

ПЕДИАТРИЯ

ЗАБОЛЕВАНИЯ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Вопросы полиэтиологичности возникновения и развития «поздней геморрагической болезни новорожденного»; особенности функционирования пищеварительной системы у детей раннего возраста и коррекция наиболее частых расстройств

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Современные сведения о дефиците лизосомной кислой липазы; значение хрящевого олигомерного матричного протеина в развитии псевдохондроплазии и множественной эпифизарной дисплазии

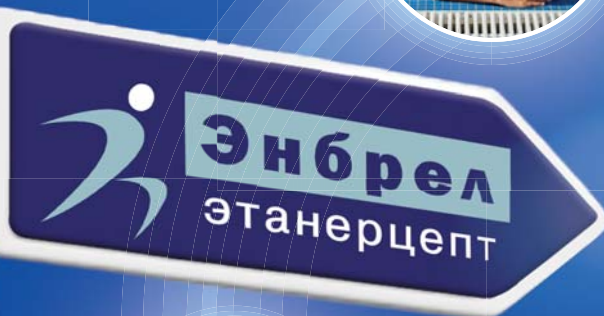
ЗАБОЛЕВАНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Применение топической терапии в лечении респираторной патологии у детей; алгоритм и особенности выбора препарата для лечения кашля на фоне острых респираторных инфекций





Изменяя жизнь⁵



ПУТЬ К УСПЕХУ В ЛЕЧЕНИИ¹ ЮИА

Более 5 млн пациенто-лет^{*2}



**Более 15 лет
опыта клинического применения¹**

- **Энбрел – проверенный и предсказуемый результат с надежным профилем безопасности⁶⁻¹¹**
- **Энбрел – не вызывает образования нейтрализующих антител и обеспечивает долгосрочный контроль над заболеванием³⁻⁵**
- **Энбрел – подходит для широкого профиля пациентов с ЮИА¹²**

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения. Один флакон с лиофилизатом содержит 10,0 мг или 25,0 мг этанерцепта. Этанерцепт является конкурентным ингибитором связывания ФНО с его ре-цепторами на поверхности клетки, и таким образом, ингибирует биологическую активность ФНО. Показания к применению: Ювенильный идиопатический полиартрит у детей и подростков с 2-х лет, распространенный олигоартрит у детей и подростков с 2-х лет, псориатический артрит у подростков с 12-х лет, артрит, ассоциированный с энтезитами с 12 лет, ревматоидный артрит средней и высокой степени тяжести, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, псориаз у взрослых и детей с 6 лет. Противопоказания: Повышенная чувствительность к этанерцепту или любому другому компоненту лекарственной формы; сепсис или риск возникновения сепсиса; активная инфекция, включая хронические или локализованные инфекции (в т.ч. туберкулез); Беременность и период лактации; детский возраст до 2-х лет. Меры предосторожности: Больные должны обследоваться на наличие инфекции до назначения Энбрела, в ходе лечения и после окончания курса терапии Энбрелом. Прием Энбрела следует прервать, если у пациента развивается тяжелая инфекция. До назначения Энбрела все больные должны быть обследованы на наличие активного или латентного туберкулеза. В случае диагностики активного туберкулеза Энбрел назначаться не должен. Диагноз неактивного ту-беркулеза предполагает назначение стандартной противотуберкулезной терапии перед началом лечения Энбрелом. Способ применения и дозы: Энбрел вводится подкожно. При терапии ювенильного идиопатического артрита доза определяется из расчета 0,4 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза – 25 мг). Препарат вводится дважды в неделю с интервалами 3-4 дня. Альтернативный режим дозирования 0,8 мг/кг массы тела 1 раз в неделю (максимальная разовая доза - 50 мг). По другим показаниям – см. полную информацию в инструкции по применению. Побочное действие: Очень часто (>1/10); инфекции (включая инфекции верхних дыхательных путей, циститы, инфекции кожи), местные реакции после инъекций (включая кровотечения, образование подкожной гематомы, эритему, зуд, боль, припухлость). Частота и виды побочных реакций у детей с ювенильным идиопатическим полиартритом были похожи на те, которые наблюдались у взрослых пациентов с ревматоидным артритом. Условия хранения: Хранить при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать. Восстановленный раствор хранить во флаконах при температуре от 2 до 8 °С не более 6 часов.

Ссылки:

1. Scott LJ, Drugs, 2014;74:1379-410. 2. Pfizer data on file. Patient years. April 2016. 3. Enbrel (etanercept) SmPC, http://www.ema.europa.eu/docs/tn_GB/document_library/EPAR_Product_information/human/000262/WC500027361.pdf. Last accessed December 2013. 4. Scallon B et al. J Pharmacol Exp Ther. 2002;301:418-426. 5. Kosmac M, et al. Abstract 2598. American College of Rheumatology meeting, 9-14 Nov 2012, Washington, DC. 6. EMA. CHMP Оценивающий доклад Энбрел. Процедура №EMEA/H/C/000262/A46/145.1 11 января 2013. Дата оценки: март 2016. 7. Ruperto N, et al. Стеновый доклад, представленный на встрече Американского колледжа ревматологов, 6-11 ноября 2015, Сан Франциско, Калифорния. 8. Horneff G. Deutsches JIA Etanercept Register Berichtszeitraum. Доклад ноябрь 30, 2015. 9. Minden K, et al. Rheumatology (Oxford). 2012;51:1407-15. 10. Constantin T, et al. J Rheumatol. 2016;43:816-24. 11. Lovell DJ, et al. Arthritis Rheum. 2008;58:1496-504. 12. Официальная инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭНБРЕЛ[®]



ООО «Пфайзер Инновации», Россия, 123112 Москва,
Пресненская наб., д.10, БЦ «Башня на набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.
PP-ENB-RUS-0017, 13.03.2017

Реклама



Содержание:

ЗАБОЛЕВАНИЯ РАННЕГО ВОЗРАСТА

К вопросу о «поздней геморрагической болезни новорожденного» 1337

А.Л. Заплатников, О.В. Бражникова,
Н.В. Гавеля, В.В. Никитин, Б.А. Ашурова,
А.С. Королева, Ю.В. Потанина,
С.Б. Медоев, О.В. Гаевый, В.В. Шабля,
Е.А. Мизецкая, А.Ю. Волохин

*Особенности функционирования
пищеварительной системы у детей раннего
возраста: коррекция наиболее частых
расстройств* 1335

Л.С. Старостина, Е.А. Яблокова

*Безопасная и эффективная помощь
при прорезывании молочных зубов* 1347

М.Д. Великорецкая, Л.С. Старостина

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Дефицит лизосомной кислой липазы 1346

Т.В. Строкова, М.Э. Багаева, И.А. Матинян

*Хрящевой протеин при различных
типах дисплазии* 1352

Ю.С. Белова, Е.В. Карякина

ЗАБОЛЕВАНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

*Применение топической терапии в лечении
риносинусита у детей* 1357

А.И. Крюков, Н.Л. Кунельская,
А.Ю. Ивойлов, А.И. Мачулин, В.В. Яновский

*Практика использования
тиамфеникола глицината ацетилцистеината
при респираторной патологии у детей:
вопросы и ответы* 1360

Н.Г. Колосова, А.Б. Малахов

*Кашель при острых респираторных инфекциях
у детей: выжидательная тактика,
симптоматическое лечение или
патогенетическая терапия?* 1364

А.Л. Заплатников, А.А. Гирина,
И.Д. Майкова, Н.В. Короид, Ю.И. Ивахненко

Фитотерапия в лечении кашля у детей 1371

С.И. Шаталина, Н.Г. Колосова

КАРДИОЛОГИЯ

*Хронобиологический подход к терапии
артериальной гипертензии у подростков* 1375

Е.В. Неудахин

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

*Антибиотик-ассоциированная диарея:
патогенетические аспекты терапии
и профилактики* 1387

А.А. Плоскирева, А.В. Горелов, Л.Б. Голден

РЕВМАТОЛОГИЯ

*Клинико-экономический анализ применения
генно-инженерных биологических препаратов
в лечении полиартикулярного варианта
ювенильного идиопатического артрита* 1385

В.К. Севостьянов, Е.С. Жолобова

ДЕРМАТОЛОГИЯ

*Инновационные средства ухода за кожей
детей с атопическим дерматитом* 1397

Н.Б. Мигачева, Е.В. Орлов, С.И. Чаплыгина,
Э.А. Хлопова, О.А. Тямбина,
Л.Н. Насырова, Е.А. Осипова

ЮБИЛЕЙ

*85 лет в системе непрерывного
профессионального образования
врачей-педиатров. К юбилею кафедры
педиатрии РМАНПО* 1396

Главный редактор

Каприн А.Д., академик РАН, д.м.н., профессор

Редакционная коллегия

Бабанов С.А., д.м.н., профессор, зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России
Бельская Г.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии ФПДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Древалъ А.В., д.м.н., профессор, зав. каф. эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

