госпитализации больной умер от интоксикации. Среди пациентов группы сравнения при применении Пентоксифиллина для коррекции микроциркуляторных процессов умерли 4 (16,6%) больных в связи с нарастающей смешанной интоксикацией, развитием делирия и полиорганной недостаточности.

Заключение

Проведенные исследования свидетельствуют об эффективности применения препарата Актовегин для коррекции патологии микроциркуляторного русла и функциональных нарушений пораженной алкоголем печени при комплексном лечении больных с острым панкреатитом. Эффект лечения достигается благодаря эндотелиопротективному действию Актовегина, способствующему увеличению скорости капиллярного кровотока, улучшению клеточного и тканевого метаболизма в печени, что сопровождается стимуляцией биоэнергетических процессов и регенераций гепатоцитов. ■

Литература

1. Савельев В. С., Филимонов М. И., Бурневич С. З. Панкреонекрозы. М.: ООО «Медицинское информативное агентство», 2008. 259 с.
2. Альтшулер В. Б., Абдуллаев Т. Ю. Клинические особенности алкоголизма у больных с патологией печени // Вопросы наркологии. 2001. № 1. С. 33–41.
3. Белокуров Ю. Н., Уткин А. К., Баунов А. В. Эндоинтоксикация при панкреонекрозах алкоголь-

- ной этиологии // Хирургия. 1990. № 1. С. 52–55.
4. Билибин Д. П., Дворикова В. Е. Патопатология алкогольной болезни и наркологии: Учеб. пособие. М.: Унив. др. народов, 1991. С. 43–47.
5. Богомолов Д. В., Пигольков Ю. И., Пешкова И. А., Морозов Ю. Е., Богомолова И. Н., Букушев М. К., Горностаев Д. В., Шорников А. Б. Патоморфологические проявления различных форм алкогольной болезни // Арх. патологии. 2003. Т. 65. № 4. С. 28–32.
6. Георгадзе А. К., Пенин В. Н., Титова Г. П. Жировой панкреонекроз. Тбилиси: Ганатлеба, 1992. 167 с.
7. Косточенко А. Л., Филин В. И. Неотложная панкреатология. СПб: Деан, 2000. 476 с.
8. Савельев С. В., Филимонов М. И., Бурневич С. З. Панкреонекрозы. Медицинское информационное агентство, 2008. 259 с.
9. Rau B., Bothe A., Beger H. J. Surgical Treatment of necrotizing pancreatitis by necrosectomy and closed lavage: changing patient characteristics and outcome in a 19 year, single center series // *Surgeri*. 2005, v. 138, № 5, p. 438–444.
10. Брискин Б. С., Аюбян В. С., Васильева М. А., Давишадзе Ш. А., Соломенцев Я. В. Состояние портального кровотока у хирургических больных с различными функциональными нарушениями печени / Тезисы докладов V Международной конференции и школы: Современное состояние методов неинвазивной диагностики в медицине. М., 1998. С. 90–91.
11. Брискин Б. С., Демидов Д. А., Васильева М. А., Полякова М. И., Соломенцев Я. В., Аюбян В. С. Интрааскопические, лабораторные и клинические параллели в определении тяжести течения острого алкогольного панкреатита и его осложнений / Актуальные вопросы практической медицины: Сб. научных работ под ред. акад. РАМН Соколова Е. И. Вып. III. М.: Грантъ, 1999. С. 23–25.
12. Брискин Б. С., Демидов Д. А., Васильева М. А., Соломенцев Я. В., Аюбян В. С. Изучение портального кровотока в патогенезе течения острого алкогольного панкреатита / Актуальные вопросы практической медицины: Сборник научных работ под ред. акад. РАМН Соколова Е. И. Вып. III. М.: Грантъ, 1999. С. 20–22.
13. Брискин Б. С., Туманов В. П., Аюбян В. С., Соломенцев Я. В., Суплотова А. Г. Морфофункциональное состояние печени у больных с острым панкреатитом на фоне хронической алкогольной интоксикации // *Росс. ж. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. Материалы V Российской гастроэнтерологической недели. Приложение № 8. Т. IX. М., 1999. С. 73.
14. Брискин Б. С., Кулаженков С. А., Плаксин Л. Н., Яценко А. А., Ломако В. В., Аюбян В. С. Эффективность применения эссенциале с даларгином у хирургических больных с алкогольными поражениями печени // Актуальные проблемы хирургии. М., 1998. С. 24–28.
15. Гайворонский И. В. Патогенетические механизмы расстройств регионального и микроциркуляторного кровотока при портальной гипертензии // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2002. Т. 1. № 2. С. 57–67.
16. Гайворонский И. В., Пестерева Н. А., Тихонова Л. П. Состояние лимфатических капилляров и лимфангионов кишечника при портальной гипертензии и после ее хирургической декомпрессии. Лимфангион (анатомия, физиология, патология). Сб. науч. трудов. Л.: ЛСГМИ, 1990. С. 86–91.
17. Уткин А. Г., Мосесов А. Г., Цырульников А. А. «Актовегин» как компонент комплексной терапии осложненных форм ХВН нижних конечностей // *РМЖ*. 2007, 15 (12), 6, 981–985.
18. Fedorovich A. A. // *Microvascular research*. 2012, 84, 86–93.



АКТОВЕГИН®

энергия жизни



Нейрометаболический препарат патогенетического действия для комплексной терапии неврологических, метаболических и хирургических заболеваний, а также их осложнений

- **Метаболические и сосудистые заболевания головного мозга (инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция)**
- **Диабетическая полинейропатия**
- **Периферические сосудистые, метаболические нарушения и их последствия**
- **Заживление ран (трофические нарушения кожи, язвы, пролежни)**

Сокращенная информация по применению:

Регистрационные номера: ЛС-001323 от 26.02.2006; П N014635/03 от 19.12.2007; П N014635/02 от 14.03.2008; П N014635/01 от 26.02.2008. **Торговое название препарата:** Актовегин®. **Активное вещество:** депротеинизированный гемодериват крови телят. **Лекарственная форма:** раствор для инфузий (в растворе натрия хлорида 0,9%; в растворе декстрозы), раствор для инъекций, таблетки покрытые оболочкой.

Показания к применению: Метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в т.ч. ишемический инсульт, деменция, черепно-мозговая травма). Периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы); диабетическая полинейропатия (для всех, кроме инфузий в р-ре декстрозы). **Только для инфузий и инъекций:** заживление ран. Профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к препарату Актовегин® или аналогичным препаратам. **Только для раствора для инъекций и инфузий:** декомпенсированная сердечная недостаточность, отек легких, олигурия, анурия, задержка жидкости в организме. **С осторожностью:** **Только для таблеток:** сердечная недостаточность II и III степени, отек легких, олигурия, анурия, гипергидратация; беременность, период лактации. **Только для раствора для инъекций и для инфузий:** гиперхлоремия, гипернатриемия, сахарный диабет (для инфузий в р-ре декстрозы). **Способ применения и дозы:** **Р-р для инфузий:** в/в или в/а по 250–500 мл (1000–2000 мг) в сутки. **Р-р для инъекций:** в/а, в/в (в т.ч. и в виде инфузии) от 5 до 50 мл (200–2000 мг) в сутки, в/м по 5 мл (200 мг) в сутки. **Для инфузий и инъекций:** скорость введения около 2 мл/мин. Дозировка и длительность курса лечения определяются индивидуально, согласно симптоматике и тяжести заболевания. **Таблетки:** внутрь 1–3 таб. 3 раза в день. Дозировка и длительность курса лечения определяются индивидуально, согласно симптоматике и тяжести заболевания. Полная информация о способах применения и дозах, используемых при различных заболеваниях и состояниях, содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. **Побочное действие:** Аллергические реакции вплоть до анафилактического шока.

Полная информация по препарату содержится в инструкции по применению.

Информация для специалистов здравоохранения.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1.
Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

www.actovegin.ru
www.takeda.com.ru

Дата выпуска рекламы: апрель 2015.

Реклама

Подготовка пациентов к колоноскопии с применением сокращенной дозы полиэтиленгликоля в комбинации со стимулирующим слабительным

Е. В. Иванова*,¹, доктор медицинских наук
 Н. Ю. Аникина*, кандидат медицинских наук
 Е. В. Тихомирова**
 С. П. Олимпиева**, кандидат биологических наук
 Е. Д. Федоров**, доктор медицинских наук, профессор

* Медицинский центр «Клиника К+31», Москва

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

Резюме. Представлены результаты проспективного сравнительного рандомизированного исследования по использованию слабительных препаратов стимулирующего типа в комбинации с полиэтиленгликолем для подготовки толстой кишки к колоноскопии. Изучена переносимость режимов подготовки, проведена оценка их эффективности.

Ключевые слова: колоноскопия, толстая кишка, подготовка, переносимость, слабительные, эндоскопия.

Abstract. This paper presents the results of the prospective randomized comparative study of usage of stimulant type laxatives in combination with polyethylene glycol for the preparation to colonoscopy. The tolerability of the regimes, as well as assessment of their effectiveness has been studied.

Keywords: colonoscopy, large bowel, preparation, tolerability, laxatives, endoscopy.

Подготовка пациентов к колоноскопии является необходимым и одним из наиболее важных аспектов успешного проведения эндоскопического исследования. Известно, что на качество подготовки пациентов влияет соблюдение диетических рекомендаций и режим приема препаратов для очищения толстой кишки [1–4]. С начала 80-х годов прием полиэтиленгликоля (ПЭГ) в объеме 4 литров является «золотым стандартом» при подготовке к колоноскопии. Однако необходимость приема большого объема жидкости стала поводом для разработки модификаций режимов его дозирования [2, 4]. Результаты проведенных исследований доказывают факт, что отдельные режимы приема ПЭГ, такие как прием 2–3 литров препарата накануне исследования и 1–2 литра утром в день исследования, лучше переносятся пациентами и обеспечивают более высокое качество подготовки кишки к колоноскопии [2, 5, 6]. Так, например, в исследовании полнообъемных схем, проведенном E. Aouin и соавт. [7], переносимость пациентами отдельной схемы 2 л + 2 л препарата ПЭГ в сравнении со схемой одноэтапного приема 4 л ПЭГ оказалась лучше (90% против 78%), также как и качество подготовки толстой кишки (отличное

и хорошее качество подготовки кишки у 76,5% пациентов против 56,2% пациентов соответственно).

Несмотря на то, что отдельный режим приема облегчает этап подготовки и делает ее более качественной, результаты исследований переносимости пациентами полнообъемной дозы препарата, независимо от режима приема, показывают, что 15% пациентов не выполняют врачебные назначения полностью. По некоторым данным [8, 9] этот показатель достигает 30%. Нарушение режима приема растворов ПЭГ происходит из-за его специфических вкусовых качеств и необходимости употребления большого объема раствора, а также в связи с появлением признаков диспепсии. В результате это приводит к сокращению объема принимаемого препарата либо полному отказу от его приема, удлинению рекомендованного времени приема и т. п. [2]. В попытке улучшить результаты подготовки к колоноскопии и переносимость ПЭГ пациентами были исследованы режимы его приема с меньшими объемами, а также разработаны препараты со вкусовыми добавками. В частности, V. K. Sharma и соавт. [10] в своем исследовании сравнили эффективность полнообъемной схемы 4 л ПЭГ с малообъемными схемами, включающими 2 л ПЭГ и 296 мл цитрата магния и 2 л ПЭГ с 20 мг бисакодила. Полученные результаты продемонстрировали равнозначную эффективность всех трех схем.

¹ Контактная информация: katendo@yandex.ru

Таблица 1

Характеристика пациентов по полу и возрасту, абс. (%)				
Показатель	Схема 1 (n = 35)	Схема 2 (n = 37)	P	Всего (n = 72)
Мужской пол	15 (42,8%)	10 (27,0%)	0,2	25 (34,7%)
Женский пол	20 (57,2%)	27 (73,0%)	0,2	47 (65,3%)
Средний возраст, лет	50,2 ± 15,9	50,8 ± 16,1	0,7	50,5 ± 15,9

Примечание. Различия достоверны при $p < 0,05$.

Таблица 2

Схема 1 подготовки толстой кишки к колоноскопии (n = 35)			
1-й день до начала подготовки	2-й день до начала подготовки	День подготовки к исследованию	День исследования
Бесшлаковая диета	Бесшлаковая диета	Жидкости + 22:30 Дульколак 15 мг (3 таблетки) + Эспумизан (30 мл)	5:30–7:30* Эндофальк (2 л) + Эспумизан (50 мл)

Примечание. * При времени начала исследования с 11:00 до 13:30.
Время проведения колоноскопии с 14:00 до 15:20, время приема препаратов 6:00–8:00.

Таблица 3

Схема 2 подготовки толстой кишки к колоноскопии (n = 37)			
1-й день до начала подготовки	2-й день до начала подготовки	День подготовки к исследованию	День исследования
Бесшлаковая диета	Бесшлаковая диета	Жидкости + 22:30 Сеннаде 27 мг (2 таблетки) + Эспумизан (30 мл)	5:30–7:30* Эндофальк (2 л) + Эспумизан (50 мл)

Примечание. * При времени начала исследования с 11:00 до 13:30.
Время проведения колоноскопии с 14:00 до 15:20, время приема препаратов 6:00–8:00.

С целью оптимизации подготовки толстой кишки к колоноскопии в исследовании J. Preis и соавт. было показано, что качество подготовки кишки к колоноскопии при приеме 2 л ПЭГ-3350 в комбинации с 4 таблетками (20 мг) бисакодила сопоставимо с качеством подготовки кишки при использовании 4 л ПЭГ-3350 [11]. По результатам исследования, проведенного L. C. Hooke и соавт., сравнивавших подготовку 2 литрами ПЭГ в комбинации с 120 мг сенны и полнообъемную подготовку 4 литрами ПЭГ, применение первого режима обеспечило лучшую переносимость подготовки пациентами ($p < 0,01$), однако качество очищения кишки было хуже по сравнению с полнообъемной схемой ($p = 0,03$) [12].

Целью настоящей работы явилось сравнение эффективности и переносимости применения малообъемных схем, включающих 2 литра ПЭГ-3350 (Эндофальк®) в комбинации с бисакодилем либо сенной в подготовке толстой кишки к колоноскопии.

Материалы и методы исследования

В период с 08.2014 по 04.2015 г. в исследовании приняли участие 72 пациента (мужчин — 25, женщин — 47), в возрасте от 20 до 77 лет (средний возраст — 50,5 ± 15,9 года). Характеристика пациентов в группах приведена в табл. 1. Статистически достоверных различий по полу и возрасту нет ($p > 0,05$).

Критерием включения пациентов в исследование послужила необходимость выполнения колоноскопии (в том числе с целью скрининга). В исследование не включались пациенты, ранее оперированные на толстой кишке, и пациенты с клинической картиной кишечной непроходимости. Критерием исключения из этапа оценки эффективности очищения кишки явилось несоблюдение пациентом рекомендаций и назначенного режима подготовки.

Согласие на подготовку толстой кишки с применением малообъемной схемы было получено от всех пациентов. Показаниями для исследования толстой кишки явились: скрининг — у 57 (79,2%) пациентов, наличие эпителиальных образований толстой кишки по данным ранее прове-



Рис. 1. Визуально-аналоговая шкала

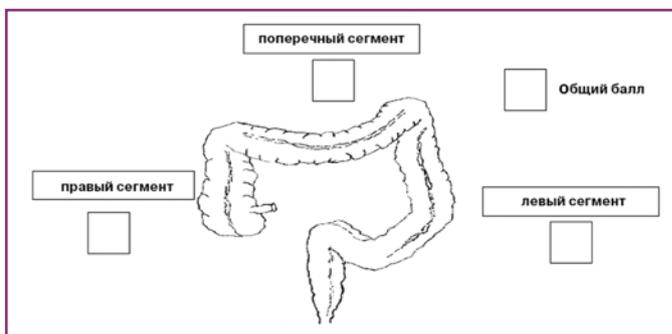


Рис. 2. Схема оценки качества подготовки толстой кишки по Бостонской шкале

денного исследования толстой кишки — у 5 (6,9%) пациентов с целью контроля и принятия решения об их удалении, наблюдение после ранее проведенной полипэктомии — у 8 пациентов (11,1%), болевой синдром — у 1 (1,4%) пациента, болезнь Крона — у 1 (1,4%) пациента.

В анамнезе исследование толстой кишки проводилось у 32 (44,4%) из 72 пациентов: колоноскопия у 25 (78,1%), ректороманоскопия у 4 (12,5%), ирригоскопия у 3 (9,4%); исследование выполнялось впервые у 40 (55,6%) пациентов. Удаление эпителиальных образований толстой кишки в ходе ранее выполненной колоноскопии было выполнено у 8 (32,0%) пациентов. Ранее подготовка толстой кишки к колоноскопии с использованием слабительных препаратов в стандартной дозе (4 л) осуществлялась у 23 (92,0%) пациен-

Таблица 4

Характеристика качества подготовки сегмента толстой кишки по Бостонской шкале	
Балл	Описание
0 баллов	Сегмент кишки не подготовлен к исследованию, так как слизистая оболочка недоступна осмотру в результате присутствия твердых каловых масс, не поддающихся отмыванию
1 балл	Часть слизистой оболочки анализируемого сегмента толстой кишки видна, но другие участки этого сегмента малодоступны осмотру из-за наличия окрашенного остаточного содержимого, стула и/или непрозрачной жидкости
2 балла	Имеется небольшое количество окрашенного остаточного содержимого, небольшие фрагменты стула и/или непрозрачной жидкости, но в целом слизистая оболочка оцениваемого сегмента толстой кишки хорошо видна
3 балла	Вся слизистая оболочка оцениваемого сегмента толстой кишки хорошо видна; отсутствует окрашенное остаточное содержимое, фрагменты стула или непрозрачная жидкость

тов: ПЭГ-4000 (Фортранс) у 16 (69,6%) пациентов, ПЭГ-3350 (Эндофальк) у 6 (26,1%) пациентов, ПЭГ-4000 (Лавакол) у 1 (4,3%) пациента. Другими препаратами у 2 (8,0%) были: Дюфалак у 1 (4,0%) пациента; Флит Фосфо-сода — у 1 (4,0%) пациента.

Схемы подготовки толстой кишки, применяемые в исследовании

С целью подготовки к колоноскопии всем пациентам назначали бесшлаковую диету за 3 дня до исследования. В день накануне колоноскопии рекомендовали прием только прозрачных жидкостей. Пациентам рандомизированно, методом простой случайной выборки — поочередно, через одного пациента — назначалась одна из двух схем подготовки (табл. 2 и 3). Схема подготовки 1 заключалась в назначении препарата Дульколак в дозировке 15 мг на ночь и препарата Эндофальк в объеме 2 литров — утром в день исследования (табл. 2). Схема подготовки 2 заключалась в назначении препарата Сенаде в дозировке 27 мг на ночь и Эндофальк 2 литра — утром в день исследования (табл. 3). Всем пациентам рекомендовали принимать на ночь и утром в день исследования Эспумизан в дозировке 30 и 50 мл соответственно. По схеме 1 готовились к колоноскопии 35 (48,6%) пациентов, по схеме 2—37 (51,4%) пациентов.

Пациенты, которым начало колоноскопии было назначено во временном интервале с 11:00 до 13:30 часов дня, принимали Эндофальк и Эспумизан с 5:30 до 7:30 утра. Пациенты, которым проведение колоноскопии было назначено во временном интервале 14:00—15:20, принимали препараты с 6:00 до 8:00 утра.

Методы оценки переносимости и качества подготовки к исследованию

После окончания подготовки толстой кишки пациентам предлагали заполнить анкету-опросник и оценить назначенный способ подготовки к колоноскопии. Для простоты оценки переносимости подготовки к исследованию рекомендовали использовать визуально-аналоговую шкалу (ВАШ) (рис. 1). Переносимость считалась плохой при отметке пациентом балла в диапазоне от 0 до 2 баллов включительно; удовлетворительной от 3 до 5 баллов; хорошей от 6 до 8 баллов и отличной — 9 и 10 баллов.

Помимо этого оценивали:

- были ли в ходе настоящей подготовки жалобы;
- устраивает ли пациента схема и режим подготовки;
- соблюдал ли пациент все рекомендуемые этапы подготовки;
- как пациент оценивает свою готовность к исследованию по характеру содержимого при опорожнении толстой кишки.

Эффективность подготовки оценивал врач-эндоскопист непосредственно во время исследования, используя валидированную Бостонскую шкалу (рис. 2). Согласно шкале, каждый из трех сегментов толстой кишки (правый сегмент, включающий слепую и восходящую ободочную кишку; поперечный сегмент, включающий поперечно-ободочную кишку с печеночным и селезеночным изгибами, и левый сегмент, включающий нисходящую ободочную, сигмовидную ободочную и прямую кишку), оценивался в баллах от 0 до 3, характеризующих качество подготовки этого сегмента кишки к исследованию (табл. 4).

После оценки каждого сегмента общая оценка подготовки кишки складывалась из суммы баллов всех трех сегментов, таким образом получался общий балл качества подготовки кишки в пределах от 0 до 9. Максимальная сумма баллов — 9 баллов — по используемой шкале соответствовала идеальному качеству подготовки с отсутствием остаточной жидкости; 8 баллов — подготовка отличная, близка к идеальной: только в одном из сегментов толстой кишки имеется незначительное количество прозрачного содержимого; 7 баллов — соответствовали хорошей подготовке с окрашенным, прозрачным, легко аспирируемым содержимым в двух сегментах; 6 баллов — соответствовали хорошей подготовке с окрашенным, прозрачным, легко аспирируемым содержимым во всех сегментах. Минимальная сумма баллов соответствовала неподготовленной кишке/плохой подготовке толстой кишки (от 0 до 5 баллов).

Успешной подготовкой толстой кишки считалась подготовка, равная или больше 6 баллов (при условии, что 1 балл встречался не чаще, чем в 1 сегменте). Подготовка, равная 5 и менее баллов, считалась неуспешной.

Методы статистической обработки результатов

При проведении статистического анализа данных две сформированные группы пациентов сравнивались с использованием статистического непараметрического критерия — точного критерия Фишера, не зависящего от характера распределения показателя. Точный метод Фишера непосредственно применим для сравнения дискретных переменных, причем его можно применять даже в тех случаях, когда значение признака встречается очень редко (вплоть до нуля раз).

Попарное сравнение заданных групп пациентов (реализаций) проводилось для выявления достоверных различий между ними по каждому признаку (из числа включенных в анализ). Для проведения статистического анализа данных, включая получение описательной статистики и проведение сравнения сформированных групп пациентов с использованием статистических критериев, для формирования графиков использованы пакеты программ Excel 2010 и Statistica 6.0, а также пакет Statistica 7.0 с использованием двустороннего критерия Фишера.

Результаты исследования

Согласно результатам анкетирования, схемы и режимы подготовки к исследованию устраивали 69 (95,8%)

Таблица 5

Результаты ответов пациентов, полученные на вопросы анкеты-опросника, абс. (%)			
Вопрос	Схема 1 (n = 35)	Схема 2 (n = 37)	Всего (n = 72)
Устраивает ли пациента схема и режим подготовки: • да • нет	34 (97,1%) 1 (2,9%)	35 (94,6%) 2 (5,4%)	69 (95,8%) 3 (4,2%)
Соблюдали Вы все рекомендуемые этапы подготовки: • да • нет	33 (94,3%) 2 (5,7%)	31 (83,8%) 6 (16,2%)	64 (88,9%) 8 (11,1%)
Оценка Вами готовности к исследованию по характеру содержимого при опорожнении толстой кишки: • «до чистой воды» • «могло быть лучше»	22 (62,8%) 13 (37,2%)	27 (73,0%) 10 (27,0%)	49 (68,1%) 23 (31,9%)

из 72 опрошенных пациентов (табл. 5). Не устраивал режим подготовки, в связи с пожеланием более раннего начала проведения колоноскопии, 3 (4,2%) пациентов: 1 пациента из группы подготовки по схеме 1 (время исследования назначено на 12:00 дня) и 2 пациентов из группы подготовки по схеме 2 (время исследования назначено на 12:30 и 10:40).

По мнению 49 (68,0%) пациентов подготовка кишки была отличной — «до чистой воды», 23 (32,0%) пациента посчитали, что подготовка «могла бы быть лучше». Распределение ответов по группам приведено в табл. 5.

Оценка переносимости подготовки была проведена также у всех 72 пациентов. Согласно полученным результатам, этап подготовки перенесли «отлично и хорошо» 28 (38,8%) пациентов, «удовлетворительно» — 42 (58,3%) пациента, «плохо» — 2 (2,7%). Распределение результатов переносимости по группам представлено в табл. 6. Статистически достоверных различий по переносимости схем в сравниваемых группах нет ($p > 0,05$).

Жалобы, которые возникали у пациентов в ходе подготовки к колоноскопии, были тошнота/рвота, дискомфорт в животе и вздутие, синдром диспепсии, включающий комплекс вышеуказанных жалоб. Среди всех жалоб в обеих группах пациентов синдром диспепсии отмечался чаще всего. При этом пациенты, применявшие схему 2, предъявляли чаще жалобы, испытывая синдром диспепсии и тошноту/рвоту (35,1% и 27,0%), по сравнению с пациентами, применявшими схему 1 (28,6% и 17,1%). Однако дискомфорт и вздутие живота чаще встречались в группе пациентов, готовившихся по схеме 1 (17,1% и 8,6% против 8,1% и 5,4%) (табл. 7).

Таким образом, пациенты, которые готовились к колоноскопии по схеме 2, предъявляли жалобы ненамного чаще, чем пациенты, которые готовились к исследованию по схеме 1 (75,7% против 71,4% соответственно). Отсутствие жалоб было зафиксировано у 10 (28,6%) пациентов из группы схемы 1 и 9 (24,3%) пациентов из схемы 2. Однако статистически достоверных различий по характеру возникших жалоб и их отсутствию в сравниваемых группах нет ($p > 0,05$).

Согласно результатам анкеты-опросника, бесшлаковую диету и режим подготовки к исследованию соблюдали 64 (88,8%) из 72 пациентов (табл. 5).

В 8 (11,2%) случаях были следующие нарушения: нарушение режима подготовки (время начала и конца исследования) — 3 пациента, несоблюдение диетических рекомендаций — 2 пациента, замена приема слабительного препарата на клизмы или ректальные суппозитории — 2 пациента, прием меньшего объема Эндофалька — у 1 пациента. Данные этих восьми пациентов нами рассматривались

Таблица 6

Переносимость пациентами схем на этапе подготовки, абс. (%)

Переносимость этапа подготовки	Схема 1 (n = 35)	Схема 2 (n = 37)	P	Всего (n = 72)
Отличная/хорошая	16 (45,7%)	12 (32,4%)	0,3	28 (38,8%)
Удовлетворительная	19 (54,3%)	23 (62,2%)	0,6	42 (58,3%)
Плохая	—	2 (5,4%)	0,5	2 (2,7%)

Примечание. Различия достоверны при $p < 0,05$.

Таблица 7

Характеристика жалоб пациентов в обеих группах, абс. (%)

Жалобы	Схема 1 (n = 35)	Схема 2 (n = 37)	p	Всего (n = 72)
Синдром диспепсии	10 (28,6%)	(35,1%)	0,6	26 (36,1%)
Тошнота/рвота	6 (17,1%)	10 (27,0%)	0,4	16 (22,2%)
Дискомфорт в животе	6 (17,1%)	3 (8,1%)	0,3	9 (12,5%)
Вздутие живота	3 (8,6%)	2 (5,4%)	0,7	5 (6,9%)
Нет жалоб	10 (28,6%)	9 (24,3%)	0,8	19 (26,4%)

Примечание. Различия достоверны при $p < 0,05$.

только для оценки переносимости подготовки; из анализа эффективности подготовки толстой кишки к колоноскопии (согласно критериям) они были исключены.

Оценка эффективности очищения толстой кишки и результаты колоноскопии

Эффективность подготовки толстой кишки к колоноскопии была изучена у 64 (88,8%) пациентов, которые полноценно выполнили все рекомендации по подготовке к исследованию; по схеме 1 готовились 33 (51,5%) из них, по схеме 2 — 31 (48,5%) пациент. Тотальная колоноскопия была проведена у всех 64 (100,0%) пациентов.

Результаты оценки эффективности исследуемых схем представлены в табл. 8.

Таким образом, полученные данные демонстрируют, что при применении схем с использованием слабительных препаратов (Дульколак и Сеннаде) с Эндофальком эффективная подготовка толстой кишки была получена у 58 (90,6%) из 64 пациентов. Отличное либо хорошее качество очищения кишки было у 93,9% (31/33) пациентов при подготовке по схеме 1 и у 87,1% (27/31) по схеме 2 (статистически достоверных различий по показателю эффективности подготовки в целом в сравниваемых группах не выявлено, $p = 0,26$). При этом статистически достоверно ($p = 0,03$) схема 2 чаще обеспечивала отличное качество подготовки, по сравнению с аналогичным показателем схемы 1: 48,4% (15/31) против

Таблица 8

Результат эффективности подготовки толстой кишки к колоноскопии в обеих группах, абс. (%)

Результат подготовки/балл	Схема 1 (n = 33)	Схема 2 (n = 31)	p	Всего (n = 64)
Эффективная подготовка	31 (93,9%)	27 (87,1%)	0,26	58 (90,6%)
Отлично	7 (21,2%)	15 (48,4%)	0,03	22 (34,4%)
9	1 (3,0%)	4 (12,9%)		5 (7,8%)
8	6 (18,2%)	11 (35,5%)		17 (26,6%)
Хорошо	24 (72,7%)	12 (38,7%)	0,002	36 (56,2%)
7	16 (48,5%)	12 (38,7%)		28 (43,7%)
6	8 (24,2%)	----		8 (12,5%)
Плохая подготовка (неэффективная)				
5	2 (6,1%)	4 (12,9%)	0,3	6 (9,4%)

Примечание. Различия достоверны при $p < 0,05$.

Таблица 9

Качество подготовки правого сегмента толстой кишки у пациентов двух групп, абс. (%)

Балл	Схема 1 (n = 33)	Схема 2 (n = 31)	p	Всего (n = 64)
3	8 (24,2%)	17 (54,8%)	0,02	25 (39,0%)
2	22 (66,7%)	14 (45,2%)	0,1	36 (56,3%)
1	3 (9,1%)	—	0,2	3 (4,7%)

Примечание. Различия достоверны при $p \leq 0,05$.

Таблица 10

Качество подготовки поперечного сегмента толстой кишки у пациентов двух групп, абс. (%)

Балл	Схема 1 (n = 33)	Схема 2 (n = 31)	p	Всего (n = 64)
3	13 (39,4%)	20 (64,5%)	0,05	33 (51,6%)
2	19 (57,6%)	11 (35,5%)	0,05	30 (46,9%)
1	1 (3,0%)	—	0,1	1 (1,5%)

Примечание. Различия достоверны при $p \leq 0,05$.