Дутов В.В., д.м.н., профессор, зав. каф. урологии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

Заплатников А.Л., д.м.н., профессор, кафедра педиатрии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Москва

Карпов Ю.А., д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, Москва

Кириенко А.И., академик РАН, д.м.н., профессор каф. факультетской хирургии №1 ЛФ ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Куташов В.А., д.м.н., профессор, зав. каф. психиатрии и неврологии ИДПО ФГБОУ ВО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Лешенко И.В., д.м.н., профессор, кафедра фтизиатрии и пульмонологии ФПК и ПП ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург
Логутова Л.С., д.м.н., профессор, заместитель директора ГБУЗ МО «МОНИИАГ» по научной работе, Москва

Маркова Т.П., д.м.н., профессор, кафедра клинической иммунологии и аллергологии ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА РФ, Москва

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «ЦГМА», Москва

Олисова О.Ю., д.м.н., профессор, зав. каф. кожных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Свиштушкин В.М., д.м.н., профессор, зав. каф. болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Чичасова Н.В., д.м.н., профессор, кафедра ревматологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Яковлев С.В., д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии № 2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Редакционный совет

Аведисова А.С., д.м.н., профессор, руководитель отдела терапии психических и поведенческих расстройств ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» МЗ РФ, Москва

Анциферов М.Б., д.м.н., профессор каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО», главный врач ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ», Москва

Арутюнов Г.П., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Барбараш О.Л., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, директор ФГБНУ «НИИ КПССЗ»

Геппе Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. детских болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Игнатова Г.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. терапии ФПДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Козлов Р.С., д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Колобухина Л.В., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных

средств Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

Кривобородов Г.Г., д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии, урологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Парфенов А.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии кишечника ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, Москва

Пирадов М.А., академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, зам. директора ФГБУ Санкт-Петербургского НИИ уха, горла, носа и речи Минздрава России по научной и координационной работе

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Фриго Н.В., д.м.н., заместитель директора ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ» по научной работе, Москва

Шляпников С.А., д.м.н., профессор, руководитель Городского центра тяжелого сепсиса ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

Шостак Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

К вопросу о «поздней геморрагической болезни новорожденного»

Профессор А.Л. Заплатников^{1,2}, О.В. Бражникова^{1,2}, Н.В. Гавеля², к.м.н. В.В. Никитин²,
Б.А. Ашурова², А.С. Королева², Ю.В. Потанина², к.м.н. С.Б. Медоев², к.м.н. О.В. Гаевый^{1,2},
В.В. Шабля², к.м.н. Е.А. Мизецкая², А.Ю. Волохин²

¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой» ДЗ г. Москвы

РЕЗЮМЕ

Геморрагические нарушения у детей являются неотложным состоянием, требующим экстренного оказания адекватной медицинской помощи. В статье освещены вопросы полиэтиологичности возникновения и развития данного патологического состояния. Поздняя геморрагическая болезнь новорожденного – собирательное понятие, которое, в отличие от термина «геморрагическая болезнь плода и новорожденного», не может быть использовано для нозологической верификации. Это объясняется тем, что у детей первых недель и месяцев жизни дефицит витамина К, приводящий к геморрагическим нарушениям, может быть обусловлен целым рядом причин – алиментарным фактором (вскармливание исключительно материнским молоком), пороками развития гепатобилиарной системы, наследственными, врожденными и приобретенными заболеваниями с холестазом и мальабсорбцией, нерациональным применением антибиотиков, длительным парентеральным питанием с недостаточной дозацией витамина К и др. В связи с этим в каждом случае развития К-витамин-дефицитной коагулопатии необходима ранняя верификация этиологических факторов. Своевременное устранение причины дефицита витамина К и этиопатогенетический подход при выборе методов лечения существенно повышают эффективность терапии и улучшают прогноз в целом.

Ключевые слова: витамин К, грудное вскармливание, дети, дефицит витамина К, материнское молоко, новорожденные, поздняя геморрагическая болезнь новорожденного.

Для цитирования: Заплатников А.Л., Бражникова О.В., Гавеля Н.В. и др. К вопросу о «поздней геморрагической болезни новорожденного» // РМЖ. 2017. № 19. С. 1331–1334.

ABSTRACT

To the question of «late hemorrhagic disease of the newborn»

Zaplatnikov A.L.^{1,2}, Brazhnikova O.V.^{1,2}, Gavelya N.V.², Nikitin V.V.², Ashurova B.A.², Koroleva A.S.², Potanina Yu.V.², Medoev S.B.², Gaevyi O.V.^{1,2}, Shablya V.B.², Mizetskaya E.A.², Volokhin A.Yu²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

²Children's City Clinical Hospital named after Z.A. Bashlyaeva, Moscow

Hemorrhagic disorders in children are acute conditions requiring urgent provision of adequate medical care. The article highlights the issues of polyetiologic origin and development of this pathological condition. Late hemorrhagic disease of the newborn is a collective concept that, unlike the term "hemorrhagic disease of the fetus and newborn", can not be used for nosological verification. This is due to the fact that in children of the first weeks and months of life, the vitamin K deficiency resulting in hemorrhagic disorders can be caused by a number of reasons - an alimentary factor (feeding exclusively by mother's milk), developmental defects of the hepatobiliary system, hereditary, congenital and acquired diseases with cholestasis and malabsorption, irrational use of antibiotics, prolonged parenteral nutrition with insufficient vitamin K supplementation, etc. In this regard, in each case of development of K-vitamin-deficient coagulopathy, early verification of the etiological factors is necessary. Timely elimination of the cause of vitamin K deficiency and etiopathogenetic approach when choosing methods of treatment significantly increase the effectiveness of therapy and improve the prognosis in general.

Key words: vitamin K, breastfeeding, children, vitamin K deficiency, mother's milk, newborns, late hemorrhagic disease of the newborn.

For citation: Zaplatnikov A.L., Brazhnikova O.V., Gavelya N.V. et al. To the question of «late hemorrhagic disease of the newborn» // RMJ. 2017. № 19. P. 1331–1334.

Геморрагические нарушения у детей являются неотложным состоянием, требующим экстренного оказания адекватной медицинской помощи. При этом особую тревогу вызывает развитие геморрагического синдрома у новорожденных и детей первых месяцев жизни. Это обусловлено тем, что в указанной возрастной группе патологические изменения гемостаза сопровождаются быстро возникающей и прогрессивно нарастающей клинической манифестацией, имеют значимо больший риск развития тяжелых осложнений и в ряде случаев могут приводить к неблагоприятному исходу [1–8].

Основными причинами геморрагических нарушений у новорожденных и детей первых месяцев жизни являются дефицит витамина К, тяжелые врожденные и постнаталь-

ные инфекции, тромбоцитопении (в т. ч. иммунные), ДВС-синдром, наследственные коагулопатии, тяжелые поражения печени и др. [2–7]. Риск развития геморрагического синдрома существенно повышается у недоношенных, у новорожденных с перинатальной гипоксией, выраженной морфофункциональной незрелостью, а также при родовой травме [4–7]. При этом особо следует подчеркнуть, что именно у новорожденных и детей первых месяцев жизни своевременная нозологическая верификация геморрагического синдрома может вызывать определенные затруднения. Это обусловлено как низкой специфичностью клинических проявлений геморрагического синдрома у детей указанной возрастной группы, так и ограниченной возможностью применения в рутинной педиатрической прак-

тике современных лабораторных тестов оценки гемостаза [1, 4–6].

Тем не менее благодаря многолетним научным исследованиям, проведенным в 1940–1980 гг., удалось детально расшифровать этиологическую структуру геморрагического синдрома у новорожденных и детей первых месяцев жизни. Так, анализ полученных результатов позволил сделать вывод, что самой частой причиной нарушений гемостаза в неонатальном периоде является дефицит витамина К. При этом было установлено, что предпосылками для развития недостаточности витамина К у плода и новорожденного являются такие факторы со стороны матери, как прием во время беременности непрямым антикоагулянтов, противосудорожных препаратов, антибиотиков широкого спектра действия, а также тяжелые заболевания печени и кишечника. Все перечисленные состояния характеризуются снижением содержания витамина К в материнском организме, что и определяет значительное уменьшение его трансплацентарной передачи. Кроме того, установлено, что недостаточная обеспеченность плода витамином К развивается также при гестозе, преэклампсии, хронической гипоксии, асфиксии в родах, задержке внутриутробного развития, недоношенности и др. Особо следует отметить тот факт, что у новорожденных детей даже при отсутствии указанных факторов риска имеется высокая вероятность развития дефицита витамина К. Оказалось, что витамин К плохо проникает через плаценту – к плоду поступает не более 10% количества материнского витамина К. Кроме того, отмечено, что даже при этом возможности депонирования витамина К в организме плода ограничены. Таким образом, все это способствует развитию К-витамин-дефицитного состояния в пренатальный период и манифестации геморрагических проявлений в первую неделю жизни ребенка [1, 4–11]. В связи с этим за геморрагическими нарушениями перинатального периода, обусловленными К-витамин-дефицитной коагулопатией, прочно закрепилось название «геморрагическая болезнь плода и новорожденного» и нашло отражение под кодом P53 в Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем [12]. Уточнение ведущей роли дефицита витамина К в развитии геморрагического синдрома в раннем неонатальном периоде определило возможность разработки высокоэффективных профилактических мероприятий в виде однократного введения витамина К всем детям сразу после их рождения. Следует особо отметить, что благодаря этому частота геморрагической болезни новорожденных снизилась с 0,25–1,5% до 0,01% и менее [1, 4–7, 9–11].

Впечатляющий профилактический эффект от введения витамина К – значительное снижение частоты геморрагических нарушений у детей в раннем неонатальном периоде – вселял определенный оптимизм и надежду на решение проблемы К-витамин-дефицитных коагулопатий у детей грудного возраста в целом. Однако оказалось, что однократное применение витамина К сразу после рождения не предупреждало геморрагических нарушений в последующие недели и месяцы жизни. При этом постепенное накопление данных и их анализ позволил сделать вывод о том, что профилактическое введение витамина К действительно позволяет существенно уменьшить риск развития классической геморрагической болезни новорожденного, но не влияет на частоту поздней ее формы.

Следует отметить, что в целом выделение ранней, классической и поздней форм геморрагической болезни

новорожденного было обусловлено в первую очередь попыткой классифицировать разные варианты заболевания в зависимости от времени клинической манифестации. Так, к ранней форме относят те случаи К-витамин-дефицитной коагулопатии, при которых геморрагический синдром у ребенка возникает в течение первых 24 часов с момента его рождения. Если же манифестация геморрагических нарушений происходит на 2–7-е сутки жизни, то говорят о классической форме. При развитии К-витамин-дефицитной коагулопатии в последующие недели и месяцы жизни (с 8-го дня до 3–6 мес.) констатируют позднюю геморрагическую болезнь новорожденного [4–7, 9–11]. В связи с тем что в основе всех перечисленных форм лежит К-витамин-дефицитная коагулопатия, была принята попытка объединить их нозологически. Однако при этом не было учтено, что развитие дефицита витамина К в каждом из представленных временных интервалов отличается по этиологии и требует различных лечебно-профилактических мероприятий. Неооценка этого определяет рутинное использование термина «поздняя геморрагическая болезнь новорожденного» во всех случаях развития К-витамин-дефицитной коагулопатии у детей первых месяцев жизни и создает условия для поздней верификации истинных причин геморрагического синдрома. Это приводит к появлению целого ряда проблем, одну из которых авторы посчитали необходимым обсудить в настоящей публикации.

Речь пойдет о неправомерности выделения «поздней геморрагической болезни новорожденного» в качестве одной из форм данного заболевания. При этом представляется особо важным обсудить вопрос о недопустимости использования термина «поздняя геморрагическая болезнь новорожденного» в качестве нозологической единицы. В связи с этим стоит согласиться с проф. Д.О. Ивановым, предложившим начать дискуссию о необходимости пересмотра общепринятой классификации геморрагической болезни плода и новорожденного [11]. В первую очередь при этом целесообразно обсудить вопрос о нозологическом уточнении определения «геморрагическая болезнь плода и новорожденного» (ГБПН) и более корректном его использовании.

Так, нам представляется возможным высказать предложение о том, что под «геморрагической болезнью плода и новорожденного» (код P53 по МКБ-10) должны рассматриваться только те состояния, которые традиционно относятся к ранней и классической формам заболевания. Это, с одной стороны, позволит сфокусировать основное внимание на проблеме дефицита витамина К в перинатальный период, а следовательно, активизирует работу врачей акушеров-гинекологов с беременными женщинами из группы высокого риска по ГБПН и работу неонатологов с новорожденными от этих матерей. С другой стороны, исключение из обращения такого понятия, как «поздняя геморрагическая болезнь новорожденного», позволит избежать терминологической путаницы. При этом особо следует подчеркнуть, что имеющееся в обсуждаемом термине четкое указание на период новорожденности способствует ложному представлению о том, что К-витамин-дефицитная коагулопатия имеет возрастные интервалы и ограничена неонатальным периодом. В качестве примера уместно привести результаты проведенного нами анонимного анкетирования по вопросам поздней геморрагической болезни новорожденного (участвовало 348 врачей-педиатров).

Так, анализ полученных ответов показал, что 2/3 опрошенных считают, что указанное патологическое состояние развивается только в неонатальном периоде, не встречается в последующие месяцы жизни ребенка и связано исключительно с перинатальными особенностями обмена витамина К. Интересно, что во время финального обсуждения результатов анкетирования, проведенного непосредственно с участниками опроса, подавляющее большинство педиатров высказали пожелание заменить термин «поздняя геморрагическая болезнь новорожденного» на более корректный. При этом врачи-педиатры аргументировали это в первую очередь тем, что период новорожденности имеет четкие временные рамки и заканчивается по достижении ребенком месячного возраста. В связи с этим развитие геморрагического синдрома в постнеонатальный период участники анкетирования, в подавляющем большинстве случаев, и не связывали с дефицитом витамина К. Примечательно, что после проведения семинара и клинических разборов, посвященных К-витамин-дефицитной коагулопатии у детей первых месяцев жизни, результаты повторного анкетирования показали значительную положительную динамику. Практически все повторно опрошенные врачи-педиатры правильно ответили на вопросы, указав, что дефицит витамина К у детей может развиваться не только в период новорожденности, но и позднее. Кроме того, практически во всех случаях были получены корректные ответы на вопрос о причинах дефицита витамина К в первые недели и месяцы жизни ребенка. При этом среди основных постнеонатальных причин К-витамин-дефицитной коагулопатии врачи-педиатры абсолютно правильно отметили такие состояния, как вскармливание исключительно материнским молоком, пороки развития гепатобилиарной системы с билиарной атрезией, наследственные и приобретенные заболевания, сопровождающиеся холестазом и/или мальабсорбцией, нерациональное применение антибиотиков и пролонгированное парентеральное питание с недостаточной дотацией витамина К (рис. 1).

После обсуждения проблемы полиэтиологичности дефицита витамина К у детей первых недель и месяцев жизни врачам-педиатрам было предложено ответить на во-

просы, посвященные патогенетическим особенностям данного синдрома. Ставилась задача сгруппировать эти патологические состояния по принципу общности механизмов развития. Анализ результатов анкетирования показал, что практикующие педиатры хорошо информированы о патогенезе развития К-витамин-зависимой коагулопатии при билиарной атрезии, холестазах, муковисцидозе, врожденных энтеропатиях и тяжелых приобретенных энтеритах. Практически все анкетированные ответили, что при указанных патологических состояниях нарушается всасывание жирорастворимых веществ, в т. ч. и витамина К. В то же время был отмечен малый процент корректных ответов, касающихся механизмов развития дефицита витамина К у детей, находящихся исключительно на грудном вскармливании. Учитывая это, считаем целесообразным уделить особое внимание данной проблеме в настоящей публикации.

Установлено, что у всех детей первых недель и месяцев жизни, вскармливаемых исключительно материнским молоком, имеются предпосылки для развития недостаточности витамина К. Среди них – низкая концентрация витамина К в женском молоке и недостаточное эндогенное образование витамина К микрофлорой кишечника у детей этого возраста. Так, показано, что среднее содержание витамина К в женском молоке – 2,5 мкг/л, в то время как суточная его потребность у доношенных детей первых недель и месяцев жизни – 2 мкг/кг/сут, а у недоношенных еще выше – 8–10 мкг/кг/сут [10]. В связи с этим у детей, находящихся на грудном вскармливании, даже при проведенной профилактике ГБПН (однократное введение витамина К в первые сутки жизни), к 3–12-й неделе возникают предпосылки для формирования дефицита витамина К с развитием геморрагических нарушений. При этом особо следует отметить, что в этих случаях часто возникают внутрисерепные кровоизлияния с высоким риском неблагоприятного исхода [10, 13–19]. К сожалению, в отечественной педиатрической практике вопросы профилактики К-витамин-дефицитной коагулопатии в постнеонатальном периоде у детей, вскармливаемых исключительно материнским молоком, до настоящего времени не разработаны. Учитывая актуальность указанной проблемы, считаем целесообразным заострить особое внимание на необходимости срочного ее решения.