Таблица 11

Качество подготовки левого сегмента толстой кишки у пациентов двух групп, абс. (%)

Балл	Схема 1 (n = 33)	Схема 2 (n = 31)	p	Всего (n = 64)
3	12 (36,4%)	10 (32,2%)	0,8	22 (34,4%)
2	21 (63,6%)	18 (58,1%)	0,8	39 (60,9%)
1	—	3 (9,7%)	0,1	3 (4,7)

Примечание. Различия достоверны при $p \leq 0,05$.

21,2% (7/33), Напротив, схема 1 статистически достоверно ($p = 0,002$) чаще обеспечивала хорошее качество подготовки: 72,7% (24/31) против 38,7% (12/31).

Несмотря на соблюдение назначенного режима, плохая подготовка к колоноскопии (5 баллов по Бостонской шкале) была в целом зарегистрирована у 6 (9,4%) пациентов, причем при подготовке по схеме 2 неэффективная подготовка наблюдалась в 2 раза чаще: 12,9% (4/31) против 6,1% (2/33), хотя эти отличия статистически и недостоверны ($p = 0,3$). При более детальном анализе ситуации было отмечено, что все 6 пациентов были старше 60 лет (от 60 до 77 лет; средний возраст $72,6 \pm 16,1$ года) и все находились на ста-

ционарном лечении; запорами страдали 2 (33,4%) из них. При колоноскопии у 4 (66,6%) были выявлены признаки долихосигмы и дивертикулез толстой кишки. Таким образом, назначение малообъемных схем у пациентов пожилого возраста может оказаться неэффективным, а данный вопрос требует проведения дополнительных исследований на большем количестве пациентов.

В исследовании нами была проведена и оценка качества подготовки каждого из трех сегментов толстой кишки. Результаты оценки представлены в табл. 9, 10 и 11.

Отличное (3 балла) качество подготовки правого и поперечного сегмента толстой кишки встретилось достоверно чаще у пациентов, которые готовились по схеме 2: правый сегмент — 54,8% (17/31) против 24,2% (8/33) ($p = 0,02$); поперечный сегмент — 64,5% (20/31) против 39,4% (13/33) ($p = 0,05$).

Напротив, хорошее (2 балла) качество подготовки поперечного сегмента достоверно чаще наблюдалось при подготовке схемой 1: 57,6% (19/33) против 35,5% (11/31) ($p = 0,05$). Других статистически достоверных различий качества подготовки сегментов толстой кишки к колоноскопии в двух группах не было.

При колоноскопии эпителиальные образования в разных отделах толстой кишки были выявлены у 30 (46,8%) из 64 пациентов: образования на широком основании (0-Is-тип по Парижской классификации) были выявлены у 11 (36,6%) пациентов, поверхностно приподнятые образования (0-IIa-тип по Парижской классификации) у 12 (40,0%) пациентов, множественные типы образований — у 7 (23,3%) пациентов.

Все выявленные образования были успешно удалены эндоскопическим путем у 27 (90,0%) пациентов. По результатам гистологического исследования были удалены: зубчатые образования у 17 (63,0%), в том числе одна зубчатая аденома и 16 гиперпластических образований; аденомы у 10 (37,0%), в том числе тубулярная аденома с дисплазией I степени тяжести у 8 пациентов и тубулярно-ворсинчатая аденома с дисплазией II степени тяжести у 2 пациентов.

Помимо эпителиальных образований, дивертикулез толстой кишки был выявлен у 6 (9,4%) пациентов, очаговый проктосигмоидит — у 5 (7,8%), болезнь Крона подтверждена — у 1 (1,6%), меланоз толстой кишки — у 1 (1,6%) пациента, хронический геморрой у 6 (9,4%). В 22 (34,4%) случаях патологических изменений слизистой оболочки толстой кишки выявлено не было.

Заключение

Результаты проведенного проспективного рандомизированного исследования показывают возможность применения малообъемных схем на основе ПЭГ-3350 (Эндофальк) в сочетании со слабительными препаратами стимулирующего типа — Дульколак и Сенаде для подготовки толстой кишки к колоноскопии. Эффективный результат обеспечивает строгое соблюдение пациентами диетических рекомендаций и рекомендуемого режима приема препаратов.

Схемы приема и режимы были комфортными для 95,8% пациентов. Надо отметить, что, несмотря на применение сокращенного объема ПЭГ, только 88,9% пациентов полностью выполнили назначенный режим подготовки. Переносимость пациентами этапа подготовки была сопряжена с наличием жалоб и преимущественно оценивалась как удовлетворительная более чем половиной (58,3%) пациентов; отличной и хорошей схему посчитали 38,8% пациентов.

Оценивая качество подготовки толстой кишки к колоноскопии, было выявлено, что обе схемы (Дульколак/Эндофальк и Сенале/Эндофальк) обеспечивают эффективную подготовку у 90,6% пациентов, что клинически позволило выявить и удалить аденоматозные эпителиальные образования у 37,0% обследованных пациентов. Важно также отметить, что применение схемы с Сенале обеспечивало лучшую (отличную) подготовку правого и поперечного сегментов толстой кишки (54,8% против 24,2% и 64,5% против 39,4% соответственно, $p \leq 0,05$).

Возможность применения малообъемных схем подготовки у стационарных больных пожилого возраста, учитывая неэффективную подготовку у 9,4% из них, требует проведения дополнительных исследований. ■

Литература

1. *Веселов В. В., Костенко Н. В., Васильченко А. В.* Сравнительный анализ методов подготовки толстой кишки к колоноскопии // Колопроктология. 2010, 4 (34), с. 46–53.
2. *Иванова Е. В., Селезнев Д. Е., Осипова И. В., Федоров Е. Д.* Опыт применения сокращенного объема полиэтиленгликоля (Фортранса) в комбинации с бисакодилем (Дульколаксом) в подготовке толстой кишки к колоноскопии // Клиническая эндоскопия. 2012, № 1 (32), с. 1–7.
3. *Никифоров П. А., Бурков С. Г., Данько А. И., Овсянникова И. О.* Успешный пятнадцатилетний опыт применения препарата Фортранс в клинической практике для подготовки к колоноскопии // Клиническая эндоскопия. 2012, № 4 (38), с. 39–41.
4. *Hawes R., Lowry A., Deziel D.* A consensus document on bowel preparation before colonoscopy: prepared by a task force from the American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), and the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES) // Gastrointestinal Endoscopy. 2006. Vol. 63. № 7. P. 894–909.
5. *Cohen L. B.* Split dosing of bowel preparations for colonoscopy: an analysis of its efficacy, safety, and tolerability // Gastrointestinal Endoscopy. 2010. Vol. 72. № 2. P. 406–412.
6. *Marmo R. et al.* Effective bowel cleansing before colonoscopy: a randomized study of split-dosage versus non-split dosage regimens of high-volume versus low-volume polyethylene glycol solutions // Gastrointestinal Endoscopy. 2010. Vol. 72. № 2. P. 312–320.
7. *Aoun E., Abdul-Baki H., Azar C. et al.* A randomized single-blind trial of split-dose PEG-electrolyte solution without dietary restriction compared with whole dose PEG-electrolyte solution with dietary restriction for colonoscopy preparation // Gastrointestinal Endoscopy. 2005. Vol. 62. P. 213–218.
8. *Bitoun A., Ponchon T., Barthet M., Coffin B., Dugué C., Halphen M.* Results of a prospective randomised multicentre controlled trial comparing a new 2-L ascorbic acid plus polyethylene glycol and electrolyte solution vs. sodium phosphate solution in patients undergoing elective colonoscopy // Aliment Pharmacol Ther. 2006. Vol. 24. P. 1631–1642.
9. *Chung Y. W., Han D. S., Park K. H. et al.* Patient factors predictive of inadequate bowel preparation using polyethylene glycol: a prospective study in Korea // Journal of Clinical Gastroenterology. 2009. Vol. 43. № 5. P. 448–452.
10. *Sharma V. K., Chockalingham S. K., Ugheoke E. A., Kapur A., Ling P. H., Vasudeva R., Howden C. W.* Prospective, randomized, controlled comparison of the use of polyethylene glycol electrolyte lavage solution in four-liter versus two-liter volumes and pretreatment with either magnesium citrate or bisacodyl for colonoscopy preparation // Gastrointestinal Endoscopy. 1998. Vol. 47 (2). P. 167–171.
11. *Preis J. et al.* Open observational study to assess efficacy and safety of combined use of Endofalk® and bisacodyl tablets for colon cleansing prior to colonoscopy Falk Symposium 161.
12. *Hookey L. C., Depew W. T., Vanner S. J.* Combined low volume polyethylene glycol solution plus stimulant laxatives versus standard volume polyethylene glycol solution: a prospective, randomized study of colon cleansing before colonoscopy // Can J Gastroenterol. 2006. Vol. 20 (2). P. 101–105.

Подготовка к исследованию становится приятной

Эндофальк® – препарат нового поколения для подготовки кишечника к исследованиям и оперативным вмешательствам

- Высокое качество подготовки к исследованию
- Обладает приятным сбалансированным вкусом апельсина и маракуйи
- Не содержит сульфата натрия



Эндофальк®

Раствор полиэтиленгликоля без сульфата натрия



Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
D-79041 Freiburg
Germany

Представительство компании
«Доктор Фальк Фарма ГмбХ», Германия
Россия, 127055, Москва, ул. Бульварный Вал, 68/70, стр. 4, 5
Тел./факс: +7 (495) 933-9904
E-mail: info@drfalkpharma.net, http://www.drfalkpharma.ru

Риск и польза при использовании ацетилсалициловой кислоты в первичной профилактике: куда качнутся весы?

А. В. Мелехов, кандидат медицинских наук

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

Резюме. В статье приводятся данные зарубежных рекомендаций и метаанализов, систематизирующих основные вопросы, касающиеся безопасности и эффективности ацетилсалициловой кислоты (АСК) в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Рассмотрены пути улучшения безопасности длительного приема АСК.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, первичная профилактика, ацетилсалициловая кислота.

Abstract. The article gives the data on foreign recommendations and meta-analyses which systematize main issues related to safety and efficiency of acetylsalicylic acid (ASA) in primary prevention of cardiovascular diseases. The ways of enhancement of safety during the long-term ASA dosing were considered.

Keywords: cardiovascular diseases, primary prevention, acetylsalicylic acid.

Лидирующие причины смерти во всем мире — сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и опухоли. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2008 г. практически две трети смертей (36 из 57 млн) были обусловлены неинфекционными заболеваниями. 47% из них (17 млн) явились следствием ССЗ [1].

В лечении и профилактике ССЗ низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК) с успехом применяются уже много лет. При этом клинические преимущества АСК во вторичной профилактике хорошо обоснованы и не вызывают сомнений. Дискуссия относительно роли АСК в первичной профилактике ведется с момента публикации в 1988 г. данных первого клинического исследования, посвященного этому вопросу, по сей день [2, 3]. Текущие руководства по профилактическому применению АСК неодинаковы в разных странах, рекомендации нередко противоречивы, поскольку основаны на различных подходах к интерпретации данных клинических исследований АСК в первичной профилактике (табл.). Эксперты сходятся в том, что рутинное применение АСК

у всех взрослых для профилактики ССЗ не оправдано [4]. Рекомендации по использованию АСК в популяциях высокого риска серьезно отличаются в зависимости от того, как трактуется понятие «высокий риск». Это приводит к неодинаковой оценке экспертами соотношения риска и пользы назначения АСК для первичной профилактики ССЗ.

Поскольку однозначно судить об эффективности и безопасности АСК в первичной профилактике на основании данных какого-либо одного исследования не представляется возможным, экспертам приходится прибегать к метаанализам или систематизировать имеющиеся разрозненные данные отдельных работ. Наиболее заметными публикациями в этом отношении за последнее время стали два систематических обзора — британский и американский [13, 14].

В более ранний обзор Sutcliffe и соавт. из общедоступных баз данных было отобрано 2572 публикации, касающиеся роли АСК в первичной профилактике и изданные в 2008–2012 гг. Из них, в свою очередь выбрали 27 работ, удовлетворявших самым строгим критериям, позволявшим провести метаанализ. Было показано, что использование АСК приводит к относительно небольшому снижению риска смерти на 6%, риска больших сердечно-сосудистых

событий на 10%, риска ишемической болезни сердца (ИБС) на 15%.

Более понятными эти данные становятся при выражении в абсолютных цифрах. Расчеты показывают, что АСК позволяет избежать 33–46 смертей, 60–84 больших сердечно-сосудистых событий, 47–64 случая ИБС на 100 000 пациенто-лет.

Однако такое благоприятное действие АСК сопровождается и заметным ростом побочных действий (отношение шансов для желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК) 1,37, для больших кровотечений 1,54–1,62 и для геморрагического инсульта 1,32–1,38). Другими словами, на 100 000 пациенто-лет при использовании АСК развивается 99–178 кровотечений, 46–49 больших кровотечений, 68–117 ЖКК и 8–10 геморрагических инсультов. Эти расчеты оказываются довольно воспроизводимыми в исследованиях последних десятилетий.

Авторы приходят к заключению, что риск и польза при использовании АСК для первичной профилактики ССЗ практически сопоставимы [13].

В более свежем обзоре, включившем 22 работы, опубликованные в период 2008–2013 гг., Brotans и соавт. приходят к схожим, но несколько более оптимистичным выводам. Подчеркиваются имеющиеся преимущества АСК в отношении первичной профилактики ССЗ у пациентов соответствующих групп

Рекомендации зарубежных экспертов по применению АСК в первичной профилактике ССЗ*Американская ассоциация сердца/Американская ассоциация инсульта (American Heart Association/American Stroke Association, AHA/ASA)*

АСК рекомендована пациентам с высоким риском развития сердечно-сосудистых событий (10-летний риск 6–10%), превышающим возможные риски лечения. АСК может быть полезна для предотвращения первого инсульта у женщин высокого риска, но не применяется у пациентов низкого риска, в т. ч. у больных с сахарным диабетом (СД) или СД в сочетании с бессимптомным атеросклерозом периферических артерий в отсутствие других ССЗ [5]

Американская коллегия специалистов в области торакальной медицины (American College of Chest Physicians, ACCP)

Лицам старше 50 лет без симптомов ССЗ рекомендован прием АСК в дозе 75–100 мг/сут [6]

Рабочая группа профилактических мероприятий США (United States Preventive Services Task Force, USPSTF)

Рекомендуется использование АСК у мужчин 45–79 лет, у которых риск развития инфаркта миокарда (ИМ) превышает потенциальный вред [7]

Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology, ESC)

Первичная профилактика с помощью АСК не может быть рекомендована пациентам без явного ССЗ из-за повышенного риска кровотечений. Можно рассмотреть антитромбоцитарную терапию у больных с артериальной гипертензией без сопутствующих ССЗ, сниженной почечной функцией или высоким сердечно-сосудистым риском [9]

Объединение обществ Великобритании (Joint British Societies, JBS)

АСК рекомендована всем пациентам с высоким риском развития ССЗ (10-летний риск развития ССЗ > 20%) при достижении АД < 150/90 мм рт. ст. Мужчины от 50 лет, женщины от 65 лет [10]

Больные СД*Национальный институт здравоохранения и совершенства медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence, NICE)*

Достаточных доказательств для рутинного назначения АСК для первичной профилактики ССЗ нет. Назначение АСК остается на усмотрение врача после индивидуальной оценки риска и пользы для конкретного пациента [11]

Американская ассоциация диабета (The American Diabetic Association, ADA)

Рассмотреть назначение АСК (75–162 мг/сут) для первичной профилактики у больных СД и повышенным 10-летним сердечно-сосудистым риском (10%). Преимущественно это мужчины старше 50 лет и женщины старше 60 лет с одним и более дополнительным фактором сердечно-сосудистого риска (отягощенная наследственность по ССЗ, артериальная гипертензия, курение, дислипидемия или альбуминурия) [12]

Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology, ESC)

АСК не рекомендована для первичной профилактики больным СД без клинических доказательств атеросклеротического поражения [7]

риска. Отмечено также отсутствие данных приемлемого качества о приверженности к приему АСК в обобщаемых исследованиях, что позволяет поставить вопрос о возможном увеличении профилактической эффективности препарата при жестком следовании предписанному режиму его приема [14].

Таким образом, абсолютные значения риска и пользы при использовании АСК в первичной профилактике, независимо от применяемого способа оценки, невелики (десятки событий на 100 000 пациенто-лет наблюдения), а их соотношение относительно сбалансировано. Равновесие может быть нарушено при переходе от метаанализов к более доказательным данным проспективных исследований, непосредственно посвященных этому вопросу.

В ближайшем будущем (до 2019 г.) ожидается завершение нескольких больших рандомизированных контролируемых исследований, которые могут прояснить сложившуюся ситуацию: ARRIVE (Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events), ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in

Diabetes), ASPREE (Aspirin in Reducing Events in the Elderly), ACCEPT-D (Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes), CARING (Chronotherapy with Low-dose Aspirin for Primary Prevention) [14].

В частности, эти исследования помогут уточнить влияние различных режимов дозирования АСК на сердечно-сосудистый прогноз и более глубоко изучить возможности первичной профилактики с помощью АСК в специфических подгруппах пациентов высокого риска, традиционно выделяемых с помощью различных инструментов оценки риска. Кроме того, полученная информация может быть в дальнейшем использована для новых метаанализов с большей статистической мощностью.

По всей видимости, только после получения этих данных возможно формирование более однозначного и единого мнения экспертов во всем мире с последующим изменением клинических рекомендаций. До тех пор каждому практическому врачу придется решать вопрос о назначении АСК для первичной профилактики ССЗ

индивидуально для каждого больного, основываясь на его персональных факторах риска.

В такой ситуации большое значение имеет безопасность лечения, поскольку нередко оно должно быть назначено практически бессимптомному пациенту на неопределенно долгий срок. Хорошая безопасность профилактического препарата, с одной стороны, способна благоприятно изменить соотношение риска и пользы, а с другой — обеспечить хорошую приверженность лечению, что особенно важно, учитывая продолжительность терапии. Еще один важный, в случае первичной профилактики нередко выходящий на первый план аспект хорошего комплаенса пациентов — приемлемая стоимость лечения [15].

Основными стратегиями повышения безопасности при длительном лечении препаратами АСК стали снижение ежедневной дозы до минимально эффективной (75–150 мг/сут), создание лекарств в кишечнорастворимой оболочке и т. н. «буферных» форм АСК, являющихся ее фиксированной комбинацией с антацидом или анти-

секреторным препаратом. При этом последние два направления не привели к существенному снижению частоты геморрагических осложнений. Однако в абсолютном выражении эти драматичные побочные действия относительно редки, гораздо более часто пациенты страдают от поражения желудочно-кишечного тракта, вызванного АСК. И кишечнорастворимые, и буферные ее формы успешно снижают частоту этих неблагоприятных эффектов, хотя некоторые авторы отмечают преимущество последних [16, 17].

При этом отмечено, что фармакокинетические особенности АСК в кишечнорастворимой оболочке могут снижать ее биодоступность по сравнению с желудочнорастворимыми формами АСК [17, 18].

В нашей стране хорошо известен Кардиомагнил — препарат, содержащий 75 или 150 мг АСК в сочетании с невсасывающимся антацидом — гидроксидом магния. Сочетание рекомендованных экспертами дозировок АСК с антацидом обусловили широкую популярность препарата у врачей и пациентов.

Немаловажным аспектом повышения безопасности терапии АСК и улучшения ее переносимости становится своевременное выявление и рациональная терапия поражений слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Поэтому при решении вопроса о необходимости назначения АСК с целью первичной профилактики особенно важно правильно собрать анамнез пациента, провести физикальное обследование, что позволит в ряде случаев обоснованно назначить эндоскопическое исследование. Адекватного лечения требует не только язвенная болезнь, но и атрофический гастрит, гастроэзофагеальный рефлюкс и, нередко, функциональная диспепсия. Современные схемы лечения этих состояний обязательно включают антибактериальную терапию с целью эрадикации *H. pylori* [19].

Для более выраженного положительного влияния на прогноз, назначение АСК для первичной профилактики ССЗ, безусловно, должно сопровождаться другими, в т. ч. немедикаментозными, мероприятиями: оптимизацией липидного профиля, отказом от курения, снижением потребления соли и животных жиров, достижением контроля над артериальной гипертензией. Последний пункт становится

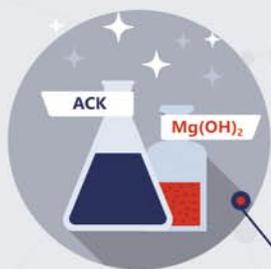
абсолютно необходимым, поскольку нормализация артериального давления способна привести к снижению вероятности развития инсульта, в т. ч. геморрагического — редкого, но наиболее драматичного побочного действия любой антитромботической терапии.

Резюмируя, можно сказать, что даже при самом консервативном подходе вопрос о назначении АСК с целью первичной профилактики ССЗ должен решаться положительно у довольно большого количества пациентов. Отсутствие у них симптоматики заболевания выводит вопросы безопасности терапии на первый план и обуславливает плохую приверженность к лечению. Одним из способов достижения компромисса между эффективностью и хорошей переносимостью лечения является применение Кардиомагнила, сочетающего рекомендованные дозы АСК и невсасывающийся антацид. ■

Литература

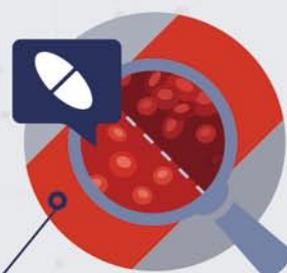
- World Health Organization. NCD mortality and morbidity. http://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/en. Accessed 12 Mar 2014.
- Остроумова О.Д., Фомина В.М., Шорикова Е.Г. Ацетилсалициловая кислота в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений: все ли вопросы решены? // Атмосфера. Новости кардиологии. 2012, № 3.
- Самородская И.В. Актуальные вопросы применения ацетилсалициловой кислоты с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых событий // Лечащий Врач. 2014, № 10.
- Мелехов А.В., Рязанцева Е.Е. Ацетилсалициловая кислота для первичной профилактики у пациентов с артериальной гипертензией // Лечащий Врач. 2014, № 2.
- Goldstein L. B., Bushnell C. C. D., Adams R. J., Appel L. J., Braun L. T., Chaturvedi S. et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association // Stroke, 2011; 42: 517–584. <http://dx.doi.org/10.1161/STR.0b013e3181fcb238>.
- Vandvik P. O., Lincoff A. M., Gore J. M. et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines // Chest. 2012; 141: e637S–68S.
- US Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement // Ann Intern Med.

- 2009; 150: 396–404.
- Ringleb P. A., Bousser M. G., Ford G., Bath P., Brainin M., Caso V. et al. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee // Cerebrovasc Dis. 2008; 25: 457–507.
- Perk J., De Backer G., Gohlke H. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version, 2012), et al. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) // Eur Heart J. 2012; 2012 (33): 1635–701.
- JBS 2: Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice // Heart. 2005; 91 (Suppl. 5): v1–52.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes. NICE clinical guideline 66, 2008. Accessed on 1 October 2012.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2013 // Diabetes Care. 2013; 36 (Suppl 1): S11–66.
- Sutcliffe P., Connock M., Gungur T., Freeman K., Johnson S., Kandala N.-B., Grove A., Gungur B., Morrow S., Clarke A. Aspirin for prophylactic use in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: a systematic review and overview of reviews // Health Technology Assessment. 2013, vol. 17, is. 43.
- Brotans C., Benamouzig R., Filipiak K. J., Limmroth V., Borghi C. A Systematic Review of Aspirin in Primary Prevention: Is It Time for a New Approach? // Am J Cardiovasc Drugs. 2015, 15: 113–133.
- Емелина Е.И. Кардиомагнил: улучшение приверженности к лечению за счет снижения частоты побочных эффектов // Атмосфера. Новости кардиологии. 2011, № 1.
- Hirata Y., Kataoka H., Shimura T., Mizushima T., Mizoshita T., Tanida S. et al. Incidence of gastrointestinal bleeding in patients with cardiovascular disease: buffered aspirin versus enteric-coated aspirin // Scand J Gastroenterol. 2011; 46: 803–809. <http://dx.doi.org/10.3109/00365521.2011.568522>
- Баркаган З.С., Котовщикова Е.Ф. Сравнительный анализ основных и побочных эффектов различных форм ацетилсалициловой кислоты // Клиническая фармакология и терапия. 2004, 13 (3), 1–3.
- Grosser T., Fries S., Lawson J. et al. Drug Resistance and Pseudoresistance: An Unintended Consequence of Enteric Coating Aspirin // Circulation. Published online before print. 2012, December 4, doi: 10.1161.
- Цуканов В.В., Амелчугова О.С., Щербакоев П.Л. Современные аспекты эрадикации *Helicobacter pylori* // Лечащий Врач. 2010, № 2.



УНИКАЛЬНОСТЬ

Единственная на российском рынке комбинация АСК и антацида магния гидроксида¹



ВЫСОКАЯ СТЕПЕНЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Эффективнее подавляет агрегацию тромбоцитов,² чем кишечнорастворимые формы АСК*



ВЫСОКАЯ СТЕПЕНЬ БЕЗОПАСНОСТИ

Реже вызывает диспепсию и боли в эпигастрии,³ чем кишечнорастворимые формы АСК*



УДОБСТВО

Всего 1 таблетка в день независимо от времени суток и приема пищи¹



РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ДОЗИРОВКИ

Дозировки 75 мг и 150 мг рекомендованы российскими и зарубежными кардиологами

Краткая инструкция по применению

Торговое название препарата: Кардиомагнил, МНН или группировочное название: ацетилсалициловая кислота + магния гидроксида. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, таких как тромбоз и острая сердечная недостаточность при наличии факторов риска. Профилактика повторного инфаркта миокарда и тромбоза кровеносных сосудов. Профилактика тромбоэмболии после хирургических вмешательств на сосудах. Нестабильная стенокардия. Противопоказания: повышенная чувствительность к АСК, вспомогательным веществам препарата и другим НПВП; кровоизлияние в головной мозг; склонность к кровотечению; бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и НПВП; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта; желудочно-кишечное кровотечение; тяжелая почечная недостаточность; беременность; период лактации; дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; одновременный прием с метотрексатом; детский возраст до 18 лет. Способ применения и дозы: таблетки проглатывают целиком, запивая водой. Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний при наличии факторов риска: 1 таблетка Кардиомагнила, содержащего АСК в дозе 150 мг, в первые сутки, затем по 1 таблетке Кардиомагнила, содержащего АСК в дозе 75 мг 1 раз в сутки. Профилактика повторного инфаркта миокарда и тромбоза кровеносных сосудов; профилактика тромбоэмболии после хирургических вмешательств на сосудах; нестабильная стенокардия: 1 таблетка 75 мг Кардиомагнила, содержащего АСК в дозе 75-150 мг 1 раз в сутки. Побочные действия: крапивница, отек Квинке, тошнота, изжога, рвота, бронхоспазм, повышенная кровоточивость, головная боль, бессонница. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению. С осторожностью: при подагре, гиперурикемии, наличии в анамнезе язвенных поражений желудочно-кишечного тракта или желудочно-кишечных кровотечений, почечной и/или печеночной недостаточности, бронхиальной астмы, сенной лихорадки, полипоза носа, аллергических состояниях, во II триместре беременности. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Ссылки

* по сравнению с препаратом Тромбо Асс^{2,3}

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. 2. Ломакин Н.В., Русанова А. А., Буряковская А. И., Вершинина М. Г. «Сравнение антиагрегантной эффективности разных форм ацетилсалициловой кислоты» // «Сердце: журнал для практикующих врачей», 2014; 78(4):206-214. 3. Яковенко Э. П., Краснолобова Л. П., Яковенко А. В. и др. Влияние препаратов ацетилсалициловой кислоты на морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка у кардиологических пациентов пожилого возраста // Сердце. 2013; 12 (3): 145-150. 4. Рекомендации РМОАГ и ВНОК по лечению АГ (четвертый пересмотр), 2010. 5. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // Eur Heart J. 2013; 34 (38): 2949-3003.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Предпосылки использования витаминных комплексов в адъювантной терапии психических расстройств

В. Э. Медведев, кандидат медицинских наук

ФГАОУ ВО РУДН, Москва

Резюме. Насущной потребностью медицины остается поиск и использование дополнительных средств для повышения эффективности терапии когнитивных, астенических, тревожных и депрессивных расстройств. В публикации представлен обзор доказательной базы по клинической эффективности применения витаминных препаратов при комплексной терапии широкого спектра психических расстройств.

Ключевые слова: депрессивные, тревожные, астенические, когнитивные расстройства, адъювантная терапия, поливитамины.

Abstract. Searching and use of additional remedies to enhance the efficiency of treatment of cognitive, asthenic, anxiety and depressive disorders remains a daily want of the medicine. The publication represents the review of demonstrative base on clinical efficiency of using vitamin preparations in complex therapy of wide range of psychical disorders.

Keywords: depressive, anxiety, asthenic, cognitive disorders, adjuvant therapy, polyvitamins.

Современные научные представления предполагают полиэтиологическую природу большинства так называемых пограничных психических расстройств с вовлечением разнообразных нейрохимических систем, воздействие на которые может приводить к уменьшению выраженности психопатологической симптоматики.

Необходимость адъювантной терапии определяется как социальными (уменьшение сроков стационарного и купирующего лечения, необходимость скорейшего возвращения пациента к прежним обязанностям и т.п.), так и клинико-динамическими (атипичная клиническая картина, наличие коморбидной психической и соматической патологии) и биологическими (развитие резистентности к терапии) факторами.

Таким образом, одной из насущных потребностей медицины остается поиск и использование дополнительных средств для повышения эффективности терапии когнитивных, астенических, тревожных, соматизированных и депрессивных расстройств.

В повседневной практике зачастую приходится прибегать к комбинированию психотропных препаратов между собой или с препаратами других групп. В последние годы описывается положительный опыт совместного назначения антидепрессантов, нейрелептиков и ан-

сиолитиков с различными ноотропными и/или нейропротекторными средствами, пептидными препаратами [1–3].

На этом фоне становится очевидно, что информация об эффективности и безопасности применения с этой целью поливитаминовых и минеральных комплексов недостаточно. При этом существующие данные о нейробиологических и патофизиологических процессах, лежащих в основе гетерогенных психических расстройств, во многом коррелируют с описаниями основных точек приложения действия витаминов и микроэлементов.

В частности, в ряде исследований с использованием методов нейровизуализации получены доказательства, что повторяющиеся нарушения настроения (а также когнитивных функций, астения, тревога) могут быть связаны с уменьшением объема специфических регионов мозга, также как и числа нейронов и глии в орбитофронтальной и префронтальной области лобной коры, гиппокампа и амигдалы, зубчатой извилины и пирамидных нейронов поля СА3 [4, 5] (табл. 1).

Согласно опубликованным данным М. Ballmaier и соавт. (2004), у пациентов с униполярной депрессией определяется уменьшение объема правой и левой орбитофронтальной коры на 12% в сравнении со здоровыми добровольцами; редукция серого вещества левой и правой передней поясной извилины — на 18% и 20%, а левой и правой прямой извилины — на 19% и 24% соответственно.