Принимая во внимание полиэтиологичность так называемой «поздней геморрагической болезни новорожденного», корректнее было бы использовать синдромальную терминологию до тех пор, пока причины дефицита витамина К не будут уточнены. При этом предлагаются следующие варианты: «синдром К-витамин-дефицитной коагулопатии у детей первых недель и месяцев жизни» или «витамин-К-зависимый геморрагический синдром у детей первых недель и месяцев жизни» [10, 11, 13, 14, 20]. Синдромальный подход определяет необходимость одновременно с неотложной помощью (введение витамина К, или свежезамороженной плазмы, или препаратов протромбинового комплекса) проводить и нацеленный диагностический поиск.

В целом, если суммировать все вышесказанное, следует признать, что отказ от использования термина «поздняя геморрагическая болезнь новорожденного» и переход на нозологическую верификацию решают несколько основных задач. Одна из них заключается в пересмотре врачами-педиатрами привычных, стереотипных, но глубоко ошибоч-

Основные факторы, предрасполагающие к развитию витамин-К-дефицитной коагулопатии («витамин-К-дефицитного геморрагического синдрома») у детей первых недель и месяцев жизни

- ▶ Исключительно грудное вскармливание
- ▶ Длительное применение антибиотиков
- ▶ Пролонгированное парентеральное питание с недостаточной дотацией витамина К
- ▶ Пороки развития с билиарной атрезией
- ▶ Холестаз и/или мальабсорбция, развивающиеся при:
 - наследственных и врожденных заболеваниях (муковисцидоз, дефицит альфа-1-антитрипсина, энтеропатии, наследственные нарушения обмена в-в и др.);
 - приобретенных заболеваний (гепатиты, энтериты и др.)

Рис. 1. Основные постнеонатальные причины К-витамин-дефицитной коагулопатии

Особенности функционирования пищеварительной системы у детей раннего возраста: коррекция наиболее частых расстройств

К.м.н. Л.С. Старостина, к.м.н. Е.А. Яблокова

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Почти каждая статья, посвященная состоянию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у детей раннего возраста, начинается с фразы о высокой частоте встречаемости нарушений функции пищеварительной системы на первом году жизни.

При функциональных нарушениях (ФН) ЖКТ изменяются переваривание и всасывание пищи, моторная функция, состав кишечной микробиоты и активность иммунной системы. Причины ФН часто лежат вне пораженного органа и обусловлены нарушением нервной и гуморальной регуляции деятельности пищеварительного тракта.

В данной статье приводится алгоритм диагностики и лечения ФН ЖКТ в соответствии с Римскими критериями III. Рассматриваются такие ФН, как срыгивание у младенцев, синдром руминации, синдром циклической рвоты, колики новорожденных, функциональная диарея, дисхезия, функциональный запор. Внимание уделяется препаратам симетикона (Саб® Симплекс), применяемым не только при лечении колик новорожденных, но также при подготовке к диагностическим исследованиям и при острых отравлениях моющими средствами как у детей, так и у взрослых.

Ключевые слова: функциональные нарушения, срыгивание у младенцев, синдром руминации у младенцев, синдром циклической рвоты, колики новорожденных, функциональная диарея, дисхезия у младенцев, функциональный запор, препараты симетикона, Саб® Симплекс.

Для цитирования: Старостина Л.С., Яблокова Е.А. Особенности функционирования пищеварительной системы у детей раннего возраста: коррекция наиболее частых расстройств // РМЖ. 2017. № 19. С. 1335–1340.

ABSTRACT

Features of the young children digestive system functioning: correction of the most frequent disorders

Starostina L.S., Yablokova E.A.

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

Almost every article devoted to the state of the digestive tract (DT) in young children begins with the phrase about the high incidence of digestive system disorders in the first year of life.

Functional disorders (FD) of the digestive tract change the digestion and absorption of food, motor function, the composition of the intestinal microbiota, and the activity of the immune system. The causes of FDs often lie outside the affected organ and are caused by a violation of the nervous and humoral regulation of the digestive tract.

This article describes the algorithm for diagnosis and treatment of DT functional disorders in accordance with Roman criteria III. We consider such FDs as possetting, rumination syndrome, cyclic vomiting syndrome, baby colics, functional diarrhea, baby dyschezia, functional constipation. Attention is given to simethicone preparations (Sab® Simplex), which is used not only for treating baby colics, but also before diagnostic studies and for treating acute poisoning with detergents in both children and adults.

Key words: functional disorders, possetting, rumination syndrome in infants, cyclical vomiting syndrome, baby colics, functional diarrhea, baby dyschezia, functional constipation, simethicone preparations, Sab® Simplex.

For citation: Starostina L.S., Yablokova E.A. Features of the young children digestive system functioning: correction of the most frequent disorders // RMJ. 2017. № 19. P. 1335–1340.

Введение

Почти каждая статья, посвященная состоянию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у детей раннего возраста, начинается с фразы о высокой частоте встречаемости нарушений функции пищеварительной системы на первом году жизни и статистических данных – от 55–57 [1] до 90 % [2].

При функциональных нарушениях (ФН) ЖКТ у младенцев, в отличие от органических заболеваний, появление клинических симптомов не сопровождается какими-либо

органическими изменениями со стороны ЖКТ (структурных аномалий, воспалительных изменений, инфекций или опухолей) и метаболических отклонений в организме ребенка [3]. При ФН ЖКТ могут наблюдаться изменения моторной функции, процесса переваривания и всасывания пищевых веществ, а также состава кишечной микробиоты и активности иммунной системы. Причины функциональных расстройств часто лежат вне пораженного органа и обусловлены нарушением нервной и гуморальной регуляции деятельности пищеварительного тракта [3, 4].

Проявлению ФН способствуют как анатомо-физиологические особенности развития ЖКТ ребенка в раннем возрасте, так и нарушения режима и техники вскармливания младенцев. Во многом физическое, социальное, моральное состояние матери определяет частоту ФН ЖКТ ее ребенка. Отмечено, что ФН ЖКТ значительно чаще встречаются у первенцев, долгожданых детей и детей пожилых родителей [2]. Однако, несмотря на отсутствие органических изменений, ФН пищеварения у ребенка первых месяцев жизни без своевременной помощи – медикаментозного лечения, коррекции качества и режима питания могут привести к развитию хронических заболеваний органов ЖКТ [6].

Диагностика и лечение

Чаще всего родители обращаются с жалобами к педиатру именно на плановом осмотре. Однако в некоторых случаях, не обращаясь за помощью, родители начинают лечить ребенка самостоятельно. В основном и те и другие считают, что ФН кишечника – это удел всех младенцев. Тем не менее помочь ребенку можно, разобравшись с причинами нарушений. И делать это приходится чаще всего педиатру.

Согласно Римским критериям III (American Gastroenterological Association Institute, 2006) [7], функциональные гастроинтестинальные нарушения у новорожденных и детей младшего (до 3-х лет) возраста представлены хроническими или рецидивирующими симптомами без структурных или биохимических нарушений (табл. 1).

В первую очередь на первичном приеме при сборе анамнеза болезни и осмотре ребенка педиатр должен обратить внимание родителей на возможные «симптомы тревоги» для исключения органической патологии ЖКТ. И если такие симптомы присутствуют у ребенка, то требуется дополнительное углубленное, а нередко инвазивное обследование. На приеме необходимо тщательно расспросить родителей, какие именно симптомы наблюдаются – срыгивания, рвота, аэрофагия и т. д., чтобы исключить неточности и ошибки. Кроме того, необходимо помнить, что изолированное нарушение функции ЖКТ редко встречается у ребенка, особенно в первые полгода, обычно нарушения бывают сочетанными.

Наиболее часто у детей грудного возраста (особенно первые 6 мес. жизни) встречаются: срыгивания – 23,1%; младенческие кишечные колики – 50–70%; функциональный запор – 17,6% случаев. Чаще всего симптомы наблюдаются в различных комбинациях, реже – изолированно.

Таблица 1. Функциональные гастроинтестинальные нарушения. Римские критерии III (7)

Г. Функциональные нарушения у новорожденных и детей младшего возраста	
G1. Срыгивание у младенцев	
G2. Синдром руминации у младенцев	
G3. Синдром циклической рвоты	
G4. Колики новорожденных	
G5. Функциональная диарея	
G6. Дисхезия у младенцев (болезненность и затруднения дефекации)	
G7. Функциональный запор	

G1. Срыгивание у младенцев

Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни содержит определения ФН ЖКТ.

Срыгивания (регургитация) – самопроизвольный заброс желудочного или желудочно-кишечного содержимого в ротовую полость (табл. 2). У детей первого года жизни без органических изменений со стороны ЖКТ срыгивания могут быть вызваны различными причинами: быстрое сосание, аэрофагия, перекорм, нарушение режима кормления, неадекватный подбор смесей, синдром вегето-висцеральных нарушений при церебральной ишемии (пилороспазм, халазия кардии), дискинезия ЖКТ, ранний перевод на густую пищу, наследственные заболевания, связанные с нарушением обмена веществ [4].

Частота встречаемости синдрома срыгивания у детей первого года жизни, по данным разных исследователей, варьирует от 18 до 50% [7]. Преимущественно срыгивания отмечаются в первые 4–5 мес. жизни, значительно реже наблюдаются в возрасте 6–7 мес., с введением более густой пищи – прикорма. К концу первого года синдром срыгиваний практически не встречается, т. к. ребенок находится большую часть времени в вертикальном положении – сидя, стоя [3].

При осмотре ребенка и сборе анамнеза можно выявить наиболее частые причины функциональных срыгиваний: быстрое сосание, аэрофагия, перекорм, нарушение режима кормления, неадекватный подбор смесей, синдром вегето-висцеральных нарушений при нарушении центральной нервной системы, дискинезия ЖКТ, ранний перевод на густую пищу [4].

Согласно рекомендациям группы экспертов ESPGHAN, интенсивность срыгиваний принято оценивать по пятибалльной шкале, которая отражает совокупную характеристику частоты и объема срыгиваний, что помогает оценить клиническую картину и необходимый объем помощи (табл. 3).

Почему же необходимо корректировать функциональные нарушения? Это связано с такими возможными

Таблица 2. Младенческие срыгивания. Римские критерии III (7)

Срыгивания у новорожденных. Диагностические критерии: наблюдаются все проявления у здорового ребенка 3 нед. – 12 мес.
1. Регургитация 2 и более раз в день в течение 3-х и более недель
2. Нет рвоты, признаков гематомезиса, анемии, аспирации, апноэ, задержки развития, трудностей в приеме пищи и глотании*

* «симптомы тревоги»

Таблица 3. Шкала оценки интенсивности срыгиваний (Y. Vandenplas et al., 1993) (5)

0 баллов	Отсутствие срыгиваний
1 балл	Менее 5 срыгиваний в сутки объемом не более 3 мл
2 балла	Более 5 срыгиваний в сутки объемом более 3 мл
3 балла	Более 5 срыгиваний в сутки объемом до 1/2 количества смеси, введенного за одно кормление, не чаще чем в половине кормлений
4 балла	Срыгивания небольшого объема в течение 30 мин и более после каждого кормления
5 баллов	Срыгивания от 1/2 до полного объема смеси, введенного во время кормления, менее чем в половине кормлений

осложнениями, как отставание в физическом развитии, железодефицитная анемия, колики, диарея. При оценке от 3 до 5 баллов необходимо исключить наличие органических изменений – патологии ЖКТ, ЛОР-органов, респираторной и нервной системы, что потребует дополнительных консультаций и исследований, а соответственно и медикаментозной терапии.

Лечение синдрома функциональных срыгиваний включает ряд этапов. На первом месте работа с родителями, объяснение необходимости соблюдать кормящей матерью диету, исключить продукты, приводящие к газообразованию, не допускать перекорма. Кроме того, необходимо после каждого кормления проводить постуральную терапию, удерживая ребенка в вертикальном положении после каждого дневного и ночного кормления в течение 20–30 мин. Для исключения аэрофагии необходимо обучить мать правильно прикладывать ребенка к груди.

Необходимо помнить, что синдром срыгиваний, как и любое ФН ЖКТ, не является показанием к отказу от естественного грудного вскармливания в пользу искусственного. Но возможно назначение смесей с загустителями, которые добавляются в сцеженное грудное молоко.

Лекарственная терапия включает препараты: улучшающие состояние нервной системы, энерготропные, улучшающие состояние ЖКТ – прокинетики, антациды, пробиотики, ферменты, а также препараты, уменьшающие проявления последствий синдрома срыгиваний – витамины, средства от метеоризма и т. д. Очень важно использование немедикаментозных методов лечения – лечебного и гидромассажа, закаливания, соблюдения режима дня и питания матерью [3–9].

Таблица 4. Распространенность основных симптомов синдрома циклической рвоты (10)

Эпидемиологические особенности синдрома циклической рвоты	Характеристика
Соотношение мальчиков и девочек	55:45
Средний возраст	5,3 года (от новорожденности до 7 лет), но может встречаться в любом возрасте
Симптомы	
Рвота	До 6 раз в час в 76% с примесью желчи, в 32% – крови
Гастроинтестинальные симптомы	Боль в животе 80%, рвота 78%, анорексия 74%, тошнота 72%, диарея 36%
Неврологические симптомы	Головная боль 40%, фотофобия 32%, головокружение 22%, 40% склонны к укачиванию
Течение заболевания	Продолжительность 23–43 часа, 47% пациентов отмечают приступы каждые 2–4 нед., эпизоды встречаются ночью или рано утром у 34–60% пациентов, у 98% течение приступов стереотипно по времени
Провоцирующие факторы	Инфекции 41%, психологический стресс 34%, диетические погрешности 26%, менструация 13%, другие провоцирующие факторы 68%
Прогноз	Продолжительность заболевания 3,4 года, 28% пациентов в дальнейшем страдают мигренью
Семейные случаи мигрени	У 82% пациентов

G2. Синдром руминации

Руминация – повторяющиеся периодические приступы сокращения мышц брюшного пресса, диафрагмы и языка, приводящие к забросу желудочного содержимого в ротовую полость. Ребенок вновь пережевывает и проглатывает содержимое или выплевывает. Для руминации характерно начало в возрасте ребенка 3–8 мес. и отсутствие эффекта от изменения характера питания и типа вскармливания (перевод на кормление через соску сцеженным молоком, искусственное вскармливание). Это состояние может являться симптомом депривации или признаком тяжелого органического поражения центральной нервной системы.

Руминацию необходимо дифференцировать с синдромом срыгиваний и синдромом циклической рвоты. Это редкое расстройство встречается в основном у мальчиков, обычно возникая в возрасте 3–14 мес. жизни. Оно может приводить к смертельному исходу; по некоторым данным, до 25% детей с руминацией погибают. Дифференциальный диагноз должен включать врожденные пороки ЖКТ и особенно пилороспазм [9].

Синдром руминаций не сопровождается дискомфортом, и ему не предшествует ощущение тошноты. Руминация не возникает во время сна, а также в момент общения младенца с окружающими. Для выявления данного синдрома необходимо скрытое наблюдение за ребенком, поскольку, если ребенок замечает, что за ним наблюдают, синдром руминации не проявляется. У ребенка с руминацией может развиться алиментарная недостаточность в результате нарушения поступления питательных веществ, часто наступает сенсорная и эмоциональная недостаточность. Такие расстройства чаще возникает у детей с госпитализмом, не контактирующих с матерью.

Лечение данного состояния необходимо начать с выяснения особенностей общения окружающих и ребенка, коррекции окружающей среды, создания спокойной обстановки любви и внимания, проведения поведенческой терапии. Также необходимо уменьшить объем пищи в ложке, чтобы исключить провоцирование рвотного рефлекса, способствовать более медленному поглощению пищи, уменьшить общий объем вводимого питания, исключить перекармливание и насильственное кормление. Объем потребляемой жидкости во время кормления также следует уменьшить.

G3. Синдром циклической рвоты (Cyclic Vomiting Syndrome – CVS)

Это заболевание преимущественно детского возраста, проявляющееся стереотипными повторными эпизодами рвоты, сменяющимися периодами полного благополучия. Международной ассоциацией CVS (2003) предложены критерии диагностики этого состояния (табл. 4), основывающиеся на положениях, принятых на Международном научном симпозиуме по CVS (Лондон, 1994). Часто при обследовании выявить очевидную причину рвоты не удается.

В первую очередь необходимо исключить провоцирующие факторы и по возможности начинать лекарственную терапию еще в период продрома, когда препараты могут еще удерживаться в организме, а также для предупреждения развития электролитных расстройств. Противорвотную терапию необходимо сочетать с анти-

секреторными препаратами для защиты слизистой оболочки пищевода и зубной эмали и препаратами для купирования приступа мигрени. По показаниям назначается введение электролитов, антагонистов H₂-рецепторов гистамина.

После приступа ребенок быстро восстанавливается, и в промежутке между приступами самочувствие ребенка никак не отличается от его обычного состояния.

G4. Колики новорожденных

Это эпизоды болезненного плача и беспокойства ребенка, которые обычно возникают в вечернее время без каких-либо видимых причин (табл. 5). Приступы плача начинаются внезапно и также внезапно заканчиваются. Продолжаются не менее 3-х часов в день и не реже 3-х раз в неделю. Начало колик обычно приходится на 2–3-ю неделю жизни, максимальные проявления – на 20-й месяц, постепенное исчезновение наблюдается после 3–4-х месяцев [11].