По данным J. D. Bremner и соавт. (2002), Y. Mirza et al. (2004), T. Canli et al. (2005)

объем медиальной орбитофронтальной коры у депрессивных пациентов на 32% меньше, чем у представителей контрольной группы. Достоверное уменьшение объема гиппокампа уже после первого депрессивного эпизода достигает 11% для серого вещества и до 25% для белого вещества [6, 7]. Предполагается, что снижение объема гиппокампа также коррелирует и с продолжительностью депрессивного эпизода [8, 9].

Кроме того, получены данные о том, что в развитии депрессии значимую роль играют поражения белого вещества: верхнего и нижнего продольного, лобно-затылочного пучков, наружной капсулы [10, 11]. Обращает на себя внимание тот факт, что эти зоны располагаются под областями мозга, связанными с когнитивным и эмоциональным функционированием человека [12].

Аналогичным образом в литературе представлены описания изменений объема серого и белого вещества головного мозга у пациентов с расстройствами астенического спектра («синдром хронической усталости», СХУ) (табл. 1) [5, 13–16], а также такими их клиническими проявлениями, как хронический болевой синдром, повышенная утомляемость, снижение физической активности, нарушения сна.

Патогенез тревожных расстройств также ассоциируется со сложным взаимодействием множественных нейромедиаторных систем и различных нейроанатомических структур, выполняющих специфические функции. В обзоре Т. С. Сюнякова

Таблица 1

Изменения объема различных участков мозга у пациентов с депрессией и астенией и соответствующие им симптомы

Участок мозга	Изменение объема	Соответствующие симптомы
Латеральная и медиальная орбитофронтальная кора	Снижение	Психомоторная заторможенность, апатия, снижение концентрации внимания, уменьшение объема оперативной памяти
Вентромедиальная префронтальная кора	Нет данных	Повышение чувствительности к боли, тревога, депрессивные мысли, снижение аппетита
Дорсолатеральная префронтальная кора, билатерально	Снижение	Когнитивные нарушения, нарушения исполнительных функций, нарушения поведения, астения
Дорсальная передняя поясная кора	Увеличение при первом эпизоде, уменьшение — при последующих	Нарушение эмоционального самоконтроля и адаптивности, нарушение проблеморешающего поведения
Затылочные доли, правая угловая извилина, задние отделы левой парагиппокампальной извилины	Уменьшение	Астения, хроническая боль, изменения личности, снижение физической активности, нарушения сна
Гиппокамп	Снижение	Нарушения памяти, пространственной рекогносцировки, тревога
Миндалевидное тело	Увеличение при первом эпизоде	Тревога, снижение толерантности к фрустрации, снижение настроения

с соавт. (2011) отмечается, что объектом современных исследований нейробиологии тревожных расстройств является так называемая нейроанатомическая система страха/тревоги, представленная миндалиной, префронтальной корой, гиппокампом, таламусом, а также ассоциативными зонами этих структур, обеспечивающими координацию поведенческого, вегетативного и эндокринного ответа при тревоге (центральная область покрышки среднего мозга, голубое пятно, дорсальное ядро блуждающего нерва, латеральный гипоталамус, паравентрикулярное ядро гипоталамуса).

Патофизиологически развитие психопатологической симптоматики связывается исследователями с изменением активности мозговых структур (табл. 2). У пациентов с депрессией наблюдаются нейровизуализационные признаки снижения активности дорсолатеральной префронтальной коры в ответ на потенциально депрессогенные стимулы [17]. Эта зона мозга отвечает за сложные когнитивные и исполнительные функции, что наводит на мысль о тесной связи дисфункции нейрональной обработки информации в указанном участке коры и наблюдаемыми при психических расстройствах когнитивными нарушениями.

Другие выявленные с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) изменения активности высших мозговых структур при депрессии включают: усиление кровотока и физиологической активности в латеральной и медиальной орбитофронтальной коре, вентромедиальной префронтальной коре, а также снижение кровотока и метаболизма глюкозы преимущественно в амигдале и гиппокампе [18–20]. При этом гиперактивность в вентральной медиальной префронтальной

коре ассоциирована с повышением чувствительности к боли, тревогой, депрессивными мыслями, снижением аппетита, в то время как гипоактивность в дорсолатеральной префронтальной коре — с психомоторной ретардацией, астенией, апатией, снижением внимания и оперативной памяти [21]. Эти же нарушения коррелируют с повреждением соответствующих зон в виде изменения морфологии и функции дендритов и проводящих путей, а также снижения метаболизма и гибели части нервных и глиальных клеток [22, 23].

У пациентов с депрессиями наблюдается снижение активности и концентрации глутамата в дорсальной передней поясной коре [24, 45], в лимбических структурах и префронтальной коре снижены локальный мозговой кровоток и метаболизм глюкозы.

Среди основных механизмов ангиогенеза исследователи уделяют особое внимание изучению активности нейромедиаторных систем в различных ассоциированных с тревогой/страхом структурах головного мозга. Результатом таких исследований стало выявление изменения активности множества нейротрансмиттеров, среди которых ГАМК, серотонин, норадреналин, дофамин, нейропептиды (кортиколиберин), холецистокинин, нейропептид Y и др. Имеются данные, что никотин стимулирует активность ГАМКергических нейронов, вызывая ангиолизис [3].

Большое внимание в литературе уделяется изучению места пептидергических систем в формировании и купировании тревоги [3, 26]. Выделяются протревожные и противотревожные нейропептиды. К первым относятся холецистокинин, эндозепины, кортиколиберин, урокортины, нейротензин, вазопрессин, субстанция P, нейрокинины A и B, ангио-

тензин II, орексин A, α-меланокортин, меланинконцентрирующий гормон, меланостатин, тиролиберин, натрийуретические пептиды мозга, глюкагонподобный пептид, глюкагон, бомбезинподобные пептиды. Противотревожные пептиды — опиоиды, нейропептид Y, галанин, пролактин, окситоцин, субстанция P, соматостатин, обестатин, нейропептид S, дельта-сон индуцирующий пептид, Тугмеланостатин, кальцитонин, атриальный натрийуретический пептид, секретин, нейротрофический пептид поврежденного мозга.

Наконец, установлено, что у здоровых взрослых дефицит водорастворимых витаминов приводит к появлению повышенной утомляемости, тревожности, раздражительности, бессоннице, нарушениям памяти и способности к концентрации внимания [27–29]. Также следует обратить внимание на данные о том, что витаминные добавки могут улучшать настроение и когнитивные функции даже при отсутствии дефицита витаминов [30].

В 90-е годы XX века результаты отдельных исследований свидетельствуют, что около 30% фармацевтов в Великобритании и 40% в США регулярно рекомендуют витаминные и минеральные добавки своим клиентам при тревожности, утомляемости и стрессе [31, 32, 33].

В дальнейшем наблюдается растущий интерес к возможным модулирующим эффектам поливитаминов на настроение и когнитивную деятельность. Появляются сведения о пользе применения витаминов B₁₂, C, CoQ₁₀, магния или мультивитаминных комплексов или минералов для людей с психическими расстройствами. Ряд исследователей, выявивших при психопатологических расстройствах дефицит антиоксидантов, L-карнитина, витаминов группы B, магния, считают, что добавление пре-

Гормоны и нейротрансмиттеры, уровень которых изменяется при депрессивных и тревожных расстройствах [3, 25] Таблица 2

Гормон или нейротрансмиттер	Изменения уровня	Симптом
Кортикотропин-рилизинг-гормон (плазма крови, спинномозговая жидкость)	Повышение	Снижение аппетита Снижение сексуального влечения Усиление общей активности Сокращение δ-фазы сна Повышение температуры ядра тела на протяжении сна
Норадреналин	Снижение	Анергия Ангедония Тревога Иррациональные убеждения Снижение либидо Расстройства сна Снижение глубины фазы быстрого сна Увеличение длительности фазы быстрого сна Снижение супрессии боли
Серотонин	Снижение	Снижение настроения Агрессия Снижение импульсного контроля Снижение либидо Расстройства сна Уменьшение длительности фазы быстрого сна Уменьшение длительности медленноволновой фазы сна Расстройства аппетита Снижение супрессии боли
Дофамин (спинномозговая жидкость)	Снижение	Нарушение когнитивных процессов Снижение мотивации Ангедония Снижение моторной активности Повышение аппетита
Кортизол (плазма крови)	Повышение	Инсомния Уменьшение объема гиппокампа Резистентность к антидепрессантам Ухудшение концентрации внимания и памяти
ГАМК (плазма крови, кортикальные образцы в патологоанатомических исследованиях)	Снижение	Снижение готовности к деятельности Снижение аппетита
Нейротрофический фактор головного мозга, BDNF (данные патологоанатомических исследований)	Снижение	Уменьшение объема гиппокампа
Мелатонин (плазма крови)	Повышение	Расстройства сна
Нейростероиды	Повышают приток ионов хлора внутрь нейрона	Модуляции ГАМКергической функции на ГАМК-A-рецепторах
Аденозин (метаболит нуклеиновых кислот)	Воздействует на A ₁ и A _{2A} -рецепторы	Усиление высвобождения ГАМК в области перегородки мозга и гиппокампа

Средние баллы подшкал GHQ-28 для двух групп лечения до (день 1) и после лечения (день 28) Таблица 3

Симптом	Плацебо		Берокка®	
	День 1	День 28	День 1	День 28
Тревожность	3,24 (1,40)	3,57 (1,37)	3,18 (1,43)	2,74 (1,31)
Депрессия	2,30 (1,49)	2,32 (1,33)	2,06 (1,29)	1,79 (0,93)
Напряженность	3,00 (1,33)	3,03 (1,32)	2,92 (1,32)	2,58 (1,29)
Усталость	3,54 (1,43)	3,76 (1,48)	3,79 (1,17)	3,34 (1,42)
Неспособность сконцентрироваться	3,05 (1,33)	2,92 (1,46)	3,26 (1,41)	2,61 (1,20)

паратов, содержащих эти нутриенты, может уменьшить симптомы депрессии, астении, тревоги, когнитивных расстройств [30, 34, 35].

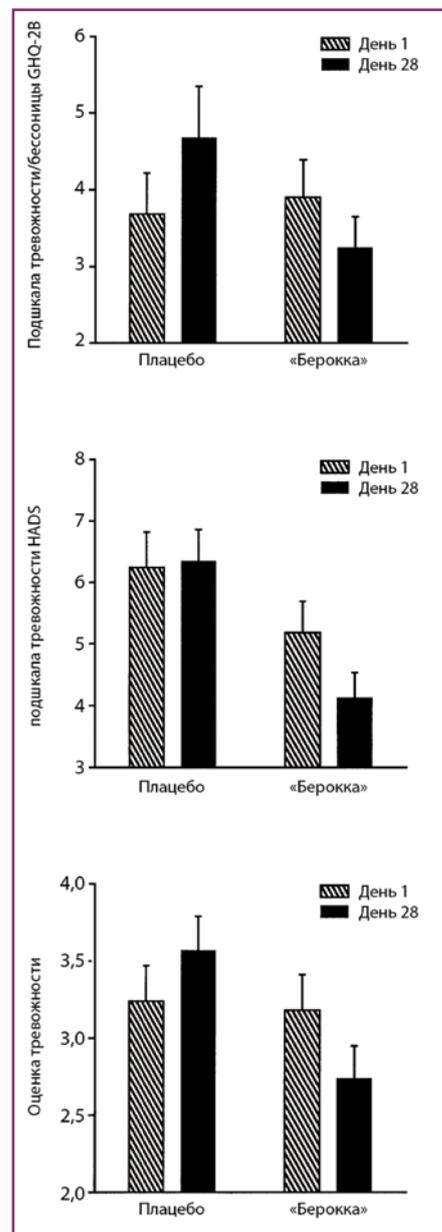


Рис. 1. Средние оценки тревожности по GHQ-28 для двух групп лечения до (день 1) и после лечения (день 28)

Благотворное воздействие витаминов на психическое состояние связывается с участием витаминов и минералов в наборе биологических механизмов клеточного метаболизма [36]. К ним относится положительное воздействие витаминов на синтез и целостность фосфолипидов, белков и ДНК [36]. Также имеется подтверждение того, что витамины являются нейропротекторами и снижают уровень гомоцистеина [37]. Кроме того, было высказано предположение, что продукция катехоламинов и других моноаминов усиливается повышенным уровнем витаминов [38]. Витамины группы В также участвуют в метаболизме фолиевой кислоты,

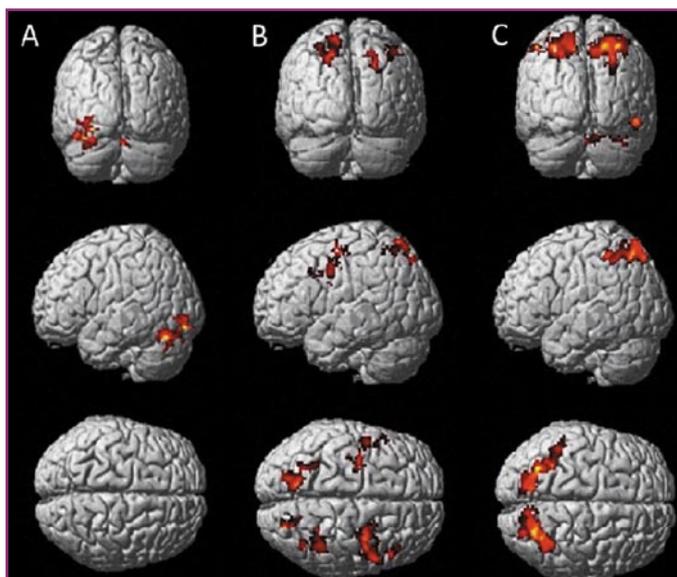


Рис. 2. Задняя (верхняя панель) и левая латеральная поверхность (в середине) и дорсальная (внизу) планы поверхностей мозга, демонстрирующие активацию во время нейрокognитивного тестирования (задание RVIP) для Берокка® Перформанс > плацебо (А), Берокка® Буст > плацебо (В) и «Берокка® Буст» > Берокка® Перформанс (С)

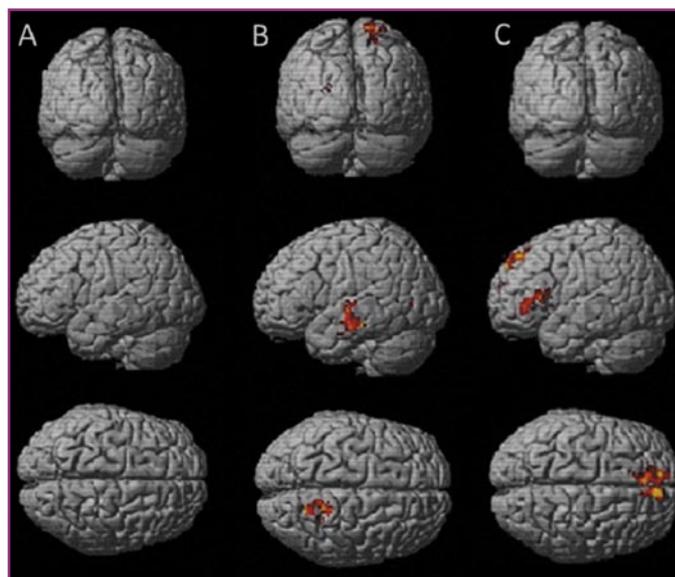


Рис. 3. Задняя (верхняя панель) и левая латеральная поверхность (в середине) и дорсальная (внизу) планы поверхностей мозга, демонстрирующие активацию во время задания IT для Берокка® Перформанс > плацебо (А), Берокка® Буст > плацебо (В) и Берокка® Буст > Берокка® Перформанс (С)

и уровни фолата коррелируют с настроением и когнитивной активностью [39].

D. O. Kennedy с соавт. (2011) находят, что прием поливитаминов в течение 33 дней улучшает настроение и внимание у мужчин.

В восьминедельном исследовании E. Harris с соавт. (2011) прием поливитаминовых добавок снижает оценку по шкале по депрессии, тревожности и стресса (DASS, Depression, Anxiety and Stress) [40].

По наблюдению С. F. Haskell с соавт. (2010) монотерапия поливитаминами через девять недель приема уменьшает выраженность снижения настроения, происходящее в ответ на острые лабораторные факторы, вызывающие стресс [41].

Наибольший объем информации о влиянии терапии поливитаминами психических расстройств относится к средствам с макро- и микроэлементами (Берокка, Берокка Плюс) [5]. Фармакологическое действие средства определяется комплексом витаминов и минеральных веществ, входящих в его состав. Он содержит витамины группы В (В₁, В₂, В₃, В₅, В₆, В₈, В₉, В₁₂), способствующие нормальному функционированию нервной системы, витамин С, кальций и магний, цинк. При этом магний участвует в различных реакциях, включая синтез протеина, метаболизм жирных кислот, окисление сахаров. Цинк в качестве катализатора активирует более 200 ферментов и является компонентом многих белков, гормонов, нейропептидов, гормональных

рецепторов, а также непосредственно участвует в синтезе коэнзимов, производных витамина В₆ [5].

Поливитаминовый комплекс рекомендуется в качестве вспомогательной терапии при тяжелых или хронических соматических заболеваниях, сопровождающихся состояниями усталости, раздражительности, бессонницы, длительного стресса.

В двойном слепом исследовании 307 участников принимали поливитамины, содержащие кальций и магний (Берокка®) в течение 1 месяца [42]. Согласно анкетному опросу у пациентов наблюдается статистически значимое улучшение по показателям физической активности и настроения.

В другом открытом исследовании 66% из 136 пациентов, принимавших Берокка® в течение 1 месяца, сообщают об улучшении концентрации внимания, 82% — об уменьшении усталости и утомляемости, 67% — о редукции депрессивного настроения [43].

Аналогичные данные получены в двойном слепом исследовании с рандомизированным контролем 80 здоровых мужчин-добровольцев, получающих либо Берокка®, либо плацебо. Прием Берокка® оказался связан с последовательным и статистически значимым снижением тревожности и уровнем ощущаемого стресса. Также участники в группе Берокка® оценивают себя как менее уставшие, способные лучше сконцентрироваться после лечения, отмечают меньшее количество

соматизированных симптомов тревоги по сравнению с принимающими плацебо [34]. По шкале GHQ-28 (Голдберг и Хиллиер, 1979 г.) суммарный балл и баллы по подшкалам (соматические симптомы; тревожность и бессонница; социальная дисфункция; тяжелая депрессия) снижаются после лечения в группе Берокка® и не изменяются в группе плацебо [F (1,73) = 4,13, p < 0,05] (табл. 3, рис. 1).

Как и предшествующие результаты, данные этой работы доказывают, что прием витаминных и минеральных добавок может коррелировать с улучшением психического состояния пациентов. Тем не менее, в отличие от предыдущих исследований, настоящие эффекты были получены с использованием стандартных клинических инструментов в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании.

Согласно двойному слепому плацебо-контролируемому рандомизированному перекрестному исследованию A. Scholey и соавт. (2013) впервые с помощью фМРТ демонстрируется повышение активности определенных зон головного мозга (дорсолатеральных префронтальных областей, правой верхней теменной извилины и гиппокампа, мозжечка и левой средней височной извилины) (рис. 2–3) после приема поливитаминовых средств и доказывается, что по данным нейрокognитивного обследования витаминно-минеральные комплексы Берокка®

Перформанс и Берокка® Буст оказывают положительный эффект на когнитивные функции пациентов [35].

Анализ работы мозга при выполнении задания RVIP показывает, что по сравнению с плацебо Берокка® Перформанс связана с повышенной активацией (метаболизма глюкозы, кровотока, уровней нейротрансмиттеров и уровней продуктов метаболизма) областей, в т.ч. правой прецентральной извилины и левой и правой частей мозжечка, в то время как Берокка® Буст связана с большей активацией правой прецентральной извилины, левой средней и нижней лобной извилины, фронтальной медиальной извилины и левой и правой частей верхней теменной доли и верхней лобной извилины (с обеих сторон).

В недавнем исследовании С. McGarel и соавт. (2015) сообщается о роли витаминов группы В в поддержании и улучшении когнитивных функций [44]. По результатам проведенного ими двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного перекрестного исследования, у 20 участников (средний возраст $29 \pm 5,54$ года), принимавших поливитаминные средства (Берокка®) и плацебо, с помощью фМРТ установлено, что поливитаминная терапия повышает активацию в зонах, связанных с кратковременной памятью и концентрацией внимания.

Предваряя заключение, следует заметить, что проводимые до настоящего времени исследования эффективности поливитаминов и минералов в терапии психических расстройств немногочисленны и имеют ряд ограничений.

Во-первых, все исследования выполнены специалистами — не психиатрами.

Во-вторых, в работах применяются нестандартизированные методы оценки психического состояния пациентов.

В-третьих, в большинстве исследований не содержится анализа кратковременного и длительного влияния применения витаминов на настроение, когнитивную функцию и т. д.

Наконец, отсутствуют целенаправленные исследования по оценке эффектов комплексной терапии (витамины и психотропные средства) психических расстройств.

Заключение

Представленный анализ клинических данных высокого уровня доказательности демонстрирует, что применение витаминов группы В и нейротропных минералов (магний, кальций и цинк) перспективно в отношении улучшения психических функций: как когнитивных функций (память, внимание, скорость обработки информации), так и астени-

ческих, депрессивных и тревожных расстройств.

Наиболее изученным витаминным комплексом, содержащим перечисленные ингредиенты, является препарат Берокка® Плюс. Комплекс наиболее комплементарен ноотропным и, потенциально, психотропным препаратам. Благодаря гетерогенным механизмам действия витаминных комплексов и психотропных средств следует ожидать некоторую синергию/адьювацию эффектов.

Таким образом, в связи с накоплением данных о морфологическом субстрате и патогенезе депрессивных, астенических, тревожных, когнитивных расстройств и появлением коррелирующих с ними данных о механизмах действия поливитаминных и минеральных комплексов представляется обоснованным проведение дальнейшего, с привлечением клинического метода, изучения терапевтической целесообразности адьювантного применения витаминов в комплексной терапии гетерогенных психических расстройств.

В практическом плане целесообразно рекомендовать комбинацию психотропных препаратов с максимально полным комплексом витаминов группы В (Берокка® Плюс). ■

Литература

1. Зуйкова Н. Л., Израэли А. Ю., Гушанская Е. В., Медведев В. Э. Церебролизин в терапии депрессий // Психиатрия и психофармакотерапия. 2013; 1: 41–46.2.
2. Медведев В. Э. Ноотропные препараты и нейротропные препараты в лечении психических расстройств (учебное пособие). М., 2015. 152 с.
3. Сюняков Т. С., Сюняков С. А., Дорофеева О. А. Механизмы ангиогенеза и терапия тревоги // Психиатрия и психофармакотерапия. 2011; 6: 9–15.
4. Дзюба А. Н., Хаустова Е. А., Безшейко В. Г. Нейропластичность в терапии при депрессивных расстройствах // Украинский медицинский журнал. 2012; 2 (88).
5. Лизова Н. В. Клиника, диагностика и лечение синдрома хронической усталости // Медицинский совет. 2015; 2: 48–52.
6. Bremner J. D., Narayan M., Anderson E. R. et al. Hippocampal volume reduction in major depression // Am. J. Psychiatry. 2000; 157 (1): 115–118.
7. Bremner J. D., Vythilingam M., Vermetten E. et al. Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression // Biol. Psychiatry. 2002; 51 (4): 273–279.
8. Гусев Е. И., Боголепова А. Н. Роль процессов нейропластичности в развитии депрессивных расстройств // Трудный пациент. 2010; 10.
9. Shelton Y. I., Mittle B. L., Mintun M. A. The hippocampus and depression // Eur. Psychiatry. 2002; 17 Suppl. 3: 300–305.
10. Steffens D. C., Bosworth H. B., Provenzale J. M., MacFall J. R. Subcortical white matter lesions

- and functional impairment in geriatric depression // *Depress Anxiety*. 2002; 15: 23–28.
11. Taylor W. D., MacFall J. R., Payne M. E. et al. Late-life depression and microstructural abnormalities in dorsolateral prefrontal cortex white matter // *Am. J. Psychiatry*. 2004; 161 (7): 1293–1296.
 12. Jacobsen J. St., Reinhart P., Pangalos M. N. Current concepts in therapeutic strategies targeting cognitive decline and disease modification in Alzheimer's disease // *The Journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics*. 2005, Oct; 2: 612–626.
 13. Bamden L. R., Crouch B., Kwiatek R., Burnet R., Merone A., Chrystidis S., Scroop G., Del Fante P. A brain MRI study of chronic fatigue syndrome: evidence of brainstem dysfunction and altered homeostasis // *NMR Biomed*. 2011, Dec; 24 (10): 1302–1312.
 14. De Lange R., van Rooij L., Mooi H., Wismans J. Objective biofidelity rating of a numerical human occupant model in frontal to lateral impact // *Stapp Car Crash J*. 2005, Nov; 49: 457–479.
 15. De Lange R. P., Wiegant V. M., Stam R. Altered neuropeptide Y and neurokinin messenger RNA expression and receptor binding in stress-sensitized rats // *Brain Res*. 2008, May 30; 1212: 35–47.
 16. Puri T., Blake G. M., Curran K. M., Carr H., Moore A. E., Colgan N., O'Connell M. J., Marsden P. K., Fogelman I., Frost M. L. Semiautomatic region-of-interest validation at the femur in (18F)-fluoride PET/CT // *J Nucl Med Technol*. 2012, Sep; 40 (3): 168–174.
 17. Hooley J. M., Gruber S. A., Scott L. A. et al. Activation in dorsolateral prefrontal cortex in response to maternal criticism and praise in recovered depressed and healthy control participants // *Biol. Psychiatry*. 2005; 57 (7): 809–812.
 18. Аведусова А. С. Нейропластичность и патогенез депрессии: новые данные // Психиатрия и психофармакотерапия. 2004; 6: 6.
 19. Drevets W. C. Orbitofrontal cortex function and structure in depression // *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2007; 1121: 499–527.
 20. Kimbrell T. A., Ketter T. A., George M. S. et al. Regional cerebral glucose utilization in patients with a range of severities of unipolar depression // *Biol. Psychiatry*. 2002; 51 (3): 237–252.
 21. Maletic V., Robinson M., Oakes T. et al. Neurobiology of depression: an integrated view of key findings // *Int. J. Clin. Pract*. 2007; 61 (12): 2030–2040.
 22. Brody A. L., Saxena S., Stoessel P. et al. Regional brain metabolic changes in patients with major depression treated with either paroxetine or interpersonal therapy: preliminary findings // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2001; 58 (7): 631–640.
 23. Sahay A., Hen R. Adult hippocampal neurogenesis in depression // *Nat. Neurosci*. 2007; 10 (9): 1110–1115.
 24. Pizzagalli D., Pascual-Marqui R. D., Nitschke J. B. et al. Anterior cingulate activity as a predictor of degree of treatment response in major depression: evidence from brain electrical tomography analysis // *Am. J. Psychiatry*. 2001; 158 (3): 405–415.
 25. Ciraulo D. A., Shader, R. I. (eds). *Pharmacotherapy of Depression*. New York, Humana Press. 2011: 368 p.

26. Медведев В. Э., Терещенко О. Н., Израелин А. Ю., Чобану И. К., Кост Н. В., Соколов О. Ю., Мясоедов Н. Ф. Анксиолитический эффект и переносимость Селанка в сравнении с феназепамом при терапии тревожных расстройств // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2014. № 7. С. 17–22.

27. Institute of Medicine (IOM). Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline; National Academy Press: Washington, DC, USA, 1998.

28. Institute of Medicine (IOM). Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium and Carotenoids; National Academy Press: Washington, DC, USA, 2000.

29. Rosenberg I. H., Miller J. W. Nutritional factors in physical and cognitive functions of elderly people // Am. J. Clin. Nutr. 1992, 55, 1237S–1243S.

30. Durga J., van Boxtel M. P. J., Schouten E. G., Kok F. J., Jolles J., Katan M. B., Verhoef P. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial // Lancet. 2007; 369: 208–216.

31. Nelson M. V., Bailie G. A survey of pharmacists recommendations for food supplements in the U.S. A. and U.K. // J Clin Pharm Ther. 1990. 15: 131–139.

32. Ranelli P. L., Dickerson R. N., White K. G. Use of vitamin and mineral supplements by pharmacy students // Am J Hosp Pharm. 1993, 50: 674–678.

33. Sobal J., Daly M. P. Vitamin/mineral supplement use among general practice patients in the United Kingdom // Fam Pract. 1990, 7: 181–183.

34. Carroll D., Ring Ch., Suter M., Willemsen G. The effects of an oral multivitamin combination with calcium, magnesium, and zinc on psychological well-being in healthy young male volunteers: a double-blind placebo-controlled trial // Psychopharmacology. 2000, 150: 220–225.

35. Scholey A., Bauer I., Neale Ch., Savage K., Camfield D., White D., Maggini S., Pipingas A., Stough C., Hughes M. Acute Effects of Different Multivitamin Mineral Preparations with and without Guarana on Mood, Cognitive Performance and Functional Brain Activation // Nutrients. 2013, 5, 3589–3604.

36. Huskisson E., Maggini S., Ruf M. The influence of micronutrients on cognitive function and performance // J. Int. Med. Res. 2007, 35, 1–19.

37. Mattson M. P., Shea T. B. Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders // Trends Neurosci. 2003, 26, 137–146.

38. Kennedy D. O., Veasey R. C., Watson A. W., Dodd F. L., Jones E. K., Tiplady B., Haskell C. F. Vitamins and psychological functioning: A mobile phone assessment of the effects of a B vitamin complex, vitamin C and minerals on cognitive performance and subjective mood and energy // Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp. 2011, 26, 538–547.

39. Kennedy D. O., Veasey R., Watson A., Dodd F., Jones E., Maggini S., Haskell C. F. Effects of high-dose B vitamin complex with vitamin C and minerals on subjective mood and performance in healthy males // Psychopharmacology. 2010, 211; 55–68.

40. Harris E., Kirk J., Rowsell R., Vitetta, L., Sali A., Scholey A. B., Pipingas A. The effect of multivitamin supplementation on mood and stress in healthy older men // Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp. 2011, 26, 560–567.

41. Haskell C. F., Robertson B., Jones E., Forster J., Jones R., Wilde A., Maggini S., Kennedy D. O. Effects of a multi-Vitamin/mineral supplement on cognitive function and fatigue during extended multi-Tasking // Hum. Psychopharmacol. Clin. 2010, 25, 448–461.

42. Selishchev G. S., Petchot-Bacque J.-P., Volkov A. K., Bolotina S. I., Vein A. M., Suter M., Sudakov K. V., Alleaume B., Shmyriov V. I. An open non-comparative study on the efficacy of an oral multivitamin combination containing calcium and magnesium on persons permanently exposed to occupational stress-predisposing factors // J Clin Res. 1998, 1: 303–315.

43. Popovic I. C. Associations neurotropes de vitamines et de sels mineraux dans la therapeutique anti-stress // Schweizer Zeitschr Ganzheits Med. 1993, 3: 140–143.

44. McGarel C., Pentieva K., Strain J. J., McNulty H. Emerging roles for folate and related B-vitamins in brain health across the lifecycle // Proc Nutr Soc. 2015, Feb; 74 (1): 46–55.