Возникновению колик способствуют: анатомо-физиологические особенности развития ЖКТ ребенка в раннем возрасте – быстрый и неравномерный рост различных отделов ЖКТ; физиологическая гипотония естественных сфинктеров; становление периферической и центральной вегетативной иннервации ЖКТ; низкая ферментативная активность и недоразвитие протоков экзокринных желез; формирование кишечной микрофлоры. Замечено, что чем меньше масса тела и гестационный возраст ребенка при рождении, тем выше риск развития кишечных колик [2].

Для кишечных колик характерен резкий болезненный плач, сопровождающийся покраснением лица, ребенок старается принять вынужденное положение, прижимая ножки к животу – «сучит ножками». Также при этом состоянии возникают трудности с отхождением газов и стула. Однако после дефекации наступает заметное облегчение и успокоение ребенка. Наиболее типичное время для кишечных колик – вечерние часы [2, 7], мамы даже могут отметить постоянное время появления колик. Кишечные колики практически с одинаковой частотой встречаются как на естественном, так и на искусственном вскармливании [2, 8, 9, 11].

Важно исключить другие заболевания, сопровождающиеся коликами: лактазную недостаточность, гастроинтестинальную форму пищевой аллергии [11, 12].

Частота кишечных колик, по данным разных авторов, составляет от 20 до 70% [8, 11, 12]. Несмотря на длительный период изучения, нет единого мнения об этиологии кишечных колик.

Поскольку единого мнения о причинах развития колик не существует, то и подходы к терапии различаются. Для

ребенка на грудном вскармливании рекомендации совпадают с рекомендациями при срыгиваниях. При искусственном вскармливании подбирается соответствующая лечебная смесь.

Применяются разнообразные физические методы лечения кишечных колик: сухое тепло (теплая пеленка, длительное нахождение на руках матери, метод «кенгуру»); положение на животе «кожа к коже»; массаж живота по часовой стрелке; сгибание-разгибание ног. При выраженных коликах возможно применение газоотводных трубочек и очистительных микроклизм [2, 3, 8].

Но во всех вариациях развития кишечных колик в качестве медикаментозной терапии используются препараты, содержащие симетикон [12]. Препараты симетикона могут применяться при остром приступе кишечных колик, т. к. обладают ветрогонным действием. Симетикон изменяет поверхностное натяжение уже образовавшихся пузырьков газа, скопившихся в содержимом желудка и слизи кишечника, а также препятствует образованию новых. Вследствие этого газовые пузырьки разрушаются, высвобождаемые газы поглощаются стенками кишечника или выводятся из организма благодаря перистальтике [13]. Одним из представителей препаратов симетикона на российском рынке является Саб® Симплекс (Пфайзер Инк, США), выпускаемый в виде суспензии. Для лечения колик новорожденных достаточно добавить 15 капель (0,6 мл) суспензии в бутылочку для кормления. Саб® Симплекс хорошо смешивается с другими жидкостями, в т. ч. с молоком. Что примечательно, Саб® Симплекс можно применять людям всех возрастов, мучающихся метеоризмом. В каждом случае дозировать Саб® Симплекс следует в соответствии с инструкцией.

В лечении кишечных колик широко применяются фитопрепараты ветрогонного и мягкого спазмолитического действия, содержащие различные травы – экстракты ромашки, фенхеля, аниса, вербены, укропа, мяты перечной.

При выраженных коликах врач может назначить спазмолитические препараты, пробиотики, сорбенты, панкреатические ферменты [8, 9, 12].

Подбор препаратов должен осуществляться индивидуально для каждого пациента.

G5. Функциональная диарея

Это безболезненный неоформленный размягченный стул 3 и более раз в сутки, длящийся более 4-х недель. Такое состояние никак не беспокоит ребенка. Функциональная диарея не связана с инфекционным заболеванием при адекватном вскармливании ребенка и может самостоятельно разрешиться к 5–7 годам.

Учитывая характеристики питания ребенка первых 4–6 мес. жизни, размягченный стул на естественном вскармливании – это вариант нормы. С началом введения прикорма стул меняется, становится более оформленным. Именно с этого возраста может наблюдаться функциональная диарея. При этом у ребенка нет никаких отклонений в состоянии здоровья и не нарушен аппетит.

Как и в других случаях ФН кишечника, необходим тщательный сбор анамнеза для исключения нарушения диеты матерью, перекармливания, лактазной недостаточности и пищевой аллергии. Если развитие ребенка (физическое и психомоторное) не страдают, то можно исключить синдром мальабсорбции. Для определения возможных продуктов-провокаторов следует предло-

Таблица 5. Младенческие колики. Римские критерии III (7)

Младенческие колики. Диагностические критерии: наблюдаются все симптомы, характерные для ребенка 0–4-х месяцев

1. Приступы беспокойства, возбуждения или плача, начинающиеся и прекращающиеся без видимой причины
2. Эпизоды длительностью 3 и более часов в день, минимум 3 дня в неделю в течение как минимум 1 нед.
3. Нет нарушений развития

жить родителям вести пищевой дневник матери и дневник дефекаций ребенка, что позволит выявить продукты, которые нужно исключить из рациона кормящей матери.

В случае если функциональная диарея сопровождается повышенным газообразованием, рекомендуется использование препаратов симетикона (Саб® Симплекс).

G6. Дисхезия у младенцев

Согласно Римским критериям III, дисхезия представляет собой затрудненный акт дефекации у детей с рождения до 4-х лет [7]. Чаще всего данное состояние проявляется криком и плачем ребенка до 30 мин по несколько раз в день, сопровождается выраженным покраснением лица (синдром пурпурного лица). Сразу после дефекации, обычно размягченным стулом, ребенок успокаивается, что характерно для данного ФН ЖКТ. Описанное состояние связано с отсутствием координации напряжения мышц брюшной стенки и тазового дна (в частности, анального сфинктера).

Такое состояние может спонтанно разрешиться к 6 мес., когда ребенок научится координировать напряжение мышц живота и ануса. При этом не рекомендуется стимулировать (раздражать) анальный сфинктер. В рекомендациях стоит акцентировать внимание родителей на нормализацию питания матери (диета, режим), проведение массажа и гидромассажа, а также обратить внимание родителей на то, что данное состояние не является запором, поэтому назначение слабительных не рекомендуется.

G7. Функциональный запор

Запор – нарушение функции кишечника, выражающееся увеличением интервалов между актами дефекации (по сравнению с индивидуальной физиологической нормой), затруднением акта дефекации, чувством неполного опорожнения кишечника, отхождением малого количества кала (табл. 6) [7, 14]. Интервал между актами дефекации увеличивается до 36 часов и более, при этом каловые массы отличаются более плотной консистенцией.

Частота стула у детей считается нормальной, если от рождения до 4-х месяцев происходит 1–7 актов дефекации в сутки (на грудном вскармливании дефекация может происходить после каждого кормления), от 4-х месяцев до 2-х лет – 1–3 опорожнения кишечника [4].

В механизме развития запоров у детей первого года жизни огромную роль играют нарушения моторики (дискинезии) толстой кишки. А наиболее частой причиной возник-

новения запоров у детей первого года жизни являются алиментарные нарушения [9], которые легко возникают у детей раннего возраста вследствие бурного роста и развития кишки, ее вегетативной иннервации, начала формирования и в дальнейшем закрепления анальных рефлексов [14, 15].

При сборе анамнеза и осмотре следует обратить внимание на возможные «симптомы тревоги» [15], подозрительные в плане врожденной органической патологии толстой кишки, аномалии развития спинного мозга и метаболические расстройства: возникновение запора с рождения, позднее (более 48 часов) отхождение мекония; выраженный метеоризм и рвота; капризность, нарушения раннего моторного развития. Для функционального запора характерны нарушение аппетита или быстрое насыщение вследствие переполнения кишечника, капризность, раздражительность, которые купируются после отхождения большого количества каловых масс.

При запорах у грудного ребенка прежде всего необходимо скорректировать диету матери, устранить возможные погрешности в режиме вскармливания: частота, регулярность, объем, (часто необоснованно раннее) начало прикорма, его качество. Кормящая мать должна соблюдать достаточный питьевой режим и диету с ограничением продуктов, усиливающих газообразование и снижающих моторику толстой кишки – «триггерные продукты» (чай, кофе, алкоголь, шоколад, сорбитол, цитрусовые, сладкие сиропы) [14, 15].

Функциональные запоры чаще встречаются у детей на искусственном вскармливании, поэтому необходимо применять только адаптированные молочные смеси, при необходимости назначать лечебные смеси с пре-, про- и симбиотиками, кисломолочные смеси, антирефлюксные и послабляющие смеси на основе камеди рожкового дерева [15]. Также необходимо наладить режим питья в промежутках между кормлениями (кипяченая вода и фиточай с фенхелем, ромашкой, укропом для грудных детей). Вводить прикорм ребенку с запорами следует не ранее 5 мес. жизни с овощных и фруктовых пюре и соков (чернослив, слива, абрикос, персик, яблоко) [14, 15].