45. Videbech P., Ravnkilde B. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies // Am. J. Psychiatry. 2004; 161 (11): 1957–1966.

Берокка Плюс

Для тех, кто собран, продуктивен, успешен!

- Улучшает память, внимание и скорость обработки информации^{1,2}
- Помогает реагировать, думать и действовать быстрее^{1,3}
- Повышает устойчивость к стрессам^{3,4}

Формула клинически проверена

Берокка Плюс

30 таблеток

Л.РУ.С.С.08.2014.0478

Показания к применению препарата БЕРОККА® ПЛЮС
 — дефицит или состояние, сопровождающееся повышенной потребностью в витаминах группы В, витамине С и цинке.
 — препарат применяется при состоянии, сопровождающемся дефицитом или увеличенной потребностью в витамине:
 — при повышенных физических нагрузках
 — в период длительного нервного перенапряжения и стрессов
 — при истощении и в восстановительном периоде (диета)
 — у пожилых людей
 — при хроническом алкоголизме
 — при хронической усталости (усталости)
 — при применении пероральных контрацептивов у женщин

Важно! Витамин В12 не накапливается в организме, поэтому, при состоянии, сопровождающемся повышенной потребностью в витамине В12, количество витамина, поступающего с пищей, может оказаться недостаточным. Способ применения: По 1 таблетке в день, 30 дней.

Применение препарата БЕРОККА® ПЛЮС при беременности и лактации. Препарат Берокка® Плюс не предназначен для применения у беременных или кормящих женщин. Доплата сбалансированности препарата при применении его в период лактации нет. Особые указания: Можно применять пациентам с сахарным диабетом. Берокка® Плюс не влияет на способность к вождению автотранспорта и управлению движущимися механизмами. **Передозировка.** Симптомы передозировки могут включать желудочно-кишечные расстройства, такие как диарея и ощущение дискомфорта в области желудка. **Фармакологическое действие.** Комбинированный препарат, фармакологическое действие которого обусловлено комбинацией его составных компонентов — витаминов и микроэлементов.

1. Andrew Scholey et al. Вывожный эффект различных витаминно-минеральных комплексов с гуараной и без нее на настроение, когнитивные функции и функциональную активность головного мозга. Nutrients 2013
 2. Dr. Jane Dunne et al. Эффективность приема фолата в течение 3 лет на когнитивные функции взрослых в двойном-слепом рандомизированном контролируемом исследовании. The Lancet, Jan 2007
 3. Селешчев Г. С. Мозговая активность АСТ. Плюс 2013
 4. Carroll D, Ring C, Suter M, Willemsen G. Эффект пероральных мультивитаминных в комбинации с кальцием, магнием и цинком на психоэмоциональное благополучие здоровых добровольцев: двойное-слепое плацебо-контролируемое исследование. Psychopharmacology 2000
 5. Действие препарата Берокка® Плюс обусловлено входящими в его состав комплексами витаминной и минеральной

ЗАО «БАЙЕР», 107113, г. Москва, ул. 3-я Рыбинская, дом 18, строение 2, тел.: 8 (495) 231 12 00, факс: 8 (495) 231 12 02

Информация для медицинских и фармацевтических работников

Традиционные и перспективные подходы к профилактике кариеса

Г. И. Хомутова

Стоматологическая клиника ДАФ-МЕД, Реутов

Резюме. В статье рассмотрены основные причины возникновения кариеса и традиционные подходы к его профилактике — правильное питание, гигиена полости рта, фторирование и другие методы. Рассмотрен новый подход, направленный на снижение кислотности внутриротовой среды, а также основанная на этом подходе инновационная зубная паста, сочетающая антикариозное воздействие фторида, нерастворимых соединений кальция и аргинина.

Ключевые слова: стоматология, кариес, профилактика кариеса, деминерализация, аргинин, фторирование, кислотность.

Abstract. The article describes main causes of tooth decay and traditional approaches to its prevention — proper nutrition, oral hygiene, fluoridation and other methods. It describes a new approach aimed at reducing the acidity of the intraoral environment, and a toothpaste based on this innovative approach, which combines the anti-cariou effect of fluoride, insoluble compounds of calcium and arginine.

Keywords: dentistry, caries, prophylaxis of caries, demineralization, arginine, fluoridation, pH.

Кариес зубов — патологический процесс в твердых тканях зуба, возникающий в результате комплексного взаимодействия неблагоприятных факторов и характеризующийся в начальной стадии развития очаговой деминерализацией неорганической части эмали, разрушением ее органического матрикса, заканчивающийся деструкцией твердых тканей зуба с образованием полости или дефекта в эмали, дентине, а в отсутствие лечения — возникновением воспалительных осложнений со стороны пульпы и периодонта. Несмотря на значительные успехи в лечении кариеса, он остается не только первоочередной задачей в современных стоматологических исследованиях, но и самым распространенным заболеванием. По данным многочисленных публикаций, им болеет свыше 93% населения планеты. В детском возрасте кариес занимает первое место среди хронических заболеваний — от 80% до 90% детей с молочными зубами, около 80% подростков имеют кариозные полости. У 95% взрослых зубы запломбированы [1].

Частое употребление углеводов в пищу и нерегулярный или неправильный уход за полостью рта создают благоприятную ситуацию для накопления налета на зубах. Остатки пищи застревают в фиссурах, ямках зубов, между зубами; собираются на протезах и брекетах. Пища начинает гнить и бродить; в ней с огромной скоростью развиваются микроорганизмы — *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus salivarius*, которые приводят к образованию органических кислот. Мягкий налет, не удаленный своевременно с поверхности зуба, минерализуется и становится твердым, образуя так называемый зубной камень.

Развитие кариеса

- Бактерии, содержащиеся в зубном налете, перерабатывают углеводы, потребляемые вместе с пищей. Этот процесс сопровождается выделением сахарных кислот.
- Воздействие сахарных кислот приводит к потере эмали кальция и появлению участков ослабленной эмали. Это начальная стадия развития кариеса; на этом этапе его можно предотвратить, если надлежащим образом ухаживать за полостью рта и своевременно обратиться к стоматологу.

- Если вовремя не принять меры, кариес будет прогрессировать. Образуется кариозная полость; на этом этапе зуб вылечить может только стоматолог.
- В отсутствие лечения кариес прогрессирует, достигая зубных каналов.
- В дальнейшем состояние зуба будет усугубляться; вызывая воспаления.

Именно частое употребление в пищу легкоусвояемых углеводов является одним из основных факторов, ведущих к возникновению кариеса. К сожалению, подобные нарушения питания распространены повсеместно, да и полностью исключить сахар из нашего рациона вряд ли возможно. Так или иначе, важным направлением профилактики является ограничение углеводов в рационе детей и замена сахара некариесогенными продуктами (сорбит, ксилит) в пищевых смесях и кондитерских изделиях. Молоко и молочные продукты способствуют реминерализации эмали. Положительную роль играет использование жевательных резинок, особенно с ксилитом: жевательная резинка удаляет остатки пищи с фиссур зубов; во-вторых, сам процесс жевания приводит к выделению большого количества слюны [2].

Естественным фактором, снижающим патогенное воздействие сахарных кислот на зубы, является слюна, которая нейтрализует и смывает кислоты, одновременно защищая твердые ткани зуба от растворения и даже способствуя их реминерализации. К сожалению, если на зубах уже сформировался налет, защитное действие слюны оказывается ограниченным.

Широко известен сильно выраженный противокариозный эффект фторирования зубов. Он объясняется замещением гидроксильной группы гидроксиапатита зубной эмали на фторид. Более того, ряд исследователей приводит данные о том, что фторид подавляет размножение бактерий, которые вызывают образование сахарных кислот.

Фториды, присутствующие в низкой концентрации в полости рта, подавляют процессы деминерализации и усиливают реминерализацию твердых тканей зубов, предупреждая образование кариозных полостей.

Установлено, что наиболее выраженный эффект наблюдается при поступлении фторида в организм в детском возрасте, в период формирования, минерализации и окончательного созревания зубов. Самым радикальным и эффективным методом принято считать фторирование воды: при концентрации 1 мг/л это приво-

дит к снижению кариеса на 30–50% [3] (впрочем, следует учитывать, что чрезмерное количество фторида, более 1 мг/л, особенно в детском возрасте, может привести к флюорозу, который проявляется в образовании на поверхности эмали пятен и дефектов различной величины, формы и цвета). Основываясь на этих данных, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендовала проведение повсеместного фторирования воды [4].

Наряду с фторированием воды применяют также местные аппликации соединений фтора: 1–2% фторидом натрия или фторидом олова либо нанесением фторидсодержащих лаков.

С учетом перечисленных факторов ведущим направлением профилактики в настоящий момент принято считать местное применение фторидов; наиболее распространенное и доступное средство подобной профилактики — зубные пасты, содержащие фториды. Использование зубной пасты с фторидами в соответствии с официальной рекомендацией Стоматологической Ассоциации России считается наиболее эффективным из доступных и клинически подтвержденных способов предупреждения развития кариеса.

Впрочем, фторирование, восстанавливая деминерализованные ткани, повышая устойчивость твердых тканей зубов к действию органических кислот, не мешает началу развития кариеса, не препятствует возникновению зубного налета и не подавляет выделение кислот кариесогенными бактериями.

В последнее время ведутся работы над такими перспективными методами профилактики кариеса, как использование гелий-неоновых лазеров. Исследования показали, что низкоинтенсивный монохроматический красный свет гелий-неонового лазера повышает плотность и стойкость эмали, оказывает антибактериальный эффект, активируя защитные механизмы организма [5].

Также ведутся работы над созданием вакцин против *Streptococcus mutans*, который является основным виновником кариозного процесса [6].

Поэтому, несмотря на наличие эффективных средств профилактики кариеса зубов, поиск новых методов по-прежнему остается актуальной задачей современных стоматологических исследований.

Одно из перспективных направлений профилактики основывается на этиопатогенетическом подходе. Кариесогенные бактерии, продуцирующие сахарные кислоты, размножаются в кислой среде. Зубная пленка содержит тысячи разновидностей микроорганизмов, поддерживающих взаимные метаболические процессы. При частом приеме в пищу сахаров в биопленке интенсифицируется выработка кислот, количество кариесогенных штаммов бактерий резко увеличивается, концентрация же некариесогенных бактерий, напротив, снижается [7]. Изменение уровня кислотности в месте соприкосновения биопленки и зуба запускает процесс деминерализации эмали. Удаление налета, воздействие слюны, фторидов, других средств профилактики останавливает этот процесс, однако дальнейший прием легких углеводов и восстановление биопленки ведут к повторным циклам деминерализации.

Понимая нерешительность изменения привычек питания и гигиены зубов, ряд исследователей посвятили себя поиску путей изменения патогенетического цикла развития кариеса. Оказалось, что, воздействуя на зубную биопленку, можно прервать этот цикл на этапе продукции сахарных кислот. Дело в том, что в состав микрофлоры биопленки входят не только кислотообразующие, но щелочеобразующие бактерии. Субстратом для продукции щелочей служат азотистые соединения. Внимание исследователей привлек аргинин.

Аргинин — натуральная аминокислота, которая присутствует в норме в слюне и во многих продуктах питания, используется как пищевая добавка, в том числе в детском питании. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) аргинин

признан безопасным ингредиентом для использования в пищевых продуктах. Он метаболизируется аргининолитическими бактериями, в результате чего кислотность зубного налета повышается, внеприротовая среда приобретает щелочной характер и становится безопасной для минеральных компонентов твердых тканей зубов.

Возможность подобного способа влияния на кариесогенность зубного налета нашла практическое применение в профилактике кариеса. Действенным решением оказалась инновационная технология, которая заключается в использовании в качестве средства гигиены полости рта зубной пасты нового поколения Colgate Максимальная защита от кариеса + Нейтрализатор Сахарных Кислот, содержащей 1,5% аргинина, нерастворимые соединения кальция и 1450 м.д. фторида (фтор-ион в виде монофторфосфата натрия).

Включение в состав зубной пасты нерастворимого соединения кальция усиливает профилактическое действие фторида. Кальций, поступая в биопленку при каждой чистке зубов, перенасыщает ее ионами кальция, что препятствует выходу кальция из эмали, дентина и цемента зубов во время кислотных атак.

Теоретические и экспериментальные исследования эффективности использования аргинина и нерастворимого кальция в профилактике кариеса были подтверждены клиническими исследованиями.

Так, клиническое исследование в параллельных группах, проведенное в США, показало, что в группе пациентов, применяющих новую зубную пасту, кислотность зубного налета значительно выше, чем в группе пациентов, использующих зубную пасту с 1100 ppm фторида. Зубная паста, содержащая 1,5% аргинина, нерастворимое соединение кальция и 1450 ppm фторида, наполовину сокращает объем поражения при начальном кариесе через шесть месяцев применения [8].

Таким образом, использование новых технологий для профилактики кариеса зубов в домашних условиях, содержащих не только фториды, но и аргинин, способно нейтрализовать кариесогенные кислоты непосредственно в биопленке зубного налета и улучшить гигиену полости рта. Нейтрализатор сахарных кислот дополнит действие фторидов, подавляя деминерализацию и повышая реминерализацию, что обуславливает дополнительные преимущества в профилактике кариеса зубов. Опираясь на представленные результаты клинических исследований, новую зубную пасту Colgate Максимальная защита от кариеса + Нейтрализатор Сахарных Кислот можно рекомендовать к широкому применению в качестве эффективного средства профилактики кариеса. ■

Литература

1. Справочник фельдшера / Под ред. чл.-корр. АМН СССР А. Н. Шабанова. М.: Медицина, 1976.
2. Xylitol chewing gum to be effective in reducing mutans streptococci. National Center of Biotechnology Information, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1482697/?tool=pubmed> (англ.).
3. Oral Health factsheets. Centers for Disease Control and Prevention. http://www.cdc.gov/OralHealth/factsheets/dental_caries.htm (англ.).
4. Water sanitation health. Dental caries: a worldwide epidemic. World Health Organization. http://www.who.int/water_sanitation_health/oralhealth/en/index1.html/ (англ.).
5. Курякина Н. В. Терапевтическая стоматология детского возраста. М., 2001.
6. Caries Vaccine. National Institute of Dental and Craniofacial Research. <http://www.nidcr.nih.gov/Research/ResearchPriorities/ExpertPanelsOnScientificOpportunities/PanelOnCariesVaccine.htm> (англ.).
7. Laurence J. Walsh Dental plaque fermentation and its role in caries risk assessment international dentistry SA. Vol. 8. № 5 (англ.).
8. New study supports efficacy of desensitising toothpaste. Dental Tribune, http://www.dental-tribune.com/articles/news/asiapacific/14790_new_study_supports_efficacy_of_desensitising_toothpaste.html (англ.).
9. Wolff M., Corby P., Klaczany G., Santaripa III R. P., Lavender S., Gittins E., Vandeven M., Cummins D., Sullivan R. In vivo effects of a new dentifrice containing 1.5% arginine and 1450 ppm fluoride on plaque metabolism // J Clin Dent. 2013. Vol. 24 (англ.).

Новые возможности в лечении головной боли в общемедицинской практике

В. Г. Москвичев*, кандидат медицинских наук

Ю. Г. Петрова**, кандидат медицинских наук

Р. М. Мамина***

* ГБУЗ ПКБ № 4 им. П. Б. Ганнушкина ДЗМ, Москва

** ГБУЗ АО ГКБ № 5, Астрахань

*** ГБОУ ВПО АГМУ НУЗ «МСЧ», Астрахань

Резюме. Рассмотрены возможности применения ибупрофена и парацетамола для купирования головной боли напряжения (ГБН) и мигрени. Показано, что комбинированное сочетание ибупрофена и парацетамола является эффективным анальгетиком, который может применяться у пациентов как с ГБН, так и с мигренью.

Ключевые слова: головная боль напряжения, мигрень, лечение, ибупрофен, парацетамол, комбинированное сочетание.

Abstract. Possibilities of using ibuprofen and paracetamol for quick relief of tension headache (ТНА) and migraine were considered. It was shown that the combination of ibuprofen and paracetamol is an effective analgesic which may be applied in patients both with ТНА, and migraine.

Keywords: tension headache, migraine, treatment, ibuprofen, paracetamol, combination.

Головная боль (ГБ) — самая распространенная жалоба в медицинской практике среди предъявляемых пациентами при самых разнообразных заболеваниях. Следует отметить, что из полусотни различных заболеваний ГБ может быть ведущей (а иногда и единственной) жалобой. ГБ имеет широкое распространение, встречаясь, по разным данным, у 50–85% жителей разного возраста, а ее возникновение и развитие могут определяться как соматическими, так и психическими факторами. До 50% всех потребителей прибегают к самолечению головной боли [1].

Все это заставляет рассматривать проблему диагностики и лечения ГБ как общемедицинскую, междисциплинарную, заслуживающую внимания врачей всех специальностей, задачу, прежде всего для специалистов общемедицинской практики.

По частоте и интенсивности ГБ вариabельны, обычно различают:

- редкие (не более 1 раза в месяц/12 раз в год) — 60% случаев;
- эпизодические (несколько раз в месяц) — 37% случаев;
- ежедневные (или почти ежедневные) — 2–3% случаев страдающих ГБ.

С целью изучения распространенности и частоты ГБ было изучено 578 подростков 14–17 лет (средний возраст 16,1 года), проходивших плановый медицинский осмотр в 2014–2015 учебном году в крупной городской поликлинике мегаполиса с привлечением узких специалистов (девочки составляли 55,7%, мальчики — 44,3%).

Всех пациентов просили ответить на четыре вопроса:

- 1) Испытывали ли Вы хотя бы раз в жизни ГБ?

- 2) Если да, то как часто (несколько раз в жизни, несколько раз в год, несколько раз в месяц, почти ежедневно)?

- 3) Обращались ли по поводу ГБ к врачу?

- 4) Используете ли какие-либо обезболивающие лекарственные средства для купирования ГБ (нет, несколько раз в год, несколько раз в месяц, постоянно при возникновении ГБ).

Результаты опроса были следующими: 496 подростков (85,8%) сообщили, что хотя бы раз в жизни испытывали ГБ. 82 опрошенных (14,2%) отрицали возникновение ГБ в течение жизни.

Из подгруппы подростков, знакомых с явлениями ГБ (496 случаев — 100%), 40,7% (202 случая) обследованных сообщили о том, что испытывали ГБ несколько раз в жизни; 28,6% (142 случая) — несколько раз в год; 29,5% (146 случаев) — несколько раз в месяц и 1,2% (6 случаев) — почти ежедневно. Среди этой подгруппы подростков 11,7% (58 случаев) сообщили, что ранее уже обращались по поводу ГБ к врачу. С целью купирования возникшей ГБ лекарственные обезболивающие препараты принимали 58,1% (288 случаев), 14,1% (70 случаев) делали это несколько раз в год, 34,1% (169 случаев) — несколько раз в месяц и 9,9% (49 случаев) использовали препараты постоянно при возникновении каждого приступа ГБ.

Таким образом, несмотря на юный возраст, подростки (более чем 4/5) уже знакомы с явлениями ГБ. Треть этих пациентов испытывают ГБ несколько раз в месяц или чаще.

С целью установления причины ГБ было обследовано 168 пациентов (112 женщин и 57 мужчин), средний возраст которых составил 38,7 года, обратившихся с жалобами на ГБ в консультативный центр городского неврологического стационара крупного областного города за амбулаторной помощью в течение 2014 и I полугодия 2015 гг. В результате осмотра было установлено, что наиболее частой причиной, отмеченной почти у половины обследованных (47% — 79 случаев), являются головные боли напряжения (ГБН), вдвое реже были зафиксированы мигренозные цефалгии (21,4% — 36 случаев),

Таблица

Дифференциально-диагностические критерии мигрени и ГБН

Признак	Мигрень	ГБН
Локализация	Односторонняя, в ряде случаев двусторонняя	Двусторонняя, преимущественно в лобной и затылочной области
Характер	Пульсирующий	Ноющий по типу «шлема», «каска», «обруча»
Возраст начала болезни	10–40	20–40
Встречаемость	65–70% женщин	88% у женщин
Возникновение атак	Интермиттирующее течение с различной частотой (обычно 1–8 раз в месяц)	При хронической форме практически ежедневно
Число атак	1–8 в месяц	До 180 в год
Продолжительность боли	4–48 часов	От нескольких часов до 12 месяцев
Продром	Наблюдается в 25–30% случаев	Отсутствует
Тошнота, рвота	Часто	Редко
Фото/фонофобия	Часто	Редко
Слезотечение	Нечасто	Нечасто
Птоз	Редко	Отсутствует
Полиурия	Нередко	Отсутствует
Мышечно-тонический синдром (в мышцах шеи и головы)	Редко	Характерен
Эмоционально-личностные нарушения	Редко	Часто — депрессивное или тревожное состояние
Семейный характер	Часто	Редко

характерно, что мигрень всегда носила более выраженный характер, значительно тяжелее переносилась пациентом, воспринималась и оценивалась им как «сильная головная боль». У остальных пациентов (31,6% — 53 случая) ГБ была расценена как симптоматическая, несколько пациентов были направлены на дальнейшее обследование для уточнения диагноза.

Таким образом, в связи с достаточно высокой вероятностью частоты возникновения в популяции ГБН и приступов мигрени именно на них следует сосредоточить внимание при выборе лечебной тактики.

Следует заметить, что принципиальное значение для выбора терапии имеет диагностика между первичными и вторичными ГБ (рис. 1).

Головная боль напряжения

Головная боль напряжения встречается хотя бы один раз в жизни каждого человека. Выделяют эпизодическую форму ГБН — могут длиться от нескольких часов до 7–15 дней — и хроническую форму ГБН — регистрируются до 180 дней в году. Одной из наиболее распространенных причин ГБН является так называемый «офисный синдром» (этому способствуют: неправильная осанка при длительной работе за компьютером, стресс, нарушение сна, недостаток отдыха и т. п.) [2]. Особое значение в возникновении ГБН исследователи отводят «мышечному фактору», так как неправильная осанка, сопутствующая стрессу, могут быть причиной напряжения в мышцах [2–4]. Поскольку в результате длительного мышечного напряжения образуются точки давления, или «триггерные точки», в мышцах, приводящие к локальному синтезу медиаторов воспаления — простагландинов. В свою очередь, периферические нервные окончания становятся более чувствительными к болевым импульсам, а усиливающиеся болевые сигналы приводят к восприятию этих процессов в виде отраженной головной боли напряжения [2, 4–5].

ГБН обычно носит мучительный «ноющий» характер, захватывает всю голову, иногда сопровождается чувством тошноты,

головокружения и/или другими признаками эмоциональных нарушений (повышенная раздражительность, сниженное настроение, быстрая утомляемость, плохой сон, выраженные вегетативные нарушения и т. п.).

Диагностические критерии:

1. Локализация: разлитая, двусторонняя с выраженностью в затылочно-теменных или теменно-лобных областях.
2. Характер: монотонный, сдавливающий (по типу «каска», «шлема», «обруча»), практически не бывает пульсирующим.
3. Интенсивность: умеренная, реже — интенсивная, обычно не усиливается при физических нагрузках.
4. Сопровождающие симптомы: болезненность перикраниальных мышц и мышц воротниковой зоны, шеи, надплечий и снижение аппетита (часто), тошнота, фото- или фонофобия (редко).
5. Сочетание с другими алгическими синдромами (кардиалгии, абдоминалгии, дорсалгии и пр.) и психовегетативным синдромом, с преобладанием эмоциональных расстройств депрессивного или тревожно-депрессивного характера.

Мигрень

Мигрень — периодически повторяющиеся пароксизмальные состояния, проявляющиеся приступами интенсивной головной боли пульсирующего характера, в одной (редко в обеих) половине головы (преимущественно в лобно-височно-теменно-глазничной области) в сочетании с другими неболевыми проявлениями (тошнота и/или рвота, непереносимость яркого света, громких звуков, эмоциональные нарушения, симптомы аур, сонливость и вялость после приступа). Возможная продолжительность приступа от 1–2 до 72 часов.

Выделяют мигрень без ауры (простая мигрень) и мигрень с аурой (классическая). Аура — комплекс неврологических симптомов, возникающих непосредственно перед или в самом начале мигренозной головной боли.



Рис. 1. Классификация и медицинский подход в выборе тактики лечения ГБ

Различают ауры: офтальмическую — со зрительными нарушениями (зигзаги, искры, мерцающий спиралеподобный контур); гемипарестетическую — парестезии или ощущение онемения, локально возникающие и медленно распространяющиеся на половину тела; паралитическую — в виде односторонней слабости в конечностях; афатическую — в виде речевых нарушений и др. Следует помнить, что у мигрени могут быть осложнения: мигренозный статус (длительность приступа более 72 часов) и мигренозный инсульт.

Диагностические критерии

Мигрень без ауры

1. ГБ имеет не менее двух из перечисленных выше признаков (односторонняя локализация; пульсирующий характер; средняя или значительная интенсивность головной боли, снижающая активность больного; усугубление головной боли при монотонной работе или ходьбе).
2. Минимум пять «атак» ГБ, с длительностью каждой (без лечения или при безуспешном лечении) от 4 до 72 часов.
3. Наличие хотя бы одного из сопутствующих симптомов (тошнота, рвота, свето- и/или звукобоязнь).

Мигрень с аурой

1. ГБ имеет минимум 2 атаки (отвечающие критериям «Мигрень без ауры»).
2. Мигренозные атаки имеют: полную обратимость одного или более симптомов ауры; ни один из симптомов ауры не длится более 60 минут; длительность «светлого» промежутка между аурой и началом ГБ менее 60 минут.

Лечение ГБ

При лечении ГБ применяют различные виды лекарственных препаратов, часто используемыми из которых являются наиболее доступные для пациентов — простые (ненаркотические) анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Из группы НПВС при лечении ГБ наиболее

часто используется ибупрофен, из группы ненаркотических анальгетиков — парацетамол.

Общими критериями выбора НПВС при лечении ГБ являются: быстрое действие (полное прекращение ГБ); эффективность (отсутствие рецидива ГБ); безопасность и хорошая переносимость. Именно критерии выбора сформировали существующие сегодня рекомендации по выбору НПВС при лечении ГБ: использовать анальгетики эффективнее в начале эпизода ГБ, применяя быстродействующие формы анальгетиков; а также использовать максимальную начальную дозировку с целью предотвращения рецидива и повторного применения для профилактики абюзусной головной боли необходимо ограничивать дозы анальгетиков, содержащих барбитураты, — до 4 раз в месяц, простых анальгетиков и НПВС — до 15 доз в течение месяца, а также ограничить препараты с содержанием кофеина, избегать препаратов, содержащих метамизол натрия) [6–7].

Лечение ГБН

При лечении ГБН следует помнить, что источником ГБ является высвобождение простагландинов, ключевых медиаторов воспаления. Поэтому выбор препарата для лечения ГБН направлен на ее причину, на подавление синтеза простагландинов. Основываясь на механизме действия, препаратами первого выбора для решения проблемы ГБН являются НПВС [4, 14–16].

Так, при изучении сравнительной эффективности лечения ГБН лекарственными препаратами ибупрофен доказал свою эффективность наравне с другими НПВС (Диклофенак, Напроксен, Кетопрофен), доказано [17–18], что при ГБН ибупрофен приносит значительное облегчение уже через 30 мин после его приема большему числу пациентов (20% случаев), чем парацетамол (12,5% случаев). И именно ибупрофен обеспечивает полное купирование ГБН через 3 часа после его приема у большинства пациентов (75%), по сравнению с парацетамолом (32%) [19].

Новый оригинальный препарат Нурофен Экспресс форте представлен в уникальном формате (капсулы с жидким центром), благодаря которому у препарата имеется высокая абсорбция, а его максимальная концентрация в крови (T_{max}) достигается через 30–40 мин. Усиленная формула содержит ибупрофен — 400 мг и направленно действует на источник боли. В настоящее время препарат Нурофен Экспресс форте считается лучшим препаратом в «линейке» Нурофен, он рекомендован к применению с 12-летнего возраста, что немаловажно, учитывая частоту возникновения головных болей в подростковом периоде.

Нурофен Экспресс форте 400 мг начинает устранять головную боль через 15 минут [20], а его быстродействующая форма и дозировка 400 мг обладают наивысшим показателем эффективности, поскольку наиболее раннее достижение высокой концентрации ибупрофена в крови приводит к более быстрому достижению облегчения боли [21].

Нурофен Экспресс форте (400 мг) оказывает более выраженный анальгетический эффект, чем 1 грамм парацетамола [22–23], или низкая доза ибупрофена (200 мг) в сравнении со средней дозой ацетилсалициловой кислоты (500 мг) [24].

При сравнении рисков нежелательных явлений, а также токсичности в отношении желудочно-кишечного тракта Нурофен Экспресс форте с другими препаратами, агрессивно влияющими на слизистую желудочно-кишечного тракта (пироксикам, кетопрофен, индометацин, диклофенак, напроксен, ацетилсалициловая кислота), показал

высокий профиль безопасности, соответственно, и наименьший риск для возникновения нежелательных последствий [25–26].

Таким образом, препарат Нурофен Экспресс форте отвечает всем критериям выбора НПВС: а именно «Быстрота» (начинает действовать уже через 15 минут); «Эффективность» (содержит в одной капсуле с жидким центром действующую дозу — 400 мг ибупрофена); «Безопасность» (обладает наиболее благоприятным профилем безопасности среди НПВС). Нурофен Экспресс форте согласно европейским стандартам может быть рекомендован как препарат первого выбора при головной боли [14–15, 27–30].

Лечение мигрени

Мигрень хотя и стоит на втором месте по распространенности, однако является по силе проявления более выраженной и субъективно тяжело переносимой страдающими ГБ.

В ходе клинических исследований подмечено, что оптимальный результат при купировании ГБ дает сочетание применения ибупрофена и парацетамола, которое широко используется и в соответствующих дозах считается безопасным [8–9]. Важно отметить, что не зарегистрированы фармакокинетические взаимодействия между ибупрофеном и парацетамолом, а также не отмечено суммирования побочных явлений от совместного применения этих двух препаратов [10–11].

Ибупрофен и парацетамол обоснованно считаются относительно безопасными с доказанным болеутоляющим действием, что позволяет применять их в поликомпонентных анальгетиках [9, 12–13]. При этом комбинированный препарат ибупрофена и парацетамола позволяет не только использовать преимущества двух препаратов, но и избежать недостатков и опасности самостоятельного комбинированного назначения НПВС [10–11].