Терапия запоров, как и других ФН, должна сочетаться с лечением сопутствующей неврологической патологии младенца. Также необходимо назначать немедикаментозные методы лечения. Массаж живота перед каждым кормлением, терапия положением (на животе, с согнутыми приведенными ногами, что способствует расслаблению анального сфинктера), легкий массаж перианальной области в большинстве случаев способствуют разрешению запора. Для экстренной терапии у грудных детей при выраженном нарушении самочувствия, крике, плаче рекомендуется применение лечебной водной микроклизмы. Но их применение должно быть ограничено (1 раз в 36–48 часов) [15]. При функциональных запорах, сопровождающихся метеоризмом, показаны препараты симетикона (Саб® Симплекс) для уменьшения газообразования и улучшения перистальтики.

В дальнейшем, при упорных запорах у детей первого года жизни, возможно назначение препаратов лактулозы в качестве смягчителей, сорбита, кукурузного сиропа. Не показано назначение минеральных масел и стимулирующих слабительных.

Таблица 6. Функциональный запор у детей. Римские критерии III (7)

Функциональный запор. Диагностические критерии: на протяжении по меньшей мере одного месяца у ребенка до 4-х лет должно наблюдаться не менее 2-х из следующих симптомов
1. 2 и менее дефекаций в неделю
2. Минимум 1 эпизод недержания кала в неделю при наличии навыка
3. Эпизоды задержки стула в анамнезе
4. Болезненная/затрудненная перистальтика кишечника в анамнезе
5. Наличие большого количества каловых масс в прямой кишке
6. Большой диаметр каловых масс, которые могут засорить туалет

Сопутствующие симптомы включают: возбуждение, снижение аппетита и/или быструю насыщаемость. Симптомы быстро проходят после отхождения стула большого объема

Для детей старше одного года при сохранении функционального запора возможна диетическая коррекция – увеличение количества фруктов, овощей, продуктов из цельного зерна. В качестве лекарственной терапии используют минеральные масла, магний, лактулозу, сорбитол, короткие курсы стимулирующих слабительных, длительный прием полиэтиленгликоля в низких дозах у детей с упорным запором. Также необходимо продолжать немедикаментозные методы – массаж, лечебную физкультуру.

Следует обращать внимание родителей на важность правильного формирования туалетных навыков, выработку рефлекса дефекации [14–16].

Таким образом, различные проявления ФН ЖКТ, которые могут вызывать значительную тревогу родителей, характерны почти для всех детей раннего возраста и нередко купируются самостоятельно. Однако без должного внимания и необходимой коррекции в раннем возрасте ФН ЖКТ могут в дальнейшем привести к серьезным хроническим заболеваниям [15].

ФН ЖКТ у детей более старшего возраста могут также сопровождаться коликами, метеоризмом, диареей и запорами. Рекомендации в этом случае остаются прежними: коррекция диеты и режима питания и дня, назначение спазмолитиков, про- и пребиотиков, ферментов и средств, уменьшающих газообразование. Все препараты должны быть назначены специалистами после осмотра, сбора анамнеза, проведенных дополнительных исследований для уточнения диагноза.

К информативным обследованиям относятся ультразвуковое исследование органов брюшной полости, фиброэзофагогастродуоденоскопия, рентгенологическое обследование ЖКТ и почек и мочевыводящей системы [15]. Наличие повышенного газообразования может закрывать обзор внутренних органов, поэтому за сутки до обследования применяются ветрогонные препараты, уменьшающие количество пузырьков газа в кишечнике. В этих целях оптимальны препараты симетикона (Саб® Симплекс).

Кроме ФН ЖКТ существуют иные угрозы. Как у взрослых, так и у детей могут возникать острые экзогенные отравления, в частности пенообразующими веществами – шампунями, средствами для мытья посуды и т. д., содержащими поверхностно-активные вещества и добавки с фруктовым, шоколадным или ванильным ароматом. При попадании их в рот маленькие дети часто их проглатывают, увлеченные «вкусным» запахом, что приводит к развитию острого экзогенного отравления. Обильное пенообразование при купании способствует заглатыванию средства и отравлению или аспирации дыхательных путей.

Докторам и родителям детей следует знать, что при отравлении пенообразующими веществами нельзя вызывать рвоту, т. к. это может привести к аспирации дыхательных путей. Необходимо уменьшить всасывание

отравляющего вещества и пенообразование. Для этого применяются энтеросорбенты и средства, уменьшающие поверхностное натяжение и разрушающие образовавшиеся пузырьки газа. В этом случае также поможет симетикон (Саб® Симплекс), обладающий необходимыми свойствами [13].

Литература

- Iacono G, Merolla R, D'Amico D. et al. Gastrointestinal symptoms in infancy: a population-based prospective study // *Dig Liver Dis.* 2005, Jun. Vol. 37(6). P. 432–438.
- Кешишян Е.С., Бердникова Е.К., Хавкин А.И. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста // *Практика педиатра.* 2012. №9. С. 12–16 [Keshishjan E.S., Berdnikova E.K., Havkin A.I. Funkcional'nye narusheniya zheludochno-kishechnogo trakta u detej rannego vozrasta // *Praktika pediatra.* 2012. №9. S. 12–16 (in Russian)].
- Скворцова В.А., Яцык Г.В., Звонкова Н.Г. и др. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей грудного возраста: роль диетотерапии // *Лечащий врач.* 2011. №6. С. 66 [Skvortsova V.A., Jacyk G.V., Zvonkova N.G. i dr. Funkcional'nye narusheniya zheludochno-kishechnogo trakta u detej grudnogo vozrasta: rol' dietoterapii // *Lechashij vrach.* 2011. №6. S. 66 (in Russian)].
- Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. Союз педиатров России. М.: 2010. С. 39–42 [Nacional'naja programma optimizacii vskarmlivanija detej pervogo goda zhizni v Rossijskoj Federacii. Sojuz pediatrov Rossii. M.: 2010. S. 39–42 (in Russian)].
- Vandenplas Y., Gutierrez-Castrellon P., Velasco-Benitez C. et al. Practical algorithms for managing common gastrointestinal symptoms in infants // *Nutrition.* 2013. Vol. 29. P. 184–194.
- Gold B.D. Is gastroesophageal reflux disease really a life-long disease: do babies who regurgitate grow up to be adults with GERD complications? // *Am J Gastroenterol.* 2006, Mar. Vol. 101(3). P. 641–644.
- Hyman P.E., Milla P.J., Benninga M.A. et al. Children Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/ Toddler // *Gastroenterology.* 2006. Vol. 130. P. 1519–1526.
- Конь И.Я., Сорвачева Т.Н. Диетотерапия функциональных нарушений органов ЖКТ у детей первого года жизни // *Лечащий врач.* 2004. №2. С. 55–59 [Kon' I.Ja., Sorvacheva T.N. Dietoterapija funkcional'nyh narushenij organov ZhKT u detej pervogo goda zhizni // *Lechashij vrach.* 2004. №2. S. 55–59 (in Russian)].
- Горячева О.А., Алиева Э.И., Цветкова Л.Н. Коррекция функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у детей первого года жизни // *Практика педиатра.* 2015. №4. С. 59–65 [Gorjacheva O.A., Alieva Je.I., Svetkova L.N. Korrekcija funkcional'nyh narushenij zheludochno-kishechnogo trakta u detej pervogo goda zhizni // *Praktika pediatra.* 2015. №4. S. 59–65 (in Russian)].
- Li J.H. CME: New hope for children with cyclic vomiting syndrome // *Contemporary Pediatrics.* 2002. Vol. 3. P. 121.
- Корниенко Е.А., Вагеманс Н.В., Нетребенко О.К. Младенческие кишечные колики: современные представления о механизмах развития и новые возможности терапии. СПб гос. пед. мед. академия. Институт питания «Нестле». 2010. 19 с. [Kornienko E.A., Vagemans N.V., Netrebenko O.K. Mladencheskie kishечные koliki: sovremennye predstavlenija o mehanizmah razvitiija i novye vozmozhnosti terapii. SPb gos. ped. med. akademija. Institut pitanija «Nestle». 2010. 19 s. (in Russian)].
- Самсыгина Г.А. Алгоритм лечения детских кишечных коликов // *Consilium medicum. Педиатрия.* 2009. №3. С. 55–67 [Samsygina G. A. Algoritm lechenija detskih kishечnyh kolik // *Consilium medicum. Pediatrija.* 2009. №3. S. 55–67 (in Russian)].
- Инструкция по медицинскому применению препарата Саб Симплекс от 21.05.2009, регистрационный номер П N014203/01 [Instrukcija po medicinskomu primeniju preparata Sab Simpleks ot 21.05.2009, registracionnyj nomer P N014203/01 (in Russian)].
- Бабаян М.Л. Функциональные запоры у новорожденных и детей раннего возраста // *PMЖ.* 2012. №16. С. 824 [Babajan M.L. Funkcional'nye zapory u novorozhdennyh i detej rannego vozrasta // *RMZh.* 2012. №16. S. 824 (in Russian)].
- Яблокова Е.А., Горелов А.В. Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта у детей: диагностика и возможности спазмолитической терапии // *PMЖ.* 2015. №21. С. 1263–1267 [Jablokova E.A., Gorelov A.V. Funkcional'nye rasstrojstva zheludochno-kishechnogo trakta u detej: diagnostika i vozmozhnosti spazmoliticheskoj terapii // *RMZh.* 2015. №21. S. 1263–1267 (in Russian)].
- Захарова И.Н., Сугян Н.Г., Москвич И.К. Российские и международные рекомендации по ведению детей с запорами // *Вопросы современной педиатрии.* 2014. №13(1). С. 74–83 [Zaharova I.N., Sugian N.G., Moskvich I.K. Rossijskie i mezhdunarodnye rekomendacii po vedeniju detej s zaporami // *Voprosy sovremennoj pediatrii.* 2014. №13(1). S. 74–83 (in Russian)].

Безопасная и эффективная помощь при прорезывании молочных зубов

К.м.н. М.Д. Великорецкая, к.м.н. Л.С. Старостина

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Появление первых зубов может сопровождаться отеком и покраснением десен, усиленным слюноотделением, повышением температуры, беспокойством, нарушением стула, сна и аппетита. Назначение геля для массажа десен поможет ребенку легче пережить неприятный период прорезывания зубов.

Цель исследования: изучение эффективности, безопасности и переносимости геля для массажа десен Пансорал первые зубы у детей с болезненными симптомами прорезывания зубов.

Материал и методы: в исследование было включено 60 детей в возрасте от 3-х до 20 мес. (средний возраст 10,3 мес.), имевших местные болезненные симптомы, сопровождающие прорезывание зубов. Матери наносили гель для массажа десен Пансорал первые зубы пальцем на болезненный участок десны, слегка массируя, от 1 до 5 раз в сутки (в т. ч. обязательно перед сном). Продолжительность использования геля не превышала 7–8 дней. Оценка эффективности стоматологического геля проводилась врачом-исследователем в 1, 4 и 8-й день применения. Для оценки использовались шкалы тяжести проявлений, в конце периода наблюдения родителям предлагалось заполнить вопросник для оценки эффективности геля в отношении наблюдавшихся симптомов.

Результаты: нами были констатированы положительные результаты использования геля для прорезывания зубов Пансорал первые зубы. Уже на 4-й день применения средства отмечалось снижение отечности на 41% и гиперемии десен на 53%. Болезненность десен уменьшилась на 40% и 73% на 4-й и 8-й день соответственно. Беспокойство снизилось на 40% уже к 4-му дню и на 80% к 8-му дню использования геля для прорезывания зубов. Из 60 родителей общую оценку средства в 10 баллов дали 23%, 9 баллов – 50%, минимальную оценку 6,7 балла – 8% (5) родителей. Все участники данного исследования отмечали хорошую переносимость препарата Пансорал первые зубы и его приятные органолептические характеристики.

Выводы: использование геля на основе растительных экстрактов облегчает процесс прорезывания зубов у детей 1–2-го года жизни, позволяет избежать нежелательных реакций, вызываемых препаратами, содержащими химические анестетики и противовоспалительные лекарственные вещества. Гель для полости рта Пансорал первые зубы является эффективным и безопасным средством при болезненном прорезывании молочных зубов.

Ключевые слова: дети, прорезывание зубов, отечность десен, гель Пансорал первые зубы, эффективность, безопасность.

Для цитирования: Великорецкая М.Д., Старостина Л.С. Безопасная и эффективная помощь при прорезывании молочных зубов // РМЖ. 2017. № 19. С. 1341–1345.

ABSTRACT

Safe and effective aid for the first teeth eruption

Velikoretskaya M.D., Starostina L.S.

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

The first teething can be accompanied by swelling and reddening of the gums, increased salivation, fever, anxiety of the child, altered defecation pattern, disturbance of sleep and appetite. The use of the teething gel for massage of the gums will help the child to endure an unpleasant period of teething.

The aim of the study was to assess the effectiveness, safety and tolerability of the teething gel Pansoral teething in children with painful symptoms of teething.

Patients and methods: 60 children aged 3 to 20 months (mean age 10.3) with local pain symptoms accompanying teething were included in the study. Mothers applied the gel Pansoral teething with a finger on the painful gum area, lightly massaging, 1 to 5 times a day (including necessarily before bedtime). The duration of the use of the gel did not exceed 7–8 days. Evaluation of the effectiveness of the dental gel was carried out by a doctor on the 1st, 4th and 8th days of use. To assess these symptoms, severity scales were used, at the end of the observation period, parents were asked to fill in a questionnaire to evaluate the criteria for the effectiveness of the gel.

Results: We have registered the positive results of using the teething gel Pansoral teething. Already on the fourth day of its use, there was a decrease in the assessment of puffiness by 41% and gum hyperaemia by 53%. The gingival tenderness decreased by 40% and 73% on the 4th and 8th day, respectively. The significance of the anxiety assessment decreased by 40% by the fourth day and by 80% by the 8th day of the use of the teething gel. 23% of 60 parents assessed the application of the gel by 10 points, 50% - 9 points, a minimum score of 6.7 points was recorded in 8% (5) of the parents. All participants in this study noted good tolerability of Pansoral teething and its pleasant organoleptic characteristics.

Conclusions: the use of the gel based on plant extracts facilitates the process of teething in children 1–2 years of age, allows to avoid undesirable reactions, which can be caused by the use of preparations containing chemical anesthetics and anti-inflammatory drugs. Teething gel Pansoral teething is an effective and safe means for the painful eruption of milk teeth.

Key words: children, teething, puffiness, gel Pansoral teething, efficiency, safety.

For citation: Velikoretskaya M.D., Starostina L.S. Safe and effective aid for the first teeth eruption // RMJ. 2017. № 19. P. 1341–1345.

Введение

Прорезывание первых (молочных) зубов происходит с 5–7-го месяца жизни ребенка, однако этот срок может колебаться от 3-х месяцев до года. Появление первых зубов может сопровождаться отеком и покраснением десен, усиленным слюноотделением, повышением температуры, беспокойством, нарушением стула, сна и аппетита. Десны «зудят», чешутся, малыш тянет в рот пальчики, игрушки, тесемки от одежды. Как помочь малышу в такой ситуации?

Возможно использование так называемых «прорезывателей». Это игрушки, которые ребенок охотно жует, при этом массируя десны. Материал, из которого изготовлены игрушки, самый разный – пластик, резина, силикон. Для снятия воспаления предназначены также специальные кольца, наполненные жидкостью. Такое кольцо необходимо положить в холодильник, затем, охлажденное, дать малышу. Он с удовольствием будет жевать прохладную игрушку, успокаивая тем самым воспаленные десны. Однако использование данных средств не всегда помогает, если есть болевые ощущения и выраженный отек десен. Назначение геля для массажа и обезболивания десен поможет ребенку легче перенести неприятный период прорезывания зубов.

Все гели для прорезывания зубов подразделяются на 4 группы:

1. Гели с обезболивающим эффектом на основе анестетика (чаще лидокаина гидрохлорида) действуют поверхностно, обеспечивая быстрый эффект. Иногда в состав препаратов на основе лидокаина входят противовоспалительные или антисептические компоненты, обеспечивая комбинированное действие геля.

2. Гели на основе противовоспалительных или антисептических средств.

3. Гели на гомеопатической основе – не соответствуют рекомендациям ВОЗ и принципам доказательной медицины.

4. Гели на основе экстрактов лекарственных растений.

К счастью, у многих малышей прорезывание первых зубов протекает вполне спокойно и не требует применения каких-либо лекарственных средств. Однако для некоторых детей этот процесс превращается в настоящее испытание: ребенок очень беспокоен, плохо спит, «мечется в кроватке», кричит, у него снижается аппетит, нередко поднимается температура тела. Появление более частого и разжиженного стула при прорезывании зубов связывают с усиленным слюноотделением, стимулирующим перистальтику кишечника [1–3]. Если это состояние будет продолжительным, в течение прорезывания всех молочных зубов, то не исключено, что оно негативно отразится на дальнейшем психомоторном развитии малыша.

Однако четкие клинические признаки, патогномичные именно для прорезывания зубов, в настоящее время не описаны, и вряд ли это возможно. Учитывая, что возраст прорезывания зубов совпадает с периодом наибольшего риска развития инфекционных заболеваний, очевидно, что диагноз «прорезывание зубов» ставится методом исключения другой патологии [4].

Помочь ребенку можно, используя различные лекарственные средства. Это нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые снижают температуру тела и оказывают