В этом отношении интересен препарат Нурофен МультиСимптом, который относительно недавно появился в «линейке» Нурофена и позиционируется как «специальное средство от мигрени», поскольку его высокую эффективность (по скорости наступления лечебного воздействия и устранения выраженности симптомов ГБ) связывают с удачной комбинацией входящих в него компонентов: ибупрофена — 400 мг и парацетамола — 325 мг. Данные компоненты воздействуют на центральный и периферический механизмы формирования болевого синдрома и оказывают быстрое выраженное анальгезирующее действие [9, 12], поскольку именно комбинация ибупрофена и парацетамола в них обеспечивает более высокий анальгетический эффект за счет сочетанного ингибирования ЦОГ 1–2 типов, заметно превосходящий по эффективности монотерапию НПВС. Результаты проведенных рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований для лечения острой боли дают основание сделать заключение о том, что препарат превосходит по болеутоляющей эффективности, длительности действия и времени развития анальгезии его отдельные ингредиенты и плацебо [9, 12–13]. Стоит отметить, что оба компонента препарата Нурофен МультиСимптом рекомендованы Европейской неврологической федерацией и Американским обществом по изучению ГБ как препараты выбора для купирования приступов мигрени, кроме того, исследования показывают, что повторный прием препарата требуется значительно реже, и достоверно ниже уровень рецидива приступа мигрени [9, 12–13].



14 Европейский
конгресс
терапевтов

Москва
Крокус Экспо
2015
14–16 Октября

14th European Congress of Internal Medicine
«Внутренняя медицина без границ»

Организаторы

Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ)

Европейская федерация внутренней медицины (EFIM)

В программе Конгресса

Примут участие ведущие ученые в области внутренних болезней из более 30 европейских стран

Подробнее на сайте:
www.efim2015.org

16+ Реклама

140 лет со дня рождения М.П. Кончаловского

X Национальный
конгресс
терапевтов

2015

14–16 октября 2015 года

Москва Крокус Экспо

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

www.congress2015.rnmot.ru

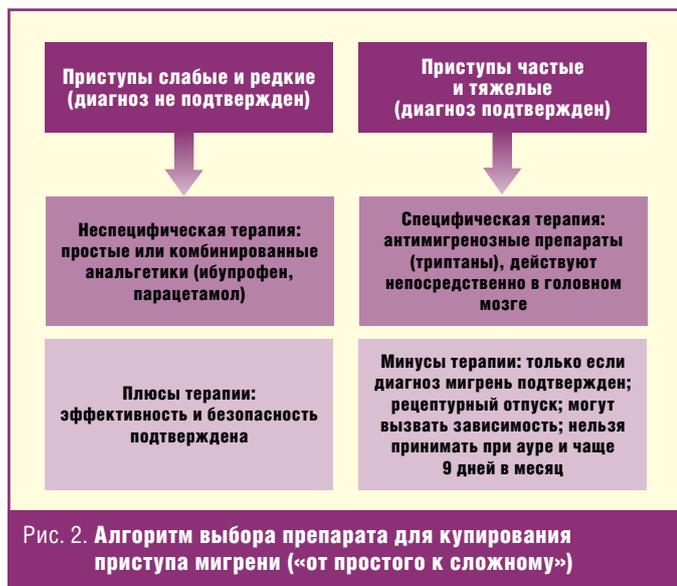
Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: (495) 518-26-70
электронная почта: mail@interforum.ru
www.rnmot.ru

Технический секретариат:

ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.ru
www.rnmot.ru

16+ Реклама



Следует также уяснить, что при купировании ГБ применение любого лекарственного средства оказывается более эффективным при раньше начатом лечении (при мигрени с аурой — на стадии появлении ауры, при простой мигрени — с момента появления головной боли), на высоте приступа — большинство медикаментозных средств малоэффективно.

Таким образом, внимание врачей должно быть сосредоточено на применении лекарственных средств в наиболее благоприятный, с точки зрения прогноза, период. Именно в этот период ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства оказываются эффективными у многих больных с редкими приступами мигрени.

Несмотря на то, что в настоящее время одним из перспективных направлений в лечении мигрени считается использование группы триптанов, в общемедицинской практике (особенно у недообследованных пациентов) эти препараты применять затруднительно. В большинстве случаев следует прибегнуть к стратифицированному подходу «от простого — к более сложному», это дает все основания при мигренозных ГБ использовать эффективную комбинацию НПВС и анальгетика (рис. 2).

Известно, что значимыми недостатками терапии триптанов являются:

- возможность назначения только при подтвержденном диагнозе мигрени;
- противопоказание приема при ауре и чаще 9 дней в месяц;
- способность вызвать зависимость;
- рецептурный отпуск.

В исследованиях, где для лечения мигрени применялся ибупрофен в дозе 400 мг, он уменьшал тошноту и рвоту, это, вероятно, связано со способностью ибупрофена уменьшать агрегацию тромбоцитов или синтез простагландинов, поскольку оба эти механизма участвуют в развитии симптоматики при мигрени [31].

Выводы

1. ГБ встречается довольно часто в популяции вне зависимости от пола и возраста.
2. Среди первичных ГБ лидирует ГБН, второй по частоте встречаемости является мигрень.
3. Новый препарат Нурофен Экспресс форте можно рассматривать как препарат первого выбора при ГБН, обладаю-

щий высокоэффективным, быстро наступающим (начинает действовать уже через 15 минут) эффектом с доказанным наиболее благоприятным профилем безопасности среди НПВС, и применение которого является идеальным решением при ГБН.

4. Новый препарат Нурофен МультиСимптом содержит комбинацию ибупрофена и парацетамола в дозах, достоверно быстрее и эффективнее купирующих приступ мигрени по сравнению с отдельными компонентами препарата [9, 12, 13], что дает возможность говорить об эффективном решении проблемы мигрени, а содержащиеся в нем компоненты (ибупрофен и парацетамол) соответствуют высокому уровню доказательной эффективности и рекомендованы как препараты выбора для лечения мигрени. ■

Литература

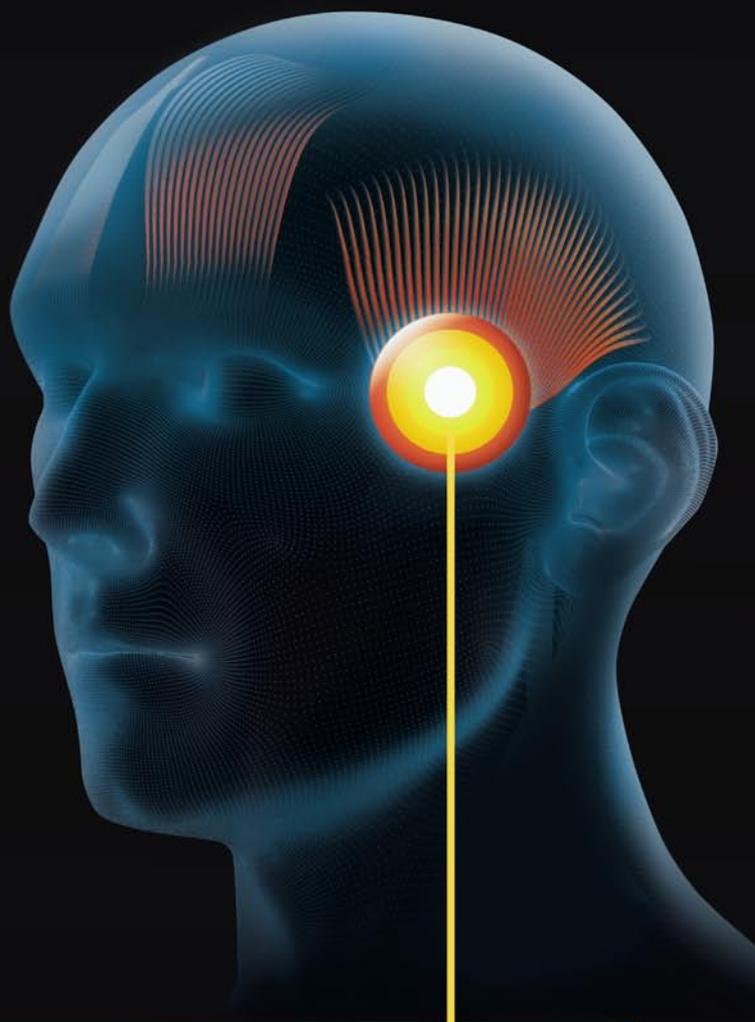
1. World Health Organization. Atlas of headache disorders and resources in the world 2011. A collaborative project of World Health Organization and Lifting The Burden, 2011. Available at: http://www.who.int/mental_health/management/atlas_headache_disorders/en/. Accessed May 2014.
2. Bendtsen L., Fernández-de-las-Peñas C. // Curr Pain Headache Rep. 2011; 15: 451–458.
3. Abboud J. et al. Cephalalgia. 2013. Fernández-de-la-Peñas C. et al. Cephalalgia. 2007.
4. Fernández-de-las-Peñas C. et al. // Cephalalgia. 2007; 27: 383–393.
5. Jensen R. // Cephalalgia. 1999; 19: 602–621.
6. Bendtsen L., Evers S., Linde M. et al. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache 2010.
7. Sarchielli P. et al. // J Headache Pain. 2012.
8. Moore R. A., Derry C. J., Derry S., Straube S., McQuay H. J. A conservative method of testing whether combination analgesics produce additive or synergistic effects using evidence from acute pain and migraine // European Journal of Pain. 2012; 16 (4): 585–591.
9. Derry C. J., Derry S., Moore R. A. Single dose oral ibuprofen plus paracetamol (acetaminophen) for acute postoperative pain // Cochrane Database Syst Rev. 2013, Jun 24; 6.
10. Rainsford K. D., Roberts S. C., Brown S. // J. Pharm. Pharmacol. 1997, 49, p. 345–376.
11. Frank de Vries et al. // Br J Clin Pharmacol. 2010, 70: 3, 429–438, 4291.
12. Баранова Л. Н. и соавт. // Фарматека. 2012, № 5.
13. Никода В. В., Маячкин П. Б. // Терапевтический архив. 2005, ноябрь.
14. Steiner T. et al. // J Headache Pain. 2007; 8: S 1–47.
15. Bendtsen L. et al. // Eur J Neurol. 2010; 17: 1318–1325.
16. Burian M. et al. // Pharmacol Ther. 2005; 107: 139–154.
17. Kubitzek F. et al. // Eur J Pain. 2003; 7: 155–162.
18. Lange R. et al. // Drugs Exp Clin Res. 1995.
19. Packman B. et al. // J Headache. 2000; 40: 561–567.
20. Schachtel B. Thoden W. // Headache. 1988; 28: 471–474.
21. Moore A. et al. // Pain. 2013.
22. Schachtel B. et al. // J Clin Pharmacol. 1996; 36: 1120–1125.
23. Packman B. et al. // J Headache. 2000; 40: 561–567.
24. Nebe J. Heier M., Diener H. C. // Cephalalgia. 1995.
25. Henry D. et al. // Int J Clin Pract Suppl. 2003; 135: 43–49.
26. Fries J. T. et al. // Arthritis Rheum. 1991, Nov; 34 (11): 1353–1360.
27. British Association for the Study of Headache (BASH). Guidelines for all healthcare professionals in the diagnosis and management of migraine, tension-type headache, cluster headache and medication-overuse headache. 3rd edition (1st revision). 2010.
28. Haag G. et al. // J Headache Pain. 2011; 12: 201–217.
29. NICE. Headaches — diagnosis and management of headaches in young people and adults. NICE clinical guideline 150. Issued September 2012.
30. Bendtsen L. et al. // J Headache Pain. 2012; 13 (Suppl 1): S 1–29.
31. Pearce, Frankel — 1983.

НОВИНКА

НОВЫЙ НУРОФЕН МУЛЬТИСИМПТОМ

ПРИ ГОЛОВНОЙ БОЛИ И МИГРЕНИ:

- **ЭФФЕКТИВНЫЙ** - за счет блокирования центрального и периферического механизмов формирования болевого синдрома [1]
- **БЫСТРЫЙ** - обладает быстрым и выраженным обезболивающим и противовоспалительным эффектом в очаге боли [2]
- **ПРОЛОНГИРОВАННЫЙ** - превосходит по болеутоляющей эффективности, длительности действия и времени развития анальгезии отдельные компоненты препарата и плацебо [3]



**СОЗДАН
ПОБЕЖДАТЬ
МИГРЕНЬ**



ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Рег. Удостоверение: ЛП-001514. Фармакотерапевтическая группа НПВП + анальгезирующее ненаркотическое средство. Номер материала: OAS - 000383. Дата материала: июнь 2015.

1. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Single dose oral ibuprofen plus paracetamol (acetaminophen) for acute postoperative pain. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jun 24;6.

2. R.A. Moore et al. EJP. Overview review: Comparative efficacy of oral ibuprofen and paracetamol (acetaminophen) across acute and chronic pain conditions Eur J Pain(2014).

3. Л.Н. Баранова и соавт., Фарматека №5, 2012.

Роль ингибитора сериновых протеаз LEKTI в регуляции целостности эпидермального барьера

С. В. Левашева¹

Э. И. Эткина, доктор медицинских наук, профессор

Л. Л. Гурьева, кандидат медицинских наук

Л. И. Бабенкова, кандидат медицинских наук

Л. Я. Данилова

С. Э. Якута

ГБОУ ВПО БГМУ МЗ РФ, Уфа

Резюме. В статье представлены современные данные о гене SPINK5, кодирующем ингибитор сериновых протеаз (LEKTI), участвующий в поддержании барьерной функции эпидермиса, противовоспалительной и антимикробной защите эпителия.

Ключевые слова: эпидермальный барьер, atopический дерматит, бронхиальная астма, ген SPINK5, дети.

Abstract. The article represents modern data on the gene SPINK5, encoding the inhibitor of serine proteases (LEKTI) and is involved in maintaining the barrier function of the epidermis, anti-inflammatory and antimicrobial protection of the epithelium.

Keywords: epidermal barrier, atopic dermatitis, bronchial asthma, SPINK5 gene, children.

Ген SPINK5 локализован на длинном плече хромосомы 5 в области 5q31–q32, включает 33 экзона, охватывает около 61 кб и кодирует лимфо-эпителиальный ингибитор сериновых протеаз типа *Kazal-5* (LEKTI), состоящий из 1064 аминокислот, организованных в 15 доменов [1, 2].

Сериновые протеазы и их ингибиторы играют ключевую роль в различных иммунных и воспалительных процессах, в том числе Т- и В-дифференцировки клеток, активации цитокинов и комплемента, репарации воспалительных тканей. В частности, LEKTI участвует в терминальной дифференцировке кератиноцитов и регуляции протеолиза эпителия. Кроме того, обнаруженная экспрессия LEKTI в тимусе подтверждает его роль в созревании Т-клеток, отборе и/или процессинге антигена. В связи с этим высказано предположение о том, что LEKTI участвует в регуляции эпителиального и слизистого воспаления, а нарушение его экспрессии может привести к несбалансированному Th2-ответу и усилению воспаления в тканях-мишенях [1, 3]. LEKTI экспрессируется в ороговевающем и неороговевающем эпителии, тимусе, миндалинах, паразитовидных железах, волосяных фолликулах и трахее [2]. В эпителии LEKTI экспрессируется в зернистом и самых верхних слоях шиповатого слоя эпидермиса [4]. Интересно отметить, что экспрессия LEKTI обнаруживается в кератиноцитах здоровой кожи и в коже пациентов с atopическим дерматитом (АтД), но при этом не обнаружена в легочной ткани здоровых индивидов, что указывает на вовлечение SPINK5 в развитие АтД, но его участие в развитии бронхиальной астмы (БА) остается под вопросом [5].

Общепризнано, что в роговом слое активностью сериновых протеаз обладают калликреины (KLKs) — группа, состоящая из 15 сериновых протеаз с хемо- и трипсин-подобной специфичностью [6]. Среди них особая роль отведена двум протеазам: KLK5 или трипсин-подобный фермент рогового

слоя (KLK5/SCTE) и KLK7 или химо-трипсин-подобный фермент рогового слоя (KLK7/SCCE) [7]. Оба фермента максимально экспрессируются в зернистом слое эпидермиса [8], затем транспортируются из ламеллярных телец в межклеточное пространство рогового слоя, где образуют протеолитический каскад [9, 10]. *In vitro* показано, что после активации оба фермента разрушают десмоглеин, десмоколин и корнеодесмосин [11].

Мутации гена SPINK5 ведут к преждевременному прекращению транскрипции LEKTI, в результате чего образуется LEKTI «уменьшенного» размера с несколькими ингибирующими областями [12]. Walley и соавт. [13] сообщили о важности однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), локализованных в экзоне 14 гена SPINK5, в развитии АтД.

Дефицит LEKTI вызывает аномальное разрушение десмосом верхней части зернистого слоя эпидермиса посредством деградации десмоглеина в результате гиперактивности трипсиновых и хемотрипсиновых ферментов рогового слоя. Нарушение адгезии клеток рогового слоя приводит к потере барьерной функции кожи. Это позволяет говорить о LEKTI как о ключевом регуляторе эпидермальной деятельности протеаз и деградации десмоглеина [14].

Чрезмерная активность сериновых протеаз приводит к истончению рогового слоя, нарушению формирования ламеллярных телец и изменению ультраструктуры пластинчатых мембран, что индуцирует патологическую проницаемость эпителия и нарушение барьерной функции кожи. Последнее способствует контакту с аллергенами и развитию IgE-ответа [3, 15].

Наилучшим образом дисбаланс между сериновыми протеазами и их ингибиторами иллюстрирует Нетертон-синдром — тяжелый аутосомно-рецессивный генодерматоз, характеризующийся врожденной ихтиозоподобной эритродермией, аномалией волос, известной как «бамбуковые волосы», и atopическими проявлениями с высоким уровнем IgE [16]. У больных с Нетертон-синдромом S. Chavanas и соавт. [12] описали 11 различных мутаций гена SPINK5. При Нетертон-синдроме снижение активности LEKTI приводит к беспрепятственной актива-

¹ Контактная информация: levashova79@mail.ru

ции сериновых протеаз, что нарушает когезию клеток рогового слоя и приводит к истончению рогового слоя, задержке роста и гипернатриемическому обезвоживанию, порой с летальным исходом [15].

Так как одним из проявлений Нетертон-синдрома является АтД, а оба эти заболевания характеризуются дисфункцией кожного барьера и повышенным уровнем сывороточного IgE [5], то ген SPINK5 можно рассматривать в качестве гена-кандидата аллергических заболеваний, в частности АтД [17].

В настоящее время ведутся интенсивные дебаты о роли LEKTI в формировании АтД. Анализ ассоциации между генетическими полиморфизмами гена SPINK5 и atopическими заболеваниями показал противоречивые результаты [18]. Впервые A.J. Walley и соавт. [19], изучая шесть ОНП гена SPINK5, обнаружили, что полиморфный вариант p.Glu420Lys (rs2303067) статистически значимо связан с atopией и АтД в двух независимых группах. В японской когорте также установили положительную корреляцию между семью ОНП гена SPINK5 и АтД [20]. Другие японские исследователи также выявили ассоциацию между полиморфным вариантом p.Glu420Lys и АтД, но не с развитием БА [1].

Сходные результаты получены и в Северо-Восточном Китае. Однако не было обнаружено ассоциации между больными АтД с полиморфным вариантом p.Glu420Lys гена SPINK5 и уровнем сывороточных IgE, сопутствующей БА или АтД «с ранним началом» [21].

В то же время M. Kabesch и соавт. [22], проанализировав полиморфный вариант p.Glu420Lys гена SPINK5 у 1161 ребенка немецкой когорты, обнаружили статистически значимую ассоциацию между полиморфным вариантом p.Glu420Lys и развитием астмы ($p = 0,041$, ОШ = 1,77, 95% ДИ [1,02–3,06]),

а также при сочетании БА и АтД ($p = 0,007$, ОШ = 4,56, 95% ДИ [1,37–15,12]). Никакой ассоциации между данным ОНП и уровнем общего сывороточного IgE, результатами кожных проб и АтД не наблюдалось.

Fölster-Holst и соавт. [23], изучив восемь ОНП в различных регионах гена SPINK5 в немецкой популяции, H. Jongepier и соавт. [5] — у населения Голландии, также не нашли ассоциации анализируемых полиморфных вариантов гена SPINK5 с повышенным риском АтД.

Китайские ученые [17] не обнаружили статистически значимой ассоциации между несинонимичными ОНП гена SPINK5 и БА, что согласуется с выводом о том, что SPINK5 не экспрессируется в легочной ткани.

Можно ли предположить, что только серинопротеазопосредованное нарушение целостности рогового слоя служит основой для аномальной проницаемости кожного барьера? Так, S.J. Bashir и соавт. [15] показали, что даже обширное механическое удаление «нормального» рогового слоя имеет минимальное последствие на проницаемость барьера, поскольку наиболее критично нарушение именно на границе между роговым и зернистым слоями. Несмотря на нарушение эпидермального барьера, большинство пациентов с Нетертон-синдромом доживает до зрелого возраста. Авторы указывают на возможные компенсаторные механизмы, способствующие этому.

Таким образом, несмотря на кажущуюся очевидность причастности нарушения эпидермального барьера, вызванного изменением в процессе десквамации, в развитии АтД и дальнейшей чрезкожной сенсибилизации, данная проблема требует дальнейших изысканий, включая исследования глобального характера, поскольку с каждым витком познания в этой обла-

**ОДИН НОМЕР
бесплатно**

Синонимы	Коллоквиум
<p>ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Десквамативные поражения кожи • Псориаз с поражением волосистой части головы • Вульгарный псориаз • Красный плоский лишай • Акне и постакне • Лечебно-косметический уход 	<p>ИНЪЕКЦИИ, ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА</p> <ul style="list-style-type: none"> • Хронический гепатит С • Криптококкоз • Острые респираторные вирусные инфекции • Коронавирусы человека
<p>Страничка педиатра</p> <ul style="list-style-type: none"> • Синдром слабости синусового узла • Лихорадка в педиатрической практике • Паразитарные инвазии у детей • Энтеровирусные инфекции у детей и риск развития СД 	<p>Актуальная тема</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оксалатно-кальциевая кристаллурия • Нейролептическая кардиомиопатия • ХСН у лиц старшего возраста
<p>Клинические исследования</p> <ul style="list-style-type: none"> • Лабиальный герпес у взрослых • Лечение диффузной алопеции 	

App Store Google play

Лечащий Врач

Medical Journal
Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

все самые актуальные
НОВОСТИ медицины

Авторские
СТАТЬИ

РЕКОМЕНДАЦИИ

прямой online-контакт
с КОЛЛЕГАМИ

Ваш личный
виртуальный КАБИНЕТ

на сайте
www.lvrach.ru

Реклама

сти становятся еще более очевидны «белые пятна» на фоне все возрастающей значимости и актуальности. ■

Литература

1. Nishio Y., Noguchi E., Shibasaki M. et al. Association between polymorphisms in the SPINK5 gene and atopic dermatitis in the Japanese // *Genes and Immunity*. 2003. Vol. 4 (7). P. 515–517.
2. Roelandt T., Thys B., Heughebaert C. et al. LEKTI-1 in sickness and in health // *Int. J. Cosmetic Sci.* 2009. Vol. 31 (4). P. 247–254.
3. Bitoun E., Chavanas S., Irvine A. D. et al. Netherton syndrome: disease expression and spectrum of SPINK5 mutations in 21 families // *J. Invest. Dermatol.* 2002. Vol. 118 (2). P. 352–361.
4. Bitoun E., Micheloni A., Lamant L. et al. LEKTI proteolytic processing in human primary keratinocytes, tissue distribution and defective expression in Netherton syndrome // *Hum. Mol. Genet.* 2003. № 12. P. 2417–2430.
5. Jongepier H., Koppelman G. H., Nolte I. M. et al. Polymorphisms in SPINK5 are not associated with asthma in a Dutch population // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005. Vol. 115 (3). P. 486–492.
6. Borgono C. A., Michael I. P., Diamandis E. P. Human tissue kallikreins: physiologic roles and applications in cancer // *Mol. Cancer Res.* 2004. № 2. P. 257–280.
7. Borgeño C. A., Micael I. P., Komatsu N. et al. A potential role for multiple tissue kallikrein serine proteases in epidermal desquamation // *J. Biol. Chem.* 2007. Vol. 282. P. 3640–3652.
8. Ekholm I. E., Brattsand M., Egelrud T. Stratum corneum tryptic enzyme in normal epidermis: a missing link in the desquamation process? // *J. Invest. Dermatol.* 2000. Vol. 114 (1). P. 56–63.
9. Brattsand M., Stefansson K., Lundh C. et al. A proteolytic cascade of kallikreins in the stratum corneum // *J. Invest. Dermatol.* 2005. Vol. 124 (1). P. 198–203.
10. Ishida-Yamamoto A., Deraison C., Bonnart C. et al. LEKTI is localized in lamellar granules, separated from KLK5 and KLK7, and is secreted in the extracellular spaces of the superficial stratum granulosum // *J. Invest. Dermatol.* 2005. Vol. 124. P. 360–366.
11. Descargues P., Deraison C., Prost C. et al. Corneodesmosomal cadherins are preferential targets of stratum corneum trypsin- and chymotrypsin-like hyperactivity in Netherton syndrome // *J. Invest. Dermatol.* 2006. Vol. 126 (7). P. 1622–1632.
12. Chavanas S., Bodemer C., Rochat A. et al. Mutations in SPINK5, encoding a serine protease inhibitor, cause Netherton syndrome // *Nat. Genet.* 2000. Vol. 25. P. 141–142.
13. Kiyohara C., Tanaka K., Miyake Y. Genetic susceptibility to atopic dermatitis // *Allergol. Int.* 2008. Vol. 57. P. 39–56.
14. Yang T., Liang D., Koch P. J. et al. Epidermal detachment, desmosomal dissociation, and destabilization of corneodesmosin in Spink5^{-/-} mice // *Genes Dev.* 2004. Vol. 18. P. 2354–2358.
15. Hachem J. P., Wagberg F., Schmuth M. et al. Serine protease activity and residual LEKTI expression determine phenotype in Netherton syndrome // *J. Invest. Dermatol.* 2006. Vol. 126. P. 1609–1621.
16. Komatsu N., Takata M., Otsuka N. et al. Elevated stratum corneum hydrolytic activity in Netherton syndrome suggests an inhibitory regulation of desquamation by SPINK5-derived peptides // *J. Invest. Dermatol.* 2002. Vol. 118. P. 436–443.
17. Liu Q., Xia Y., Zhang W. et al. A functional polymorphism in the SPINK5 gene is associated with asthma in a chinese han population // *Medical Genetics*. 2009. Vol. 10. P. 59.
18. Spergel J. M., Paller A. S. Atopic dermatitis and the atopic march // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003. Vol. 112 (6). P. 118–127.
19. Walley A. J., Chavanas S., Moffatt M. F. et al. Gene polymorphism in Netherton and common atopic disease // *Nat. Genet.* 2001. Vol. 29. P. 175–178.
20. Kato A., Fukai K., Oiso N. et al. Association of SPINK5 gene polymorphisms with atopic dermatitis in the Japanese population // *Br. J. Dermatol.* 2003. Vol. 148. P. 665–669.
21. Zhao L. P., Di Z., Zhang L. Association of SPINK5 gene polymorphisms with atopic dermatitis in Northeast China // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2012. Vol. 26. P. 572–577.
22. Kabesch M., Carr D., Weiland S. K. et al. Association between polymorphisms in serine protease inhibitor, karzal type 5 and asthma phenotypes in a large German population sample // *Clin. Exp. Allergy*. 2004. Vol. 34. P. 340–345.
23. Fölster-Holst R., Stoll M., Koch W. A. et al. Lack of association of SPINK5 polymorphisms with nonsyndromic atopic dermatitis in the population of Northern Germany // *Br. J. Dermatol.* 2005. Vol. 152. P. 1365–1367.

Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике:

результаты промежуточного анализа неинтервенционного, открытого, проспективного, наблюдательного исследования

И. Г. Ситников*, доктор медицинских наук, профессор

Г. А. Еганян**, доктор медицинских наук, профессор

Л. Г. Гроппа***, доктор медицинских наук, профессор

В. Х. Фазылов[#], доктор медицинских наук, профессор

Б. М. Корсантия^{##}, доктор медицинских наук, профессор

Л. Н. Можина^{###}, кандидат медицинских наук

* ГБОУ ВПО ЯГМУ МЗ РФ, Ярославль

** Ереванский ГМУ им. Мхитара Гераци, Республика Армения

*** Государственный университет медицины и фармации им. Николае Тестемициану, Республика Молдова

ГБОУ ВПО КГМУ МЗ РФ, Казань

Институт медицинской биотехнологии Тбилисского ГМУ, Грузия

ГБОУ ВПО СибГМУ МЗ РФ, Томск

Резюме. Представлены промежуточные результаты многоцентрового неинтервенционного наблюдательного исследования, в котором проанализированы данные группы из 14 431 пациента, получавшего противовирусную терапию острых респираторных вирусных инфекций и гриппа.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, грипп, противовирусная терапия.

Abstract. The article represents results of the intermediate analysis of non-intervention multicenter observational study. There were analysed the data of 14431 patients who received antiviral therapy for treatment of acute respiratory viral infection and flu.

Keywords: acute respiratory viral infections, flu, antiviral therapy.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), в том числе грипп, являются одной из актуальных медико-социальных проблем не только для России, но и для большинства стран мира ввиду высокой распространенности, поражения всех групп населения, экономических затрат, связанных с временной утратой трудоспособности.

Статистические наблюдения свидетельствуют, что каждый взрослый человек в среднем болеет респираторными инфекциями 2 раза в год. Заболеваемость ОРВИ составляет

от 90% до 95% всей регистрируемой инфекционной патологии, доходя в мире до 100 млн человек ежегодно. При этом по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ОРВИ являются причиной смерти от осложнений нескольких миллионов человек [1, 2].

Немаловажное значение при ОРВИ имеют снижение иммунологической резистентности и глубокое подавление функциональной активности различных звеньев иммунной системы, которые приводят к обострению многих хронических заболеваний, прежде всего дыхательной и сердечно-сосудистой систем, а также к возникновению вторичных бактериальных осложнений. Следует отметить, что

осложнения при ОРВИ, особенно в период эпидемии, регистрируются в 20–30% случаев. Их основными причинами являются нарушения иммунной защиты. Снижение антибактериальной резистентности организма приводит к затяжным периодам реконвалесценции и обуславливает возможность осложнений в течение длительного времени. Это позволяет рассматривать ОРВИ как фактор, значительно повышающий заболеваемость в целом, придавая проблеме лечения и профилактики этих заболеваний особую значимость и актуальность [3, 4].

ОРВИ — группа инфекционных заболеваний дыхательной системы, объединяющая более 200 видов различных вирусов. Столь высокая частота

¹ Контактная информация:
sitnikov@yuma.ac.ru

та заболеваний респираторного тракта объясняется именно многообразием этиологических факторов, а также легкостью передачи возбудителя и высокой изменчивостью вирусов.

Чаще всего встречаются представители семейств ортомиксовирусов, парамиксовирусов, коронавирусов, пикорнавирусов, аденовирусов, герпесвирусов. Наиболее значимыми из них являются ортомиксовирусы (вирусы гриппа А, В, С) и парамиксовирусы (вирусы парагриппа человека 1–4 типа, респираторно-синцитиальный вирус), большинство из которых характеризуются тяжелым течением, клинически манифестируют в форме ларингитов, трахеитов, бронхитов, бронхиолитов, пневмоний. До настоящего времени продолжается открытие новых возбудителей ОРВИ: метапневмовирусы (2001 г.), бокавирусы (2005 г.), в 2014 г. в США выявлен энтеровирус D68 (ЭВ D68) и др. Среди возбудителей ОРВИ наибольшее эпидемиологическое и социальное значение имеют вирусы гриппа, а из них вирусы гриппа типа А и В, вызывающие ежегодные эпидемии и периодические пандемии [4–8].

Анализ заболеваемости гриппом и ОРВИ в нашей стране за последние годы выявил ряд существенных изменений в этиологической структуре всего комплекса ОРВИ. На протяжении последних лет отмечается тенденция роста ОРВИ при отсутствии роста заболеваемости гриппом. В целом в настоящее время менее трети респираторных заболеваний приходится на грипп, а основную часть ОРВИ (до 90%) составляют респираторные вирусные инфекции негриппозной этиологии [1, 7].

Эпидемиология острых респираторных инфекций имеет много общих черт независимо от возбудителя. Основным фактором, определяющим сходство эпидемического процесса при этих инфекциях, является локализация возбудителя в эпителии верхних дыхательных путей и соответственно аэрогенный механизм передачи. Он реализуется воздушно-капельным, воздушно-пылевым путями передачи. Вместе с тем при некоторых инфекциях, например, риновирусной, аденовирусной, также возможен контактный путь передачи — через воду и предметы обихода. Практически единственным источником инфекции является человек, переносящий клинически выраженную (реже — бессимптомную)

форму инфекции, что дает основание отнести острые респираторные заболевания к антропонозам. Наибольшую эпидемиологическую опасность представляют человек со стертыми формами заболевания и вирусоноситель [1, 3, 7].

При лабораторной верификации возбудителей у значительного числа больных с острыми заболеваниями дыхательных путей определяются одновременно несколько вирусов — микст-инфекции, но в ряде случаев этиология, несмотря на выраженную клиническую картину респираторного вирусного заболевания, остается так и не выясненной. Клинический диагноз, подтвержденный данными лабораторных анализов, и определяет выбор терапии [1, 3, 4, 7].

Круг препаратов, используемых при профилактике и лечении ОРВИ и гриппа, широк и разнообразен. Он включает живые и инактивированные вакцины, химиопрепараты этиотропного действия, а также средства, применяющиеся для иммунокорректирующей и патогенетической терапии [1, 2, 4, 7].

Тем не менее, течение гриппа и других ОРВИ по-прежнему плохо поддается контролю. Это связано не только с полиэтиологичностью данных заболеваний, но и с уникальной изменчивостью вирусов и глобальным характером эпидемий. Распространение ОРВИ в значительной степени зависит от экологической, социально-экономической ситуации, наличия у пациентов аллергических заболеваний и ряда других факторов [7].

В настоящее время основным методом профилактики гриппа обособленно считается вакцинация широких слоев населения. Однако следует отметить, что высокую эффективность вакцинация приобретает при условии охвата не менее 60% популяции. Поствакцинальный иммунитет, развивающийся после применения противогриппозных вакцин, не является пожизненным и не может обеспечить долгосрочной (многолетней) защиты от гриппа [9]. Кроме того, вакцинация не обеспечивает защиты против других респираторных вирусов.

В последние годы большой интерес вызывают препараты, влияющие на иммунную систему, повышающие неспецифическую резистентность организма, а также обладающие широким спектром действия на многочисленных возбудителей ОРВИ. Известно,

что наряду с реализацией специфического иммунного ответа при гриппе и других ОРВИ, т. е. выработкой специфических антител к конкретному возбудителю (на чем, собственно, основана современная практика вакцинации против гриппа), большое значение в обеспечении иммунного ответа приобретают так называемые неспецифические факторы.

Среди факторов неспецифической противовирусной защиты ведущая роль принадлежит интерферонам [7, 10]. Интерфероны — естественные цитокины, обладающие универсальными антивирусными свойствами — способностью к подавлению репликации многих РНК- и ДНК-содержащих вирусов благодаря ингибированию процессов транскрипции и трансляции вирусных матриц [10]. Кроме того, интерфероны повышают эффективность неспецифических защитных реакций: усиливают цитотоксичность сенсibilизированных лимфоцитов и НК-клеток, активность макрофагов, а также способствуют восстановлению нарушенного гомеостаза и оказывают иммуномодулирующее действие.

С учетом вышеизложенного перспективным для лечения ОРВИ считается применение препаратов нового класса — индукторов синтеза интерферонов [10]. Среди появившихся в последнее время на фармацевтическом рынке препаратов — индукторов интерферонотенеза для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ представляет интерес препарат Кагоцел. Это оригинальное противовирусное лекарственное средство, представляет собой высокомолекулярное соединение, синтезированное на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и низкомолекулярного полифенольного альдегида природного происхождения из семян хлопчатника. Препарат вызывает образование в организме так называемого позднего интерферона, являющегося смесью α - и β -интерферонов, обладающих высокой противовирусной активностью. Кагоцел вызывает продукцию интерферона практически во всех популяциях клеток, принимающих участие в противовирусном ответе организма: Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках. При приеме внутрь одной дозы препарата Кагоцел титр интерферона в сыворотке крови достигает максимальных значений через 48 ч.

Таблица 1

Распределение пациентов по полу и возрасту

	Возраст, лет					Всего
	От 18 до 30	От 31 до 40	От 41 до 50	От 51 до 60	Старше 61	
Число пациентов	3628	3453	2720	2445	2185	14431
Женщины	1970 (54,30%)	1890 (54,74%)	1507 (55,40%)	1515 (61,96%)	1394 (63,80%)	8276 (57,35%)
Мужчины	1634 (45,04%)	1545 (44,74%)	1198 (44,04%)	918 (37,55%)	774 (35,42%)	6069 (42,06%)
Нет данных	24 (0,66%)	18 (0,52%)	15 (0,55%)	12 (0,49%)	17 (0,78%)	86 (0,60%)

Таблица 2

Время обращения пациентов разных возрастных групп к врачу с момента появления первых симптомов ОРВИ

Возраст	От 18 до 30 лет		От 31 до 40 лет		От 41 до 50 лет		От 51 до 60 лет		Старше 61 года		Всего
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	
На 1-й день болезни	1172	32,30	1165	33,74	991	36,43	756	30,92	653	29,89	4737
На 2-й день болезни	1563	43,08	1492	43,21	1082	39,78	1009	41,27	890	40,73	6036
На 3-й день и позднее	885	24,39	779	22,56	639	23,49	675	27,61	629	28,79	3607
Нет данных	8	0,23	17	0,49	8	0,30	5	0,20	13	0,59	51

Международное общество внутренней медицины (International Society of Internal Medicine, ISIM) при взаимодействии в Восточной Европе с Лигой содействия клиническим исследованиям и Евроазиатским обществом инфекционистов в ноябре 2013 г. инициировали самое крупное по количеству (более 20 000 пациентов) неинтервенционное наблюдательное исследование FLU-EE «Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике». Последний включенный в исследование пациент завершил его в январе 2015 г., в настоящее время проводится обработка полученных данных [8].

Проведение исследования FLU-EE «Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике» на территории Российской Федерации было одобрено Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований; на территории Армении, Молдовы и Грузии — Международным Фрайбургским этическим комитетом. На территории Армении проведение исследования получило также одобрение Этического комитета Ереванского государственного медицинского университета имени М.Гераци, на территории Грузии — Национального центра контроля заболеваний и общественного здоровья, в городе Казани — Локального этического комитета ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет».

Исследование FLU-EE зарегистрировано в ФГНУ «Центр информационных технологий и систем органов исполнительной власти» Министерства образо-

вания и науки Российской Федерации под номером И131210140319.

Во всех странах мира диагностика и лечение больных с гриппом и ОРВИ проводится главным образом в первичных амбулаторно-поликлинических учреждениях по месту обращения и жительства пациентов. Поэтому врачами-исследователями в FLU-EE стали специалисты первичного звена здравоохранения: терапевты, семейные врачи и врачи общей практики из 262 медицинских центров России, Армении, Молдовы, Грузии.

Целью исследования было получение информации о существующих схемах лечения ОРВИ, гриппа и гриппоподобных заболеваний, назначаемых врачами в рутинной клинической практике, а также получение новой информации об эффективности и безопасности применения индукторов интерферона на большой популяции пациентов, получающих терапию в медицинских учреждениях различного типа. Это может содействовать развитию современной стратегии лечения гриппа и ОРВИ, в частности, назначению противовирусных препаратов и индукторов интерферонов.

В исследование включались пациенты старше 18 лет, подписавшие информированное согласие на участие и обработку персональных данных, с установленным диагнозом гриппа или ОРВИ и назначенной врачом, на момент получения согласия, терапией. Согласно протоколу исключалось одновременное участие в других клинических исследованиях, других критериев исключения предусмотрено не было.

Лечение пациентов проводилось в соответствии со стандартами, принятыми в медицинском учреждении, и назначалось вне зависимости от данного исследования. Врачи с согласия пациента осуществляли регистрацию, систематический сбор проспективных данных в индивидуальную регистрационную карту (ИРК) для оценки развития и исхода заболевания за пациентами из медицинских записей первичной документации.

Согласно протоколу, врачу было рекомендовано проведение трех визитов.

В данной работе представлены результаты промежуточного отчета.

В анализ были включены следующие параметры: социально-демографические; симптомы гриппа и ОРВИ (озноб, слабость, боли в мышцах и суставах, ринит, першение в горле, кашель, склерит/конъюнктивит, головная боль); температура тела. Регистрировалась также назначенная терапия, в том числе антибактериальная. Оценка назначаемой противовирусной терапии ранжировалась в зависимости от времени обращения пациента к врачу: «раннее назначение» с 1-го по 3-й день с момента появления первых симптомов ОРВИ и гриппа и «позднее назначение» на 4-й день с момента появления первых симптомов и позже. Проводилась регистрация безопасности применения лекарственных препаратов в разных группах.

В анализируемую группу из 14431 пациента вошли данные, полученные от врачей из 202 медицинских центров перечисленных выше стран. Для статистической обработки резуль-

Таблица 3

Назначение антибиотиков и осложнения гриппа	Раннее назначение		Позднее назначение		Нет данных		Всего	p
	n	%	n	%	n	%		
Назначение антибиотиков	1157	8,41	146	22,43	3	0,23	1306	< 0,00001
Осложнения гриппа	1035	7,52	128	19,66	–	–	1163	< 0,00001

Таблица 4

Возраст	Визит В2		Визит В3	
	n	%	n	%
От 18 до 30 лет	445	12,27	3014	83,08
От 31 до 40 лет	307	8,89	2796	80,97
От 41 до 50 лет	248	9,12	2103	77,32
От 51 до 60 лет	173	7,08	1869	76,44
Старше 61 года	97	4,44	1640	75,06

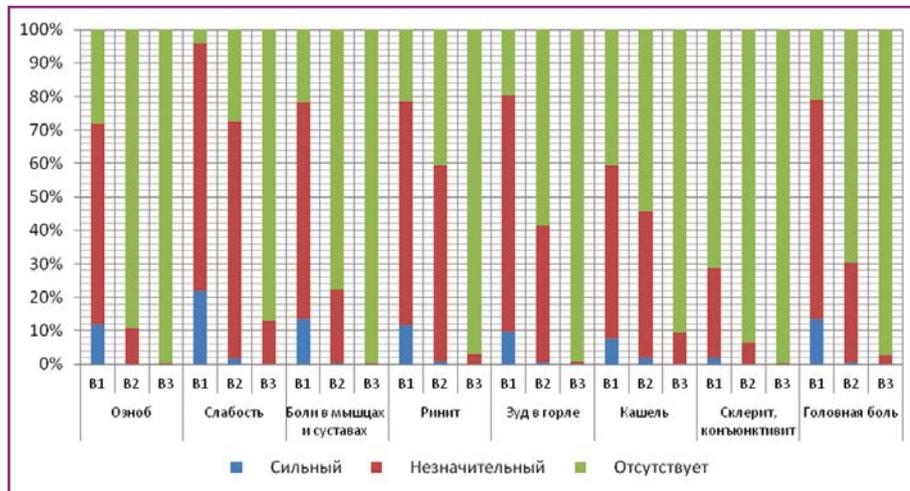


Рис. 1. Динамика выраженности симптомов заболевания у пациентов на визитах



Рис. 2. Динамика температуры тела пациентов при ОРВИ и гриппе при ранней (на 1–3 день) терапии

татов исследования был использован статистический пакет SPSS 16.0. По полу пациенты распределились следующим образом: мужчины — 6609 человек (42,06%), женщины — 8276 человек (57,35%), у 86 пациен-

тов (0,60%) информация о поле не была указана. Средний возраст больных составил $42,5 \pm 15,0$ (медиана 40,5) лет, максимальный — 96 лет, пожилые лица (согласно критериям ВОЗ старше 65 лет) — 8,52%. Преобладающее

число — 14236 пациентов (98,65%) принадлежали к европеоидной расе. Распределение пациентов по полу и возрасту представлено в табл. 1.

Все пациенты, включенные в исследование, завершили его согласно протоколу. Данные 83 (0,58%) человек, совершивших всего два визита из рекомендованных по протоколу врачу трех, вошли в анализ, так как на втором визите у них отсутствовали все анализируемые симптомы ОРВИ и гриппа, т.е. не было необходимости в проведении третьего визита. Среднее время между визитами: первым (В1) и вторым (В2) составило $2,7 \pm 1,0$ (медиана 2) день, а среднее время между визитами В1 и третьим (В3) — $5,4 \pm 1,5$ (5) дня.

На первый день появления симптомов ОРВИ и гриппа к врачу обратилось 4737 человек (32,83%), на второй — 6036 (41,83%), на третий день после появления первых симптомов заболевания и позднее — 3607 пациентов (24,99%). У 51 пациента (0,35%) время появления первых симптомов респираторного заболевания врачами указано не было или было указано некорректно. Всем пациентам лечение было назначено в день обращения к врачу на первом визите. Таким образом, можно отметить, что лечение в первые 24–48 часов от начала заболевания стали получать около двух третей больных (74,66%). Стоит также подчеркнуть, что каждый четвертый заболевший обращался за медицинской помощью к врачу на 3-й день болезни и позднее (табл. 2).

В рассматриваемой популяции всем 14431 (100%) пациенту врачи на первом визите назначали противовирусный препарат Кагоцел. Одновременно 38 больным (0,26%) были прописаны и другие лекарственные средства из группы J05 (противовирусные препараты для системного применения), к которой относится и Кагоцел. Из них 33 человека (0,23%) принимали Ингавирин, 2 (0,01%) — Арбидол, а также валацикловир, осельтамивир и Эргоферон (по одному больному соответственно).

Одновременно с противовирусной терапией Кагоцелом 10 839 человек (75,11%) получали медикаментозные средства других групп. Противовоспалительные препараты принимали 14,50% пациентов, анальгетики — 25,48%, средства для лечения заболеваний носа — 22,72%, заболеваний горла — 24,40%, препараты, применяемые при кашле и простудных заболеваниях, — 29,24% человек.

Противомикробные препараты для системного применения (J) получали 1363 пациента (9,44%), из них препараты подгруппы J01 — 1306 пациентов (9,05%). Наличие каких-либо осложнений гриппа или ОРВИ, являющихся показанием к назначению антибактериальных препаратов, врачи отметили только у 1163 пациентов (8,06%). Таким образом, 143 пациентам антибактериальные средства были назначены врачами без показаний, что подтверждает давнюю практику необоснованного назначения противомикробных препаратов для лечения вирусных инфекций.

Наиболее часто использовались: макролиды (азитромицин, кларитромицин) — у 3,37% больных, амоксициллин — у 2,32%, амоксициллин + клавулановая кислота — у 1,5%. Частота подобных назначений при позднем обращении пациентов (на 4-й день и позже), как видно из табл. 3, более чем в 2 раза выше, чем в первые 1–3 дня от начала заболевания, что, вероятно, объяснимо присоединением бактериальных осложнений. Чем тяжелее было исходное состояние больных, тем чаще врачи назначали антибиотики, тем меньше процент пациентов, у которых полное купирование симптомов было отмечено на визите B2.

В ходе терапии Кагоцелом происходит достаточно быстрое купирование всех рассматриваемых в настоящем исследовании симптомов ОРВИ (озноб, слабость, боль в мышцах и суставах, ринит, першение в горле, кашель, склерит или конъюнктивит, головная боль, повышенная температура тела) (рис. 1–3).

На визите B2 не было отмечено симптомов заболевания у 1270 человек (8,80%), несмотря на это пациенты пришли на третий визит. На третьем визите врачами зарегистрировано отсутствие всех анализируемых симптомов ОРВИ и гриппа у 11 422 пациентов (79,15%). Показательно, что с увеличением возраста замедляется положительная динамика заболевания (табл. 4).

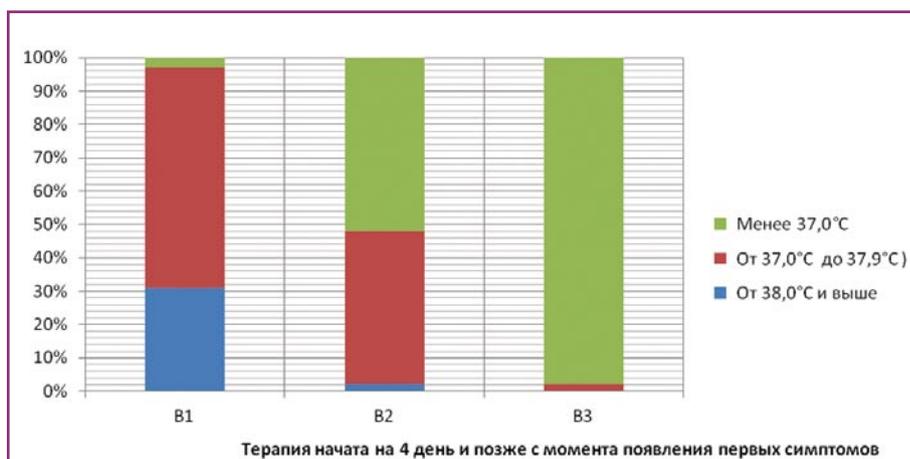


Рис. 3. Динамика температуры тела у больных при ОРВИ и гриппе при поздней начатой (на 4-й день болезни и позже) терапии

Из вошедших в промежуточный анализ карт информация о нежелательных реакциях была внесена в ИРК врачами только у 3 пациентов (0,02%). В одном случае зарегистрирована тошнота, в другом — сыпь, в третьем — боли в желудке. Тошнота отмечалась у пациента, который не принимал, помимо Кагоцела, никаких других препаратов. Сыпь наблюдалась у больного, который, помимо Кагоцела, получал еще парацетамол и ксилометазолин. Боли в желудке отмечалась у пациента, который принимал помимо Кагоцела парацетамол. У одного пациента врач зафиксировал неэффективность применения препарата Кагоцел и назначил антибактериальный препарат. Последнее обстоятельство может быть связано с наличием бактериальной, а не вирусной респираторной инфекции. Более подробные сведения будут представлены в следующей публикации, содержащей финальный анализ всех собранных ИРК.

В заключение хочется отметить, что впервые в условиях амбулаторной практики проанализировано лечение ОРВИ и гриппа такого количества пациентов (14 431) из 202 медицинских центров нескольких стран (России, Армении, Молдовы, Грузии). Показана в динамике эффективность препарата Кагоцел вне зависимости от времени назначения терапии, в том числе у лиц пожилого возраста.

Представленные данные являются промежуточными. На основании анализа всех собранных ИРК в финальном отчете будут опубликованы окончательные результаты за весь период проведения исследования с участием

всех включенных в исследование пациентов. ■

Литература

1. Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия / Под ред. О. И. Киселева и др. СПб: Боргес, 2003; 245 с.
2. Карпухин Г. И., Карпухина О. Г. Диагностика, профилактика и лечение острых респираторных заболеваний. СПб: Гиппократ, 2000; 180 с.
3. Грипп и гриппоподобные инфекции (включая особо опасные формы гриппозной инфекции). Фундаментальные и прикладные аспекты изучения. Бюллетень проблемной комиссии / Под ред. В. И. Покровского, Д. К. Львова, О. И. Киселева, Ф. И. Ершова. СПб: Роза мира, 2008. 109 с. 20 с.
4. 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.
5. Van den Hoogen B. G., de Jong J. C., Groen J. et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease // Nat. Med. 2001; 7: 719–724.
6. Allander T., Tammi M. T., Eriksson M. et al. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples // Proc Natl Acad Sci USA. 2005; 102: 12891–12896.
7. Лобзин Ю. В., Лихопоенок В. П., Львов Н. И. Воздушно-капельные инфекции. СПб: ИКФ «Фолиант», 2000. 184 с.
8. Еганян Г. А., Гроппа Л. Г., Фазылов В. Х., Ситников И. Г. Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике // Врач. 2014 (12); 67–69.
9. Бурцева Е. И. Специфическая профилактика гриппа в условиях современного эпидемиологического процесса: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2005. 52 с.
10. Ершов Ф. И. Антивирусные препараты. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 312 с.

Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, патофизиология и вопросы терапии

Э. П. Яковенко*,¹, доктор медицинских наук, профессор

И. З. Гиева*

А. В. Яковенко*, кандидат медицинских наук

Н. А. Агафонова*, кандидат медицинских наук

А. Н. Иванов*, кандидат медицинских наук

Т. В. Волошейникова**

Ю. В. Григорьева**, кандидат медицинских наук

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

** ФГБУ КБ УД Президента РФ, Москва

Резюме. Рассмотрены клинические проявления синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке и терапия СИБР, направленная на коррекцию факторов риска развития заболевания и проведение адекватной антибиотикотерапии.

Ключевые слова: синдром избыточного бактериального роста, факторы риска, патогенез, кишечная цитопротекция, антибиотики, нутритивная поддержка.

Abstract. Clinical manifestations of small intestine bacterial overgrowth (SIBO) are viewed. Therapy is targeted at correction of the risk factors that predispose to SIBO and providing appropriate antibiotic therapy.

Keywords. small intestine bacterial overgrowth, risk factors, pathogenesis, intestinal cytoprotection, antibiotics, nutritional support.

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) является местом обитания огромного количества бактерий, общая масса которых превышает 1 кг. Это сообщество можно рассматривать как самостоятельный орган — микробиом, выполняющий множество жизненно важных функций для человека [1]. Состав микрофлоры каждого биотопа пищеварительного тракта является постоянным, что связано со способностью микроорганизмов фиксироваться к строго определенным рецепторам эпителиальных клеток слизистой оболочки (СО). В СО тонкой кишки имеются рецепторы для адгезии только аэробных бактерий, в то время как в толстой кишке преобладают рецепторы для фиксации анаэробных штаммов [2]. Количественные и качественные колебания состава микробиоты определяются возрастом человека, характером его питания, образом жизни, эпидемиологическими особенностями региона проживания, временем года и даже временем суток [3, 4].

В двенадцатиперстной, тощей и начальных отделах подвздошной кишки общее число бактерий составля-

ет 10^2 – 10^4 колониеобразующих единиц на 1 г содержимого (КОЕ/г), которые локализуются преимущественно пристеночно. Важно отметить, что в данном биотопе практически отсутствуют облигатно анаэробные бактерии, а также представители семейства энтеробактерий и, в первую очередь, кишечная палочка. В дистальных отделах тонкой кишки концентрация микроорганизмов возрастает и составляет 10^5 – 10^9 КОЕ/г, появляются анаэробные бактерии (бактероиды, бифидобактерии и др.). Толстая кишка является основным местом обитания нормальных кишечных бактерий, содержание которых составляет 10^{11} – 10^{12} КОЕ/г, что приблизительно равно 1/3 сухой массы фекалий. В данном биотопе обнаруживаются бактероиды, бифидобактерии, энтерококки и клостридии, лактобациллы, кишечные палочки, стрептококки, стафилококки, кандиды и ряд других бактерий. В последнее время с использованием молекулярно-генетических методов было показано, что микробиота кишечника включает около 400 различающихся между собой типов бактерий, большинство из которых относятся к родам *Firmicutes* и *Bacteroides*, объединенных в три различных энтеротипа, и требуются дальнейшие исследования для уточнения их структуры и функции [5].

Нормальные кишечные бактерии не проникают во внутреннюю среду организма благодаря существованию барьерной функции слизистых оболочек ЖКТ. Кишечная цитопротекция включает преэпителиальный, эпителиальный и постэпителиальный защитный слизистый барьер. Основными компонентами преэпителиального защитного барьера являются слизь, связанные с гликопротеинами слизи иммуноглобулины A_1 и A_2 ; гликокаликс, ряд низкомолекулярных кишечных метаболитов, обеспечивающих резистентность эпителия в отношении условно-патогенных и частично патогенных микроорганизмов, а также некоторых химических агентов. Эпителиальный (внутренний) защитный барьер включает апикальные клеточные мембраны и тесные межклеточные соединения, блокирующие пассаж в клетку макромолекул и препятствующие их межклеточному проникновению. В состав постэпителиального барьера входит кровоток, обеспечивающий фагоцитоз, гуморальные иммунные реакции и другие механизмы защиты, а также функционирование преэпителиального и эпителиального барьеров [6, 7].

Микробиом ЖКТ выполняет ряд важных функций в организме человека, включая повышение колонизационной резистентности СО в отношении

¹ Контактная информация:
erya_1940@mail.ru

Таблица 1

Факторы риска развития избыточного бактериального роста в тонкой кишке [12]

Структурные нарушения кишки	Поражения СО тонкой кишки, дивертикулы, интестинальные стриктуры, тонко-толстокишечные фистулы
Хирургические вмешательства	Слепые петли, резекции тонкой кишки, илеоцекального клапана, кишечные анастомозы
Кишечная дисмоторика	Хроническая интестинальная псевдообструкция, диабетическая нейропатия, гастропарезы, склеродермия
Снижение продукции соляной кислоты	Атрофический гастрит, резекция желудка, супрессия продукции соляной кислоты (прием ингибиторов протонной помпы)
Другие	Цирроз печени, хронический панкреатит, синдром раздраженного кишечника, иммунодефициты, пожилой возраст, терапия антибиотиками и др.

условно-патогенных и патогенных бактерий, синтез витаминов, метаболизм желчных кислот, деградация ксенобиотиков, поддержание энергетического гомеостаза и др. [8]. Безусловно, при нарушении нормального состава кишечных бактерий в различных биотопах нарушаются функции микробиома ЖКТ, с развитием клинических симптомов и метаболических последствий, а также с транслокацией бактерий во внутреннюю среду.

Одним из наиболее частых и клинически значимых нарушений микробиоты кишечника является избыточный рост как нормальных для данного биотопа бактерий, так и бактерий толстой кишки, а также условно-патогенных бактерий в проксимальном отделе тонкой кишки. Это нарушение, при наличии у пациента соответствующих симптомов, принято обозначать современным термином «синдром избыточного бактериального роста» (СИБР) в тонкой кишке, вместо используемых ранее «синдром слепой петли», «синдром приводящей петли» и др. [9].

В организме здорового человека имеется многофакторные механизмы, предупреждающие избыточный бактериальный рост в кишечнике, основными из которых являются соляная кислота желудка, которая ингибирует или разрушает проглоченные микроорганизмы, и очистительный эффект кишечной моторики. Другие важные защитные факторы включают наличие иммуноглобулинов в кишечном секрете и интактный илеоцекальный клапан [10, 11]. Основные факторы риска развития избыточного бактериального роста представлены в табл. 1.

Следует отметить, что дисбиоз кишечника, включая избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, не является самостоятельным заболеванием, но сопровождается развитием ряда симптомов и синдромов, которые вносят свою лепту в клиническую картину болезней, на фоне которых он формируется. В то же время в последние годы доказана этиологическая роль кишечного дисбиоза в развитии ряда заболеваний, включая некротизирующий энтероколит, язвенный колит, антибиотик-ассоциированную диарею, ожирение, атопические заболевания, в частности бронхиальную астму [13].

Клинические проявления СИБР складываются из местных (кишечных) симптомов, а также системных нарушений, обусловленных транслокацией кишечных бактерий и их токсинов во внутреннюю среду макроорганизма, нарушением процессов всасывания, иммунологическими

расстройствами и др. Местные симптомы СИБР включают абдоминальную боль, метеоризм, диарею, падение массы тела, а при микробной контаминации двенадцатиперстной кишки (ДПК) появляются горечь во рту, чувство быстрого насыщения, мучительная тошнота. При пальпации определяются болезненность, урчание и шум плеска по ходу ДПК и петель тонкой кишки. Нередко, преимущественно при транслокации кишечных бактерий за пределы кишки и при развитии реактивного мезаденита, выявляется выраженная болезненность при пальпации в зоне дуоденооюнального изгиба (слева выше пупка) и по ходу брыжейки тонкой кишки. Патогенетической основой формирования большинства местных клинических проявлений СИБР является мальабсорбция, обусловленная метаболическими эффектами размножающихся бактерий и повреждением энтероцитов. При морфологическом исследовании слизистой оболочки тонкой кишки при СИБР выявляется характерная микроскопическая картина в виде уплощения ворсинок, структурных повреждений щеточной каймы энтероцитов, нарушений целостности эпителиоцитов и наличия воспалительного инфильтрата в собственной пластинке.

При СИБР отмечается снижение содержания и активности внутрипросветных и пристеночных ферментов за счет их разрушения бактериями, падения внутрикишечного уровня рН, снижения их концентрации в результате разведения кишечного содержимого, что сопровождается развитием мальдигестии, а при наличии структурных повреждений энтероцитов и мальабсорбции основных ингредиентов пищи. Одним из наиболее частых последствий является формирование дисахаридазной недостаточности вследствие повреждения щеточной каемки энтероцитов. В результате данные углеводы расщепляются ферментами бактерий до короткоцепочечных органических

кислот, которые повышают осмолярность кишечного содержимого и снижают внутрипросветный уровень рН, что приводит к задержке жидкости в просвете кишки и развитию осмотической диареи, которая уменьшается или купируется после 24- или 48-часового голодания.

Наличие большого количества бактерий в проксимальных отделах тонкой кишки приводит к преждевременной бактериальной деконъюгации желчных кислот, с которой связано не только нарушение гидролиза и всасывания жира, но и стимуляция интестинальной секреции воды и электролитов, а также химические повреждения СО кишечника [2, 14]. В результате развивается секреторная диарея, которая не купируется после 24-часового голодания, и могут выявляться признаки воспаления и эрозии в СО ДПК и тонкой кишки. Значительно реже, как следствие мальабсорбции жиров, может возникать дефицит жирорастворимых витаминов (витамины А, D, E, K). Утилизация бактериями пищевых белков, снижение уровня олигопептидаз с последующим нарушением образования и всасывания аминокислот, а также формирование катаболической энтеропатии в результате повреждения СО кишки лежат в основе мальабсорбции протеинов [12, 15].

Транслокация кишечных бактерий — явление, часто обнаруживаемое при СИБР. К факторам риска ее развития относятся присутствие условно-патогенных микроорганизмов и их токсинов; прием нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикостероидов, цитостатиков, нарушающих основные механизмы преэпителиальной защиты и снижающих иммунологическое звено защитного барьера; нарушение кровотока (абдоминальная ишемия, портальная гипертензия) и целостности слизистой оболочки кишечника и др. [7, 16]. Основными органами-мишенями, которые вовлекаются в патологический процесс при транслокации кишечных бактерий, являются лимфатические

Таблица 2

Антибактериальные препараты первого выбора, используемые в терапии дисбиоза кишечника

Препараты, суточные дозы per os	Показания для назначения		
	СИБР тонкой кишки	Дисбиоз толстой кишки	При транслокации бактерий
Бисептол и др. 480–960 мг 2 раза в день	+	–	+/-
Фуразолидон 0,1 г 3 раза в день Нифуроксазид 0,2 г 3–4 раза в день	+	+	+
Ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в день	+	+	+
Амоксициллин + клавулановая кислота 875/125 мг 2 раза в день	+		+
Рифаксимин (Альфа Нормикс) 200–400 мг 2–4 раза в день	+	+	–
Метронидазол 250 мг 4 раза в день или 500 мг 2 раза в день	+	+	+
Интетрикс 1 капсула 4 раза в день	+	+	–
Налидиксовая кислота 0,5 г 3 раза в день	+	+	–
Доксициклин 0,1 г 1–2 раза в день	+	–	+

узлы (развитие мезаденитов и наличие лимфангиэктазий СО кишки, например, «симптом манной крупы» в СО ДПК); мочевыводящая система (возникновение бактериурии, острых и хронических пиелонефритов, мочекаменной болезни); печень и билиарная система (формирование неалкогольного стеатоза, стеатогепатита и даже цирроза печени, а также воспалительных процессов внепеченочного билиарного тракта). Большое значение придается циркуляции в крови и накоплению в тканях бактериальных токсинов, что вызывает активацию гуморальных иммунных реакций и формирование перекрестной иммунологической реактивности с развитием полиартралгий, режы — реактивных артритов, миалгий, аллергических дерматозов, пищевой псевдоаллергии.

Определенная роль в формировании клиники СИБР отводится развитию полигиповитаминозов и нарушению обмена макро- и микроэлементов. Так, у значительной части пациентов с наличием СИБР выявляется снижение в сыворотке крови уровня витамина В₁₂, обусловленное преждевременным отщеплением его от внутреннего фактора и утилизацией анаэробными кишечными бактериями, и высокое содержание фолатов, связанное с повышенным бактериальным синтезом [12].

Для выявления СИБР используются микробиологические методы (посевы полостной и пристеночной микрофлоры ДПК и тонкой кишки), водородный дыхательный тест с различными субстратами (глюкоза, лактулоза и др), определение аэробных и анаэробных бактерий

и грибов и их метаболитов в различных биологических средах с использованием газовой хроматографии и масс-спектрометрии, полимеразная цепная реакция для выявления в крови бактериальных ДНК и РНК при транслокации кишечных бактерий [8]. Определенная роль в диагностике СИБР отводится положительному терапевтическому эффекту на прием антибиотиков [12].

Целью терапии СИБР является купирование клинических проявлений и связанных с ним метаболических расстройств. Лечебные мероприятия при СИБР включают: 1) воздействие на этиологические факторы развития СИБР; 2) в случае невозможности ликвидировать факторы риска формирования СИБР проведение курсов антибактериальной терапии; 3) восстановление нормальной моторики тонкой кишки; 4) нутритивная поддержка у пациентов с дефицитом массы тела и гиповитаминозами [16]. Несмотря на то, что ликвидация факторов риска развития СИБР кажется оптимальным направлением в ведении данных пациентов, практически лишь у незначительной части из них этого возможно достигнуть. Как правило, указанные выше факторы сохраняются пожизненно, что лежит в основе рецидивирования или персистенции симптомов и метаболических последствий СИБР.

Ведущая роль в терапии СИБР отводится антибиотикам, назначение которых преследует цель не стерилизации тонкой кишки, а модификации состава тонкокишечных бактерий, максимально приблизив его к норме. Антибактериальная терапия должна быть направлена

на удаление грамнегативных и анаэробных бактерий. Подход к назначению антибактериальных средств в основном эмпирический, но в то же время необходимо учитывать, что при избыточном бактериальном росте в тонкой кишке и при транслокации бактерий за пределы кишечника приоритетными являются всасывающиеся, а при нарушении микрофлоры толстой кишки — невсасывающиеся препараты. С этой целью используются несколько групп антибиотиков, которые представлены в табл. 2.

Продолжительность курса антибактериальной терапии составляет 7–10 дней. Повторные курсы терапии проводятся при рецидивировании симптомов СИБР со сменой препаратов в очередном курсе [12].

Что касается пробиотиков и пребиотиков, то назначение их при толстокишечном дисбиозе является, несомненно, обоснованным, в то же время при СИБР — спорным. Вероятнее всего, любое увеличение бактериальной нагрузки в тонкой кишке является нежелательным у пациентов с наличием факторов риска развития СИБР, не говоря о больных с уже имеющимся СИБР. Проведенные исследования эффективности терапии пробиотиками при СИБР не выявили положительных результатов — как ближайших, так и отдаленных [17]. Одновременно с антибактериальной терапией необходимо парентеральное введение витаминов для коррекции их дефицита, а также проведение лечебных мероприятий, для купирования электролитных нарушений.

Прокинетики, назначение которых препятствует избыточному бактериальному росту в тонкой кишке, являются важным дополнением к антибиотикотерапии СИБР. Исследования, проводимые на животных, подтвердили, что прокинетики, в частности цизаприд, снижают избыточный рост бактерий в тонкой кишке [18], однако в связи с токсичностью данный препарат в настоящее время не используется. В то же время у значительной части пациентов с СИБР моторные нарушения носят разнонаправленный характер. При этом наблюдается значительное многообразие сочетаний гипер- и гипокинетических дискинезий в различных отделах пищеварительного тракта, что создает значительные трудности в выборе адекватной терапии, когда для нормализации моторных нарушений в одной зоне требуется спазмолитик, а в другой — прокинетик. Наиболее частыми сочетанными нарушениями при СИБР являются гипомоторная дискинезия двенадцатиперстной и тонкой кишки со спазмом сфинктера Одди

ТРИМЕДАТ®

Мой ласковый и нежный доктор



УНИКАЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ:

- ☉ контроль боли^{1,2}
- ☉ контроль спазма^{2,3}
- ☉ контроль моторики⁴⁻⁶

ПРИМЕНЯЕТСЯ:

- ☉ при ВСЕХ формах СРК*
- ☉ при нарушениях моторики и висцеральной чувствительности всего желудочно-кишечного тракта*



VALENTA

Рег. номер: ЛСР-005534/07 На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения.

ОАО «Валента Фарм», Московский офис:
119530, Москва, ул. Генерала Дорохова,
д. 18, стр. 2 Телефон: +7 495 933-60-80.
Факс: +7 495 933-60-81
www.trimedat.ru

* Инструкция по медицинскому применению препарата Тримедат®. 1. Агонисты периферических каппа-опиоидных рецепторов при болях внутренних органов. Британский журнал фармакологии, апрель 2004, №141/8, стр. 1331-1334. 2. Фармакологические свойства Тримебутина и N-монодесметилтримебутина. Журнал фармакологии и экспериментальной терапии, 1999, №289. Стр. 1391-1397. 3. Тримебутин как модулятор подвижности кишечника. «Архивы фармацевтических исследований», 2011 г., том 34, №6, стр861-864. 4. Воздействие тримебутина малеатана опорожнение кишечника у пациентов с неязвенной диспепсией. Анналы ядерной медицины, август 1999, №13/4, стр231-234. 5. Роль опиоидных лигандов при СРК. Канадский журнал гастроэнтерологии, март 1999, доп.А, 71А-75. 6. Значение интерстициальных клеток Кахаля для ЖКТ. Саудовский журнал гастроэнтерологии, 2013, №19. Стр. 3-15.

и/или спастической дискинезией толстой кишки. Для купирования сочетанных моторных нарушений и связанного с ними болевого синдрома перспективным является использование препаратов, способных нормализовать моторику, независимо от ее исходного состояния, а также влияющих на висцеральную чувствительность ЖКТ и участвующих в антиноцептивных механизмах контроля боли. В данной ситуации особое место принадлежит тримебутину (Тримедату), обладающему уникальными фармакологическими свойствами. Тримебутин, являясь агонистом периферических μ -, δ - и κ -опиоидных рецепторов, расположенных на гладкомышечных клетках и ганглиях энтеральной нервной системы (ЭНС), в зависимости от исходной функциональной активности миоцитов оказывает спазмолитическое или прокинетиическое действие, а также восстанавливает функциональную активность интерстициальных клеток Каяла, которые выполняют функцию водителя собственного, автономного физиологического ритма гладкомышечных волокон ЖКТ. Так, при гиперкинетических состояниях препарат связывается с κ -рецепторами, блокирует возбуждающие импульсы нейронов ЭНС и угнетает моторику ЖКТ. При гипокинетических нарушениях тримебутин имеет тропность к μ - и δ -рецепторам, что приводит к блокаде тормозных стимулов из нейронов ЭНС и, как следствие, стимуляции моторики органов пищеварения [19]. В терапии СИБР показано курсовое назначение тримебутину по 200 мг 3 раза в день не менее 30 дней.

С практических позиций наиболее целесообразной является представленная ниже схема ведения пациентов с СИБР, которая согласуется со стандартами, предложенными рядом других авторов [12, 16, 20, 21].

Примерная схема ведения пациентов с СИБР:

1. Лечение состояний, являющихся факторами риска развития СИБР.
2. Антибактериальная терапия, препараты первого выбора. Ципрофлоксацин (эффективен преимущественно в отношении аэробов) 500 мг 2 раза в день, или ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в день + метронидазол (эффективен преимущественно в отношении анаэробов) 500 мг 2 раза в день, или норфлоксацин (эффективен преимущественно в отношении аэробов) 400 мг 2 раза в день, или амоксициллин с клавулановой кислотой (эффективен в отношении аэробов и анаэробов) 1000 мг 2 раза в день в течение 7–10 дней, или доксициклин (эффективен преимущественно в отношении аэробов) 100 мг 2 раза в день,

или при отсутствии признаков транслокации кишечных бактерий — рифаксимин (эффективен в отношении аэробов и анаэробов) 800 мг/день в 2–4 приема 6 дней и др. Антибиотикотерапия может проводиться ежеквартально и даже ежемесячно, то есть по мере необходимости (при рецидиве симптомов СИБР), но со сменой препаратов в очередных курсах.

3. Нутритивная поддержка включает использование различных модификаций диет, но, главное, с исключением лактозосодержащих продуктов, ограничением пищевого жира и заменой его среднецепочечными жирными кислотами. Допускается использование панкреатических ферментов, однако следует учитывать их низкую эффективность при наличии СИБР. Всем пациентам с симптомами СИБР показано в/м введение витамина B_{12} по 1000 мкг ежедневно в течение 5–7 дней, даже без исследования его содержания в крови, в дальнейшем при невозможности ликвидировать этиологический фактор СИБР — 1000 мкг ежемесячно. Коррекция дефицита других витаминов и микроэлементов проводится при наличии клинико-лабораторных признаков их нарушений.
4. Прокинетиические/нормокинетиические средства, в частности Тримедат, назначаются по 200 мг 3 раза в день не менее 30 дней при наличии болевого абдоминального синдрома, обусловленного моторными расстройствами кишечника. Таким образом, при ведении пациентов с наличием СИБР следует учитывать, что воздействие на этиологический фактор у многих пациентов остается невыполнимой задачей. Большинство предрасполагающих состояний являются труднообратимыми, а чаще совсем необратимыми. Поэтому, как и при других хронических состояниях, лечение СИБР должно быть многофакторным и, как правило, длительным, сконцентрированным, в первую очередь, на эрадикации бактерий, нормализации моторики кишечника и коррекции проявлений мальнутриции. ■

Литература

1. Young V.B. The intestinal microbiota in health and disease // *Curr Opin Gastroenterol*. 2012; 28: 63–69.
2. Яковенко Э. П., Агафонова Н. А., Яковенко А. В. и соавт. Синдром избыточного бактериального роста в кишечнике — клиническое значение и вопросы терапии // *Consilium medicum*. 2006, экстрывыпуск, с. 3–8.
3. Яковенко Э. П., Агафонова Н. А., Кальнова С. Б. и др. Синдром избыточного бактериального роста при патологии системы пищеварения (диагностика и лечение) // *Российский гастроэнтерологический журнал*. 1999, № 4, с. 171–176.

4. Yatsunenko T., Rey F.E., Manary M.J. et al. Human gut microbiome viewed across age and geography // *Nature*. 2012; 486: 222–227.
5. Arumugam M., Raes J., Pelletier E. et al. Enterotypes of the human gut microbiome // *Nature*. 2011; 4, 73: 174–180.
6. Яковенко Э. П., Иванов А. Н., Яковенко А. В. и соавт. Метаболические заболевания печени как системные проявления дисбактериоза кишечника. Роль пробиотиков в нормализации кишечной микрофлоры // *Русский медицинский журнал*. 2008; 6: 396–401.
7. Almeida J., Galhenage S., Yu J. et al. Gut flora and bacterial translocation in chronic liver disease // *World J Gastroenterol*. 2006; 12 (10): 1493–1502.
8. Ардатская М. Д., Бельмер С. В., Добрица В. П. и др. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция // *Эксперим. и клин. гастроэнтерол*. 2015; 5: 13–50.
9. Gregg C.R. Enteric bacterial flora and small bowel bacterial overgrowth syndrome. In *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. Edited by Feldman M., Friedman L.S., Sleisenger M.H. Philadelphia: WB Saunders, 2002: 1783–1793.
10. Lewis S.J. Altered bowel function and duodenal bacterial overgrowth in patients treated with omeprazole // *Aliment Pharmacol Ther*. 1996, 10: 557–561.
11. Toskes P.P. Small intestinal bacterial overgrowth, including blind loop syndrome. In *Infections of the Gastrointestinal Tract*. Edited by Blaser M., Smith P.D., Rardin J. I. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 291–300.
12. Hauser S.C. Mayo clinic gastroenterology and hepatology board review. New York: Oxford university press, 2011.
13. Lu C.Y., Ni Y.H. Gut microbiota and the development of pediatric diseases // *J Gastroenterol*. 2015, 50: 720–726.
14. Rose S. Gastrointestinal and Hepatobiliary pathophysiology. Madison: Fence Greek Publishing LLC, 1998.
15. Saltzman J.R. Nutritional consequences of intestinal bacterial overgrowth // *Comp Ther*. 1994, 20: 523–530.
16. Singh V.V., Toskes P.P. Small Bowel Bacterial Overgrowth // *Presentation, Diagnosis, and Treatment Current Treatment Options in Gastroenterology*. 2004, 7: 19–28.
17. Rolfe R.D. The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health // *J Nutr*. 2000, 130 (suppl 2): 396 S–402 S.
18. Madrid A.M. et al. Long-term treatment with cisapride and antibiotics in liver cirrhosis: effect on small intestinal motility, bacterial overgrowth, and liver function // *Am J Gastroenterol*. 2001, 96: 1251–1255.
19. Holzer P. Opioids and opioid receptors in the enteric nervous system: from a problem in opioid analgesia to a possible new prokinetic therapy in humans // *Neuroscience Letters*. 2004; 361: 192–195.
20. Gregg C.R. Enteric bacterial flora and bacterial overgrowth syndrome // *Semin Gastrointest Dis*. 2002, 13: 200–209.
21. Weinstein W.M., Hawkey C.J., Bosch J. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. Elsevier; 2005.

Оценка антиокислительной активности различных соединений

Н. А. Аксенова*¹, кандидат химических наук

А. А. Акованцева**

А. Б. Соловьева*, доктор химических наук, профессор

П. С. Тимашев**, кандидат химических наук

* ФГБУН ИХФ им. Н. Н. Семенова РАН, Москва

** ФГБУН ИППИТ РАН, Москва

Резюме. Представлены результаты оценки антиокислительной активности dl-альфа-токоферола ацетата, аскорбиновой кислоты, метионина, дигидрокверцетина и таурина. Показано, что наиболее активным ингибитором является смесь dl-альфа-токоферола ацетата с аскорбиновой кислотой и персиковым маслом.

Ключевые слова: антиоксиданты, антиокислительная активность, оценка.

Abstract. This article describes the results of evaluation of antioxidant activity of dl-alpha-tocopherol acetate, ascorbic acid, methionine, taurine, and dihydroquercetin. It was shown that the most potent inhibitor is a mixture of dl-alpha-tocopherol acetate, peach oil and ascorbic acid.

Keywords: antioxidants, antioxidant activity, evaluation.

Проблема свободнорадикального окисления в последнее время привлекает внимание ученых различных специальностей. Загрязнение окружающей среды, потребляемая пища и различные инфекционно-воспалительные заболевания являются причинами образования свободных радикалов в человеческом организме. Свободным радикалом считается химическое соединение, имеющее один или более неспаренных электронов и образованное путем потери или приобретения одного электрона. В человеческом организме постоянно образуются свободные радикалы [1]. Например, около 5% потребляемого тканями кислорода превращается в свободные радикалы, так называемые активные формы кислорода (АФК). В норме клетки инактивируют АФК при помощи антиокислительной защитной системы, однако повышение уровня АФК сверх защитных возможностей клетки может вызвать серьезные клеточные нарушения. Значительное усиление процес-

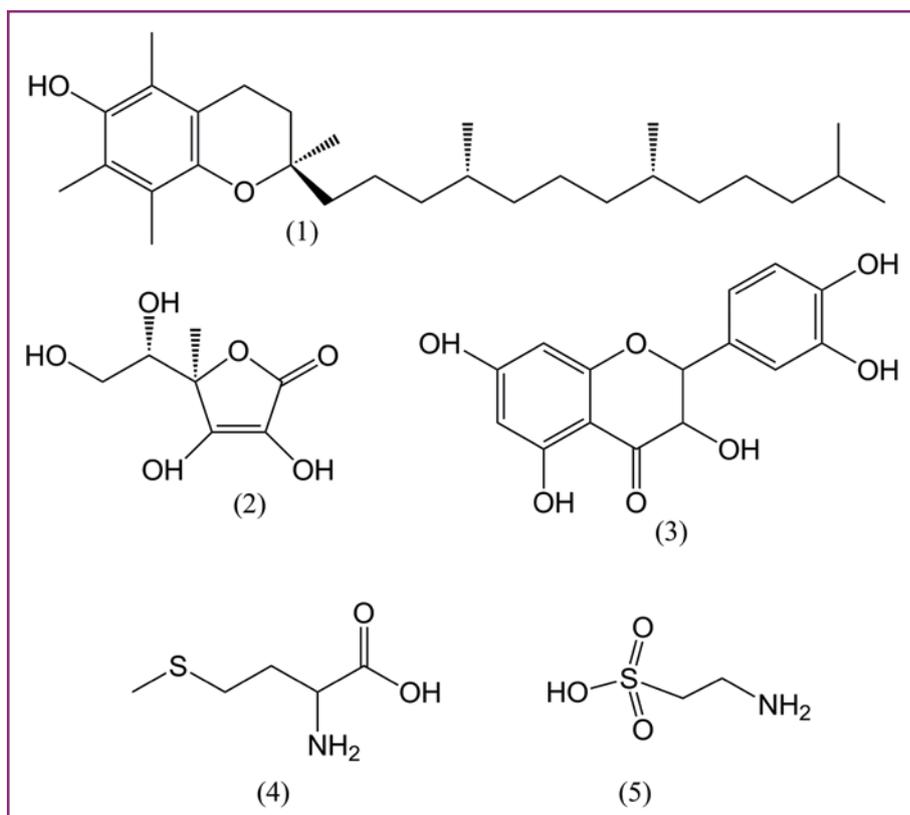


Рис. 1. Структурные формулы исследуемых препаратов: dl-альфа-токоферола ацетат (витамин E) — (1); аскорбиновая кислота (витамин C) — (2); дигидрокверцетин — (3); метионин — (4); таурин — (5)

¹ Контактная информация:
naksenova@mail.ru

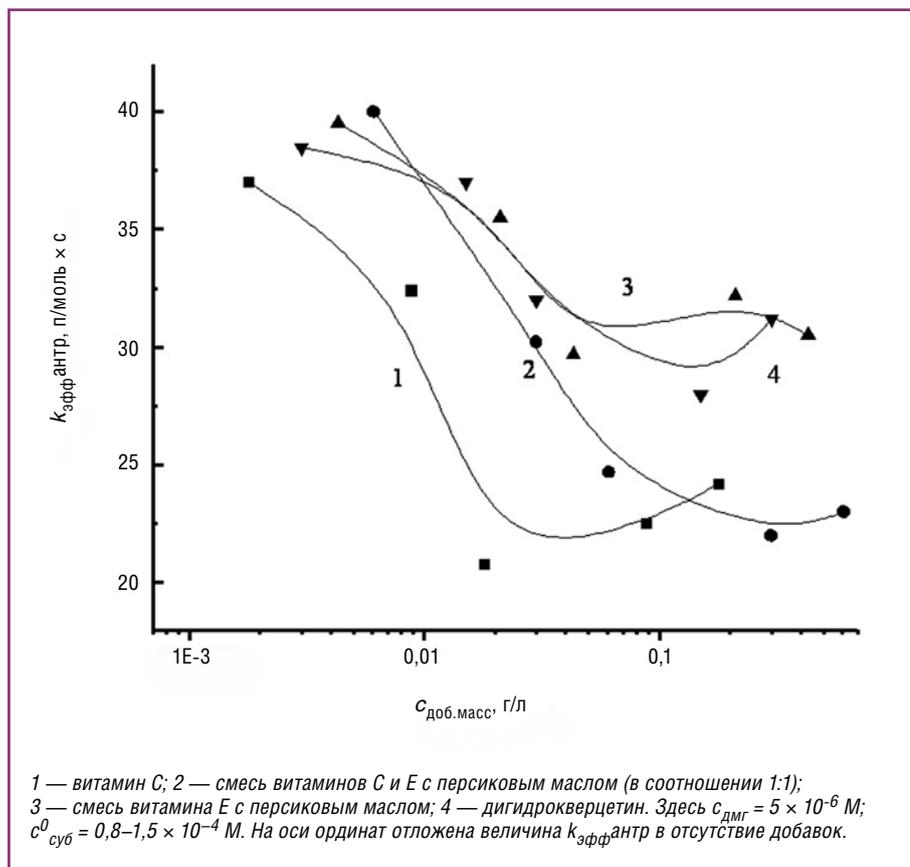


Рис. 2. Зависимости эффективной константы фотоокисления антрацена в спиртовых растворах плуроника от концентрации, $C_{\text{доб.масс}}$, добавляемых веществ

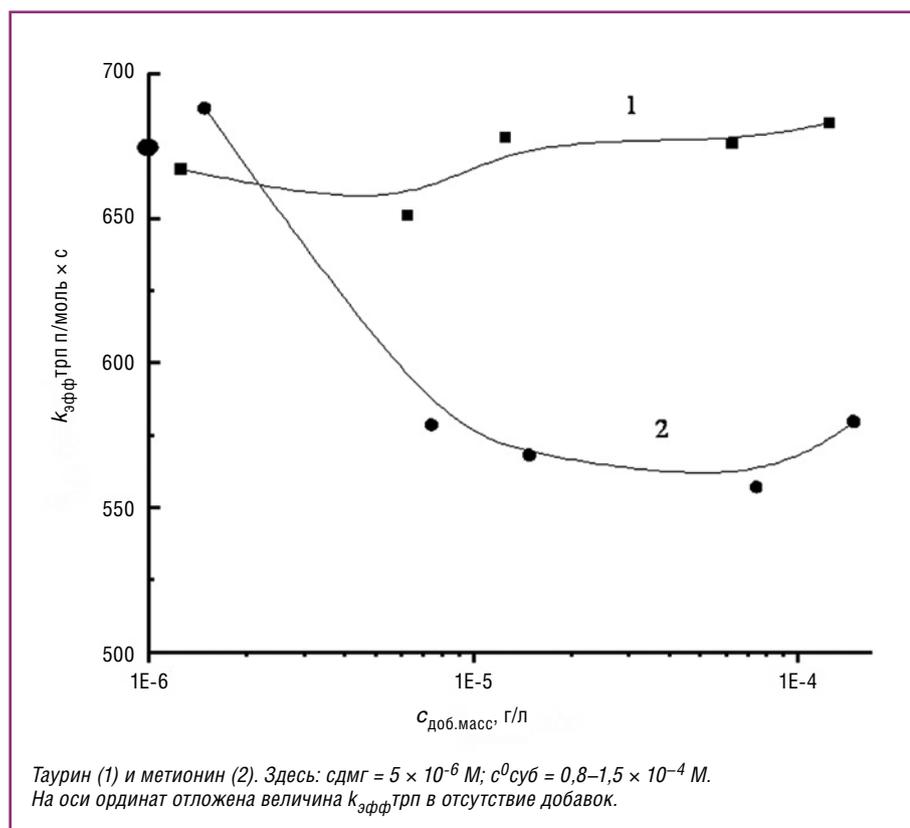


Рис. 3. Зависимость эффективной константы фотоокисления триптофана в водно-спиртовых растворах от концентрации добавляемых веществ

сов свободнорадикального окисления, связанное с увеличением содержания АФК, называется оксидативным стрессом [2]. При оксидативном стрессе свободные радикалы окисляют биологические макромолекулы, такие как ДНК, протеины, липиды, ингибируя их функциональную активность и инициируя мутации [3]. Доказано, что оксидативный стресс является причиной развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе атеросклероза [4], гипертонии [5], диабета [6] и ряда других, а также является одной из причин старения.

Вещества, способные инактивировать свободные радикалы с образованием неактивных или менее активных форм, называют антиоксидантами. Антиоксиданты играют важную роль в регуляции протекания свободнорадикальных реакций в организме и существенно влияют на его состояние. В исследованиях, проведенных как *in vitro*, так и *in vivo*, было показано положительное влияние антиоксидантов на течение различных инфекционно-воспалительных заболеваний, доказано, что различные вещества имеют разную эффективность [7, 8]. Оценка антиокислительных свойств различных соединений является крайне актуальной задачей, однако стандартизованного метода оценки антиокислительной активности не существует [9]. Целью настоящей работы явилось выявление наиболее активных антиоксидантов, позволяющих ингибировать активные формы кислорода как в водной, так и в водно-органической средах, на модельных реакциях фотокаталитического окисления.

Материалы и методы исследования

Препараты: dl-альфа-токоферола ацетат (DSM nutritional products, Швейцария), аскорбиновая кислота (DSM nutritional products, Швейцария), дигидрокверцетин (Taxifolin hydrate, Sigma-Aldrich, США), метионин (ООО «Полисинтез», Россия), таурин (ООО «Полисинтез», Россия). Структурные формулы исследуемых препаратов представлены на рис. 1.

Оценку антиокислительной активности соединений проводили методом, описанным ранее [10]. В качестве фотосенсибилизатора использовали димегин (ДМГ) — динатриевую соль 2,7,12,18-тетраметил-3,8-ди(1-метоксиэтил)-13,17-ди(2-оксикарбо-

нилэтил) порфирина, синтезированной в ИМБХ РАМН Г.В. Пономаревым. В качестве субстрата использовали водный или водно-спиртовой раствор антрацена (Sigma-Aldrich, США) или триптофана (Sigma-Aldrich, США) в отсутствие и в присутствии плюроники в концентрации 1×10^{-5} М. Концентрация субстратов составляла $0,8-1,5 \times 10^{-4}$ М, концентрация фотосенсибилизатора составила 5×10^{-6} М, исследуемые препараты вносили в концентрации от 1×10^{-5} М до 1×10^{-3} М. Реакционную смесь обрабатывали при помощи фототерапевтического светодиодного аппарата с длиной волны 400 нм, мощностью 210 мВт.

Результаты и обсуждение

При изучении антиокислительной активности соединений на модели фотоокисления антрацена в этиловом спирте в присутствии плюроники были получены данные, показывающие высокую антиокислительную активность dI-альфа-токоферола ацетата, аскорбиновой кислоты и дигидрокверцетина. Определенные в ходе работы эффективные константы окисления антрацена в отсутствие и в присутствии веществ показывают снижение до двух раз константы скорости реакции окисления. Установлено, что добавление плюроники в реакционную смесь не влияет на скорость протекания реакции фотоокисления. Ранее было показано, что плюроник влияет на скорость процессов фотосенсибилизированного окисления в водных растворах вследствие встраивания ДМГ в мицеллы полимера. Можно полагать, что причина отсутствия влияния полимера в данном случае заключается в том, что в спиртовых растворах плюроник находится в виде юнимеров [11]. На рис. 2 приведены зависимости констант скорости окисления антрацена в присутствии различных веществ в различных концентрациях. Видно, что при концентрациях веществ выше 5×10^{-5} М наблюдается падение констант скорости окисления. При этом наибольшее падение фиксируется при введении в реакционную среду аскорбиновой кислоты (рис. 2, кривая 2) или ее смеси с dI-альфа-токоферола ацетатом и персиковым маслом (рис. 2, кривая 3). Сравнение полученных констант скорости фотосенсибилизированного окисления

антрацена в спирте в присутствии ДМГ (5×10^{-6} М) дает основание считать наиболее активным антиоксидантом аскорбиновую кислоту. При этом в случае использования смеси dI-альфа-токоферола ацетата, аскорбиновой кислоты и персикового масла первоначально антиокислительная активность проявляется за счет аскорбиновой кислоты, затем ингибирующее действие оказывает смесь, содержащая dI-альфа-токоферола ацетат (витамин Е).

При изучении антиокислительной активности соединений на модели фотоокисления триптофана в водно-спиртовом растворе в присутствии плюроники (соотношение спирт/вода 1:1) были получены данные, показывающие высокую антиокислительную активность метионина. На рис. 3 представлена зависимость констант скорости окисления триптофана в присутствии метионина или таурина в различных концентрациях. При сравнении полученных данных видно, что в присутствии метионина наблюдается снижение константы скорости фотоокисления триптофана. В то же время таурин фактически не оказывает влияния на константу скорости процесса фотоокисления. Выявляемую разницу в антиокислительных свойствах метионина и таурина можно связать с наличием в молекуле метионина реакционноспособной тиольной группы, тогда как в состав молекулы таурина входит устойчивая к окислению сульфогруппа. Следует отметить, что в присутствии таурина не наблюдалось изменений ни в значениях константы $k_{\text{эф}}^{\text{Трп}}$ (рис. 3), ни в характере кинетических зависимостей. При этом наличие плюроники также не влияло на скорость фотоокисления субстрата и вид кинетических зависимостей для процесса фотоокисления триптофана.

Таким образом, по полученным данным можно сделать вывод о том, что dI-альфа-токоферола ацетат (витамин Е), аскорбиновая кислота (витамин С), дигидрокверцетин и метионин обладают антиокислительной активностью. Наиболее выраженная антиокислительная активность обнаружена у аскорбиновой кислоты. При анализе смеси dI-альфа-токоферола ацетата, аскорбиновой кислоты и персикового масла первоначально антиокислительная активность проявляется за счет аскорбиновой кислоты, затем ингибирующее действие оказывает смесь, содер-

жащая dI-альфа-токоферола ацетат (витамин Е) с персиковым маслом. Показано, что таурин не обладает антиокислительной активностью на модели фотосенсибилизированного окисления и не способен реагировать с активными формами кислорода. ■

Литература

1. Владимиров Ю. А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестник РАМН. 1998. № 7. С. 43–51.
2. Мартинович Г. Г., Черенкевич С. Н. Окислительно-восстановительные процессы в клетках. Минск: БГУ, 2006. 159 с.
3. Aitken R. John, Krausz C. Oxidative stress, DNA damage and the Y chromosome // Reproduction. 2001. Vol. 122. P. 497–506.
4. Morrow J. D. Quantification of isoprostanes as indices of oxidant stress and the risk of atherosclerosis in humans // Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2005. Vol. 25 (2). P. 279–286.
5. Wu L. et al. Dietary approach to attenuate oxidative stress, hypertension, and inflammation in the cardiovascular system // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2004. Vol. 101 (18). P. 7094–7099.
6. Giugliano D., Ceriello A., Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications // Diabetes care. 1996. Vol. 19 (3). P. 257–267.
7. Васильев А. Н. Оценка влияния антиоксидантов на специфическую противовирусную активность интерферона альфа-2 b человеческого рекомбинантного в отношении вируса простого герпеса в культуре клеток // Антибиотики и химиотерапия. 2010. № 7. С. 20–25.
8. Васильев А. Н., Дерябин П. Г., Галегов Г. А. Противовирусная активность антиоксидантов и их комбинаций с интерфероном альфа-2b человеческим рекомбинантным в отношении вируса гриппа птиц А/Н5N1 // Цитокины и воспаление. 2011. Т. 10. № 2. С. 32–36.
9. Хасанов В. В., Рыжова Г. Л., Мальцева Е. В. Методы исследования антиоксидантов // Химия растительного сырья. 2004. № 3. С. 63–75.
10. Аксенова Н. А. и др. Особенности ингибирования реакции фотосенсибилизированного окисления антрацена и триптофана природными антиоксидантами // Журнал физической химии. 2013. Т. 87. № 8. С. 51.
11. Кудряшова Ю. Р. Самоорганизация неионных амфифильных соединений и их каталитический эффект в реакциях расщепления сложных эфиров и реакции кросс-сочетания. Дисс. канд. хим. наук: 02.00.04. М-2011. 179 с.

Ингаляционные методы терапии в профилактике простудных заболеваний у часто болеющих детей

Д. Д. Панков, доктор медицинских наук, профессор
Е. С. Ковригина, кандидат медицинских наук
И. В. Ключникова¹

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

Резюме: В статье представлены результаты российских исследований по применению композиции натуральных эфирных масел в лечении и профилактике острых респираторных заболеваний у детей и подростков. Проведена оценка эффективности композиции эфирных масел в комплексной терапии у детей, посещающих детские организованные коллективы.

Ключевые слова: дети, острое респираторное заболевание, частые респираторные инфекции, лимбическая система, лечение, профилактика, композиция эфирных масел.

Abstract: The article presents the results of Russian studies of inhaled administration of the composition of natural essential oils in the treatment and prevention of acute respiratory diseases in children and adolescents. The composition of essential oils efficacy in complex treatment in children who attend organized children's groups was estimated.

Keywords: children, acute respiratory disease, recurrent respiratory infections, limbic system, therapy, prevention, inhalation, composition of essential oils.

Среди клинических проявлений неблагополучия у часто болеющих детей (ЧБД) ринит выделяется своими симптомами, так как именно они обуславливают наиболее заметный дискомфорт в состоянии этих пациентов. Данный факт объясняется не только характерными назальными проявлениями в виде воспаления и отека слизистых оболочек, затруднения носового дыхания, обильного выделения слизи. Он связан еще и с тем, что ринит одновременно запускает патогенетические механизмы, негативно воздействующие через рецепторный аппарат слизистой носа на регуляторную функцию центральной нервной системы (ЦНС). Снижение активности указанных рецепторов и уменьшение индуцируемого ими потока афферентных импульсов ослабляет тонус лимбической системы, главного регулятора адаптации на уровне ЦНС [1]. А если учесть, что наряду с адаптивной функцией лимбическая система отвечает за эмоции, память и вегетативную нервную систему, становится понятен генез многих других симптомов, сопровождающих насморк, особенно хронический. Речь идет о пониженном фоне настроения, снижении эмоциональной активности, появлении астении, ухудшении памяти, усилении вегетативной лабильности и, что особенно важно, ослаблении саногенеза. С последним обстоятельством можно связать возрастающую уязвимость страдающего ринитом человека к инфекциям, а следовательно, подверженность к частым острым респираторным заболеваниям (ОРЗ). Таким образом, мы указываем на очень важный, но до сих пор не обсуждавшийся другими авторами в данном контексте патогенетический фактор, характерный для ЧБД, на который впервые указал профессор Д. Д. Панков [2]. Суть его концепции базируется на существовании у ЧБД порочного круга, в котором последовательно взаимосвязаны: ринит → снижение активности рецепторов слизистой носа → уменьшение индуцируемого ими потока афферентных импульсов в направлении лимбической коры головного мозга → снижение тонуса лимбической системы → дисрегуляторный синдром → дезадаптация → снижение саногенетических свойств организма → рецидивы ОРЗ → ринит [3].

В свете этого подхода становится ясно, что санация и стимуляция слизистой носовой полости оказывают не только местное положительное воздействие, но одновременно влияют через лимбическую

систему на ЦНС, повышая саногенетическую активность организма, и снижают вероятность рецидивов ОРЗ.

Данная концепция привела к осознанию того, почему одним из эффективных методов комплексного лечения и монотерапии ринита является использование ингаляционных средств, стимулирующих обонятельный анализатор, в основном эфирных масел. Ингаляционная терапия входит в стандарты оказания помощи детям с ОРЗ [4]. Отмечена высокая эффективность лечения и профилактики ОРЗ под действием аэрозолей эфирных масел мяты и эвкалипта. Ингаляции с настоем эвкалипта хорошо зарекомендовали себя для пациентов с патологией носоглотки и гипертрофией лимфоидной ткани [5, 6].

Наибольший опыт применения готовых композиций эфирных масел накоплен в отношении рецептуры, включенной в ингаляционное средство «Дыши». Важно, что лекарственные травы, входящие в состав препарата, дополняют и потенцируют свое действие (масла: мятное 35,45%, эвкалиптовое 35,4%, каепутовое 18,5%, винтергриновое 3,7%, можжевельное 2,7%, гвоздичное 0,1% и левоментол 4,1%). Именно эта комбинация и пропорция выпускается в виде смеси с 1960-х годов и зарекомендовала себя как оптимальная [7–9].

Интерес отечественных врачей к данному средству позволяет постоянно пополнять информацию об эффективности этой композиции эфирных масел для лечения различных нозологических и возрастных групп. В одной из работ оценили ингаляционный метод применения масла «Дыши» у взрослых как клинически и экономически эффективный, поскольку длительность ОРЗ сокращается на 19,4% [10].

В педиатрическом сообществе хорошо известны публикации, описывающие применение эфирных масел у детей с раннего возраста, поскольку инструкция к препарату не предусматривает возрастных ограничений. Е. Н. Котова с соавт. применяли указанную композицию в качестве монотерапии при легких формах ринита у детей первого года жизни, которая оказалась эффективна в 86,4% случаев [11].

При рините у более старших детей (от 3 до 15 лет) монотерапия маслом «Дыши» приводила к снижению на 70% отека, на 82% гиперемии слизистой оболочки полости носа, нарушений носового дыхания — на 58% и количества выделений из носа — на 82% [12].

В другом исследовании оценивали эффективность у детей 3–14 лет на фоне ингаляций маслом «Дыши» по сравнению с группой контроля. Уменьшение заложенности носа отмечали к 3-му дню ингаля-

¹ Контактная информация: schoolmed@yandex.ru

ций (контрольная группа к 7-му дню лечения), полная ликвидация заложенности — к 19-му дню (контрольная группа к 29-му дню). Продолжительность ОРЗ в группе применения данного средства была в 1,6 раза короче, чем в группе контроля [13].

Ряд исследований последних лет посвящен профилактическому применению средства «Дыши» у здоровых детей. Среди здоровых дошкольников старшей группы, получивших профилактический курс в течение полугодия, заболели ОРЗ только 35%, при этом не отмечалось развития осложнений [14]. Заболеваемость ОРЗ у здоровых семилетних детей, поступивших в школу, снизилась в 3,1 раза; втрое сократилось количество пропущенных учебных дней по причине болезни [15].

В последнее время много исследовательских работ нацелено на изучение эффективности смеси масел в качестве средства профилактики ОРЗ у детей из группы часто и длительно болеющих. В работе, имеющей интересный дизайн (группа, получающая стандартную профилактику ОРЗ, и две группы с дополнительным двух- или трехкратным применением масла «Дыши», по 90 человек каждая), пятилетние дети наблюдались в течение полугодия. Применение данной композиции эфирных масел 2 раза в день позволило снизить заболеваемость детей в 2 раза по сравнению с контрольной группой, а при трехкратном применении — в 11 раз [16]. В другом исследовании применение данного средства у старших дошкольников способствовало снижению кратности и длительности ОРЗ: индекс острой заболеваемости и средняя длительность заболевания снизились в 2,2 раза и в 3,4 раза соответственно по сравнению с данными за аналогичный период предшествующего года, в 5 раз реже наблюдались осложнения ($p < 0,05$) [17]. Эти результаты дают обоснования к использованию данного средства для профилактики и лечения респираторной патологии у дошкольников с рецидивирующими ОРЗ.

Нам было интересно оценить эффективность применения ингаляционной терапии для снижения инфекционной заболеваемости у детей более старшей возрастной группы, для чего было проведено проспективное исследование эффективности и переносимости средства «Дыши» у часто болеющих детей старше 5 лет. В данной публикации мы представляем первые результаты этой работы.

Материалы и методы исследования

В исследовании на настоящий момент приняли участие 58 человек, соответствующие критериям включения: клинически здоровые на момент исследования часто болеющие дети в возрасте от 5 лет до 10 лет 11 месяцев 29 дней. Средний возраст детей — 6 лет. Половое соотношение мальчики/девочки составило 1,3:1.

Среднее количество ОРЗ у включенных пациентов за предыдущий год — 6,34 раза. В качестве критерия включения в группу ЧБД мы использовали принятую в РФ таблицу кратности ОРЗ в разные возрастные периоды [18]. Каждый из исследуемых и наблюдающихся в диспансерной группе часто болеющих имел частоту ОРЗ больше допустимого количества. Известно, что зарубежные критерии гораздо более жесткие и включение детей в группу, требующую внимания врача, рекомендовано при кратности, превышающей 6 респираторных инфекций в год [19]. Среди наблюдаемых нами детей таковых было 18 человек (30%). Таким образом, треть детей реагировали на новый инфекционный агент, особенно в эпидемический период, почти ежемесячно.

Средняя продолжительность одного респираторного заболевания за предыдущий год составила 12,3 дня. Причем у 28 детей (48%) каждый эпизод длился не менее 2 недель. У 11 детей (19%) случаи ОРЗ заканчивались осложнением, удлиняющим течение до 3 недель.

Многие из этих детей имели в анамнезе осложнения после респираторных вирусных инфекций, потребовавшие применения антибактериальной терапии: бронхит — 21 человек (36%), отит — 7 (12%), синусит — 3 (5%), аденоидит — 3 (5%), лимфаденит — 2 (3%), менингит — 1 человек (1,7%).

Некоторые пациенты имели хронические и рецидивирующие заболевания в стадии компенсации и находились в группах диспансерного наблюдения по поводу: вегетососудистой дистонии — 1 человек (1,7%), рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей — 1 (1,7%), атопи-

ческого дерматита — 2 (3%), поражений костно-мышечной системы — 2 (3%), гастроэнтерологической системы — 2 (3%), неврологической системы — 3 (5%), аденоидита — 9 человек (15,5%).

Все пациенты посещают учреждения организованного детства (детские сады или школы) и не имеют хронических инфекционных заболеваний (туберкулез, гепатиты, ВИЧ и т. п.), тяжелых, клинически значимых неврологических, эндокринологических, сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных, печеночных и почечных заболеваний. Ни один из детей не имел индивидуальной непереносимости компонентов исследуемого препарата.

В ходе открытой рандомизации все пациенты были разделены на основную (использование ингаляционного масла «Дыши» дополнительно к базовой терапии) и контрольную (применение только базовой терапии) группы. К моменту написания статьи в основную группу включены 15 человек, в контрольную группу — 43 пациента.

Для проведения базовой терапии использовалась современная и перспективная форма оказания медицинской помощи — дневной стационар, позволяющая реализовать регулярное, комплексное лечение для детей любой возрастной группы с различными заболеваниями без отрыва от посещения образовательного учреждения [20].

В дневном стационаре все дети получали лечение, включающее массаж, лечебную физическую культуру, витаминно- и минералотерапию, посещение галокамеры, и, в зависимости от рандомизационной группы, получали или не получали дополнительно ингаляции маслом «Дыши» в течение 2 месяцев. Ингаляции масла проводились ежедневно в комнате ароматерапии с помощью аппарата Фитотрон, распыляющего 3 капли масла в течение 20 минут. Ингаляции исследуемого средства пациенты получали двукратно: один раз на базе дневного стационара, второй раз дома с помощью родителей, имевших подробные инструкции по применению масла (нанесение 3 капель на мягкую игрушку/шерстяную ткань). В период проведения исследования ни одному из этих пациентов не использовались медикаменты, способные повлиять на состояние ребенка (стероиды, антибиотики).

Для оценки результатов всем пациентам проводились осмотры, термометрия, оценка объективных и субъективных симптомов (оценка состояния слизистой полости носа и ротоглотки, количества и характера отделяемого из носа, наличие кашля, гипертрофии лимфоузлов гортани и увеличения лимфатических узлов) с подсчетом суммарной оценки каждого симптома в баллах по пятибалльной шкале, фиксация фактов ОРЗ, оценивалась частота возникновения и тяжесть аллергических и других нежелательных реакций, общее соматическое и психологическое состояние детей, по окончании курса производился опрос и анкетирование родителей по опыту применения препарата.

В завершение исследования планируется оценить частоту и тяжесть ОРЗ у детей в период применения препарата и сравнение с количеством ОРЗ, перенесенных ребенком за аналогичный период прошлого года.

Срок наблюдения за пациентами к моменту написания статьи составил 3 месяца. Проанализированы результаты по переносимости и безопасности препарата, а также оценено влияние препарата на общее состояние детей и частоту ОРЗ.

Результаты и их обсуждение

Не зафиксировано ни одного случая нежелательных явлений, не отмечалось случаев аллергических реакций, в том числе у детей с диагнозом «атопический дерматит». Технических трудностей в применении препарата отмечено не было, родители пациентов отметили удобство применения препарата. Органолептические свойства препарата были оценены хорошо. Не было случаев отказа от применения средства. Многие родители описывали стабилизацию настроения ребенка. Часть родителей зафиксировали нормализацию сна у детей (табл.). Эти субъективные проявления стабилизации самочувствия и настроения косвенно отражали становление адаптации у детей, что позволяет прогнозировать активацию саногенетической системы [21].

Таблица

Положительная оценка субъективных результатов лечения, отмеченная в анкетах родителей пациентов основной группы, n = 15

Характеристика	Количество человек	%
Хорошая переносимость	15	100
Улучшение самочувствия	9	60
Стабилизация настроения	6	40
Нормализация сна	4	26
Удобство применения	15	100

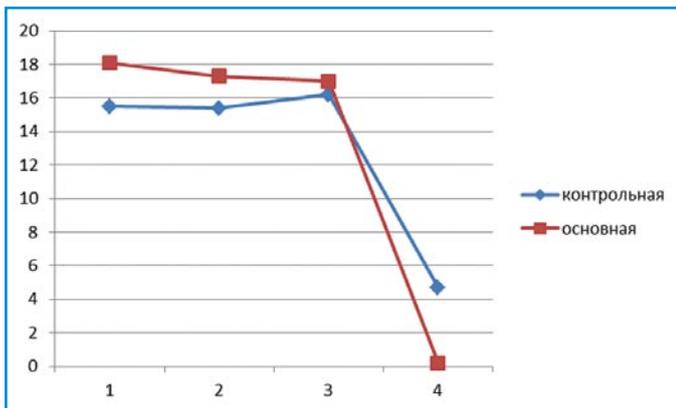


Рис. Динамика суммарной оценки клинических проявлений у исследуемых детей в баллах, n = 53

За три месяца наблюдения оценивалась тяжесть перенесения вознивших ОРЗ, если таковые случались. В означенный период ОРЗ перенесли 19 детей, почти все они были из контрольной группы (18 чел., 42% от численности группы). Средняя продолжительность одного ОРЗ составила 7,9 дня. В основной группе, получавшей ингаляции масла «Дыши», явления ОРЗ наблюдались только у одного ребенка (6%). Длительность заболевания составила 4 дня. Проявления других болезней или осложнений существующих хронических заболеваний на фоне лечения маслом «Дыши» ни у одного из пациентов не отмечались. У исследователей появилась возможность привить в соответствии с календарем профилактических прививок тех пациентов, вакцинация которых была затруднительна ввиду частых респираторных инфекций.

Стартовый средний балл объективных и субъективных критериев клинических проявлений в основной группе незначительно превышал средний балл в контрольной группе (18,1 и 15,5 баллов соответственно). При последующих визитах суммарная балльная оценка снижалась в обеих группах. На контрольном визите через 30 дней отмечено существенное превышение балла суммарной оценки клинических проявлений в контрольной группе: 0,2 балла в основной группе против 4,7 балла в контрольной группе ($p < 0,05$). Это позволяет говорить о значительном эффекте ингаляционного масла «Дыши», улучшающем результат базовой терапии (рис.).

Выводы

По предварительным результатам клинических исследований масла «Дыши» в профилактике простудных заболеваний у часто болеющих детей произведена:

1. Оценка переносимости и безопасности ингаляционного масла «Дыши», свидетельствующая об отсутствии аллергических и других нежелательных реакций, технических трудностей в применении средства и о его хороших органолептических свойствах.
2. Оценка краткосрочного влияния применения ингаляционного масла «Дыши» на общее состояние и частоту острых респираторных инфекций у детей из группы ЧБД, свидетельствующая:
 - о снижении заболеваемости ОРЗ в 7 раз по сравнению с контрольной группой, получающей базовую терапию;

- улучшении общего состояния детей в обеих группах, причем в основной группе, получающей ингаляции масла «Дыши», суммарный балл клинических проявлений был значительно ниже, чем в контрольной группе.
3. Оценка улучшения самочувствия, настроения и сна у детей из основной группы, позволяющая предполагать благотворное воздействие ингаляции эфирных масел на эмоциональную сферу.
 4. Косвенное подтверждение благоприятного влияния масла «Дыши» на саногенетическую систему организма.

Таким образом, при реабилитационном лечении часто болеющих детей дошкольного и школьного возраста, посещающих образовательные учреждения, следует рекомендовать использование ингаляционного масла «Дыши». ■

Литература

1. Pankov D.D., Pankova T.B. Disregulation in its clinical significance // *Neurosonology and Cerebral Hemodynamics*. 2013. Vol. 9, № 2.
2. Панков Д.Д., Ключникова И.В., Бородулина Т.А., Петровица Н.Л., Хаматханова Е.М. Дизрегуляторные расстройства у детей и подростков. Методические рекомендации. М., 2008.
3. Ковригина Е.С., Панков Д.Д. Концепция профилактики респираторных инфекций у часто болеющих детей // *Практика педиатра*. 2014. № 5. С. 9–12.
4. МЗ РФ от 9.11.12 г. № 798н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при острых респираторных заболеваниях средней степени тяжести».
5. Жданова Л.А., Русова Т.В., Сорокина А.В., Селезнева Е.В. Профилактика и коррекция нарушений адаптации детей к образовательным учреждениям. Иваново, 2000. 52 с.
6. Кучма В.Р. Гигиена детей и подростков. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008.
7. Wyllie J.P., Alexander F.W. Nasal instillation of 'Olbas Oil' in an infant // *Archives of Disease in Childhood*. 1994, 70: 357–358.
8. Kedzia B., Alkiewicz J., Holderna-Kedzia E., Zawadzka D. Studies on the bacteriostatic and bactericidal effect of Olbas oil preparation on the upper respiratory tract microorganisms // *Otolaryngol. Pol.* 1997; 51 Suppl 27: 355–4.
9. Радциг Е.Ю., Богомильский М.Р., Ермилова Н.В. Ингаляции эфирными маслами — способ профилактики респираторных вирусных инфекций в организованных детских коллективах // *Лечащий Врач*. 2009. № 9. С. 92–94.
10. Колбасников С.В., Медведева С.О. Эффективность комбинированной терапии острых респираторных вирусных инфекций у взрослых в амбулаторной практике // *Русский медицинский журнал*. 2015. № 47. С. 236–238.
11. Котова Е.Н., Гивнева Н.Д. Препараты эфирных природных масел в терапии острых ринитов у грудных детей // *Педиатрия*. 2014. № 1. С. 55–58.
12. Радциг Е.Ю., Богомильский М.Р., Лаберко Е.Л., Ермилова Н.В. Взаимосвязь возрастных особенностей строения слизистой оболочки полости носа и способов введения препаратов для лечения острого инфекционного ринита у детей и подростков // *Педиатрия*. 2012. № 4. С. 83–88.
13. Азова Е.А., Воробьева В.А., Куликов А.Г. и др. Опыт ингаляционного применения масла «Дыши» в профилактике и комплексной терапии ОРЗ у детей // *Справочник педиатра*. 2012. № 3. С. 55–62.
14. Петрушина А.Д., Никогосян А.С., Кайб И.Д., Мальченко Л.А., Ушакова С.А. Использование ингаляций эфирными маслами в комплексной терапии и для профилактики ОРВИ у детей // *Вопросы современной педиатрии*. 2012. Т. 11. № 2. С. 180–183.
15. Гребова Л.П., Бесараб Г.А., Лобанова Е.И. Профилактика и комплексная терапия ОРВИ: эффективность ингаляционного воздействия натуральных эфирных масел // *Consilium Medicum. Болезни органов дыхания*. 2013. № 1. С. 60–63.
16. Красавина Н.А., Биянов А.Н., Старцева С.Е. Использование ингаляций эфирными маслами в реабилитации детей с повторными заболеваниями // *Лечащий Врач*. 2011. № 9. С. 83–85.
17. Черная Н.Л., Шубина Е.В., Янузина Г.С. и др. Опыт использования ароматерапии для оздоровления детей в условиях детского дошкольного учреждения // *Педиатрия*. 2012. № 3. С. 114–17.
18. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети: Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. 1986.
19. Jesenak Milos, Ciljakova Miriam, Rennerova Zuzana, Babusikova Eva and Banovic Peter. Recurrent Respiratory Infections in Children — Definition, Diagnostic Approach, Treatment and Prevention, «Bronchitis», InTech, 2011.
20. Ключникова И.В., Панков Д.Д., Бородулина Т.А. Дневной стационар как форма внедрения стационарзамещающих технологий в педиатрической практике // *Российский педиатрический журнал*. 2006. № 2. С. 40–43.
21. Руководство по школьной медицине. Клинические основы / Под ред. Д.Д. Панкова, А.Г. Румянцевой М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011. 640 с.



**ЗАЛОЖЕННОСТЬ НОСА,
НАСМОРК**

НОВИНКА



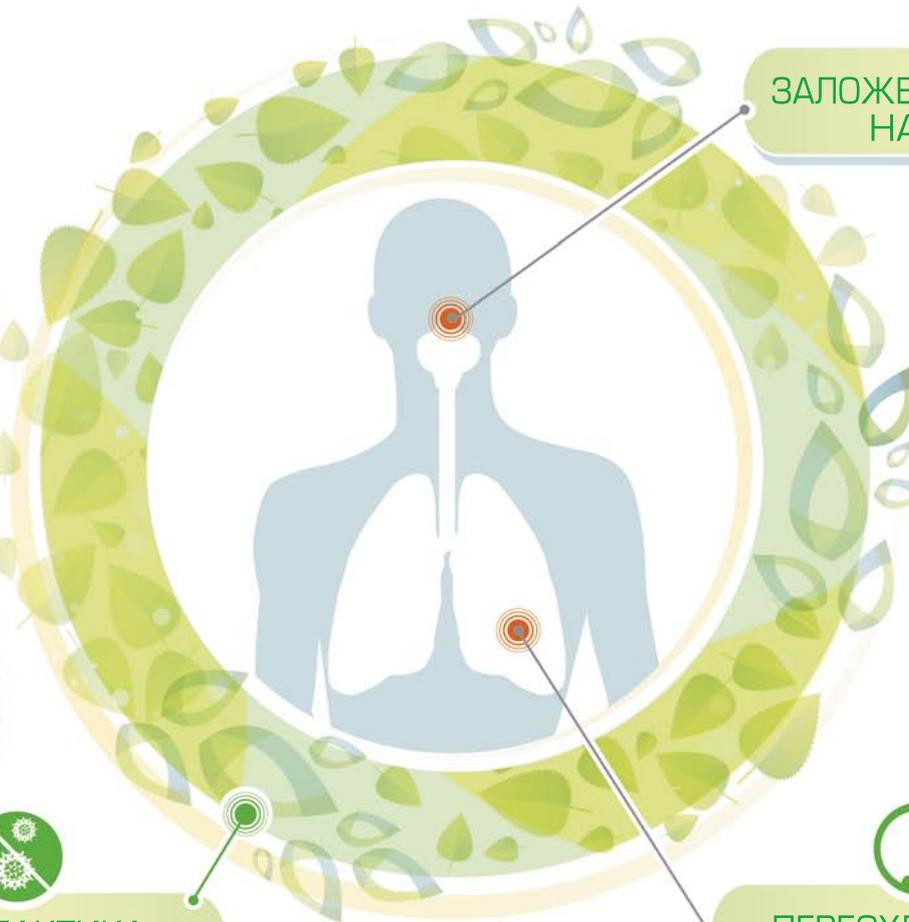
Содержит барсучий жир



**ПЕРЕОХЛАЖДЕНИЕ,
КАШЕЛЬ**



**ПРОФИЛАКТИКА
ПРОСТУДЫ**



✓ Масло Дыши

Композиция натуральных эфирных масел.

- Эффективно в проведении профилактики простудных заболеваний^{1,2}.
- Эфирные масла в составе обладают противовирусным, антибактериальным действием.
- Способствует развитию местного иммунного ответа².
- Применяется для пассивных ингаляций³.
- Не вызывает привыкания.
- Не раздражает и не сушит слизистую носа.
- Обладает низкой реактогенностью.



✓ Согревающий гель Дыши для детей

Композиция из пяти эфирных масел, левоментола и барсучьего жира.

- Эфирные масла геля обладают противовирусными свойствами, оказывают противовоспалительное и обезболивающее действие.
- Барсучий жир активизирует кровообращение и оказывает согревающее действие.
- Выпускается в удобных флаконах с дозаторами.



✓ Пластырь-ингалятор Дыши

Пластырь для ингаляций, клеящийся на одежду. Изделие медицинского назначения.

- Содержит 5 эфирных масел и левоментол.
- Нормализует дыхание при заложенности носа, облегчает засыпание.
- Один пластырь действует до 8 часов.



www.akvion.ru

Подробная информация на сайте масло-дыши.рф



¹ Килина А.В., Колесникова М.Б. Эффективность применения эфирных масел в профилактике острых респираторных заболеваний у дошкольников в организованных коллективах // Вестник оториноларингологии. – 2011. – № 5.
² Красавина Н.А., Биянов А.Н., Старцева С.Е. Использование ингаляций эфирными маслами в реабилитации детей с повторными заболеваниями // Лечащий врач. – 2011. – Октябрь. – № 9.
³ Для применения не требуется специальных устройств, достаточно просто вдыхать пары эфирных масел с салфетки или любой тканной поверхности.
⁴ Б.Н. Котова, Н.Д. Пивнева. Препараты эфирных природных масел в терапии острых ринитов у грудных детей. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2014 г. – Том № 93. – № 1.

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Акушерство и гинекология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	03.11–01.12	1 мес
Гинекология детей и подростков	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Москва	Акушеры-гинекологи	10.11–30.11	0,5 мес
Медицина доказательств и клинико-экономический анализ в управлении качеством в здравоохранении	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра гематологии и гериатрии, Москва	Врачи лечебных специальностей, специалисты в области общественного здоровья и организации здравоохранения	25.09–22.10	1 мес
Физиотерапия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра восстановительной медицины, реабилитации и курортологии, Москва	Физиотерапевты	19.10–16.11	1 мес
Терапия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии, Москва	Терапевты	01.10–28.10	1 мес
Клиническая аллергология и иммунология	МГМСУ, кафедра клинической аллергологии и иммунологии л/ф, Москва	Аллергологи-иммунологи	29.10–23.12	2 мес
Диагностика и интенсивная помощь при острой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности	МГМСУ, кафедра анестезиологии и реаниматологии л/ф, Москва	Анестезиологи-реаниматологи	05.10–31.10	1 мес
Анестезиология и реаниматология (сертификационный цикл)	РНИМУ, кафедра анестезиологии и реаниматологии ФДПО, Москва	Анестезиологи-реаниматологи	05.10–30.10	1 мес
Кардиология с основами ЭКГ (сертификационный цикл)	РНИМУ, кафедра кардиологии ФДПО, Москва	Кардиологи	12.10–20.11	1 мес
Доброкачественные и злокачественные новообразования кожи и методы их диагностики и лечения с курсом дерматоскопии и дерматохирургии	РНИМУ, кафедра кожных болезней и косметологии ФДПО, Москва	Терапевты	05.10–30.10	1 мес
Гастроэнтерология	РМАПО, кафедра гастроэнтерологии т/ф, Москва	Гастроэнтерологи	30.10–27.11	1 мес
Дерматовенерология	РМАПО, кафедра дерматовенерологии, микологии и косметологии т/ф, Москва	Дерматовенерологи	14.10–11.11	1 мес
Диетология	РМАПО, кафедра диетологии т/ф, Москва	Диетологи	20.10–17.11	1 мес
Инфекционные болезни	РМАПО, кафедра инфекционных болезней т/ф, Москва	Инфекционисты	29.10–26.11	1 мес

Все дети болеют!



ИЗОПРИНОЗИН

**БЫСТРОЕ И БЕРЕЖНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОРВИ
без лишней медикаментозной нагрузки**



Реклама

TEVA

Мы делаем
здоровье
доступным
во всем мире

За дополнительной информацией обращаться: **Общество с ограниченной ответственностью «Тева»**
Россия, 115054, Москва, ул. Валовая, дом 35 | Тел. +7.495.6442234 | Факс +7.495.6442235/36 | www.teva.ru |
Группа компаний «Тева»: ООО «Тева» | ООО «ПЛИВА РУС» | ООО «ратиофарм РУС» | IVAX | PLIVA | ratiopharm |
инозин пранобекс, таблетки 500 мг | возможны побочные действия. необходимо ознакомиться с инструкцией
FIRE-ISO-ADV-040315-MEDIA-1285-030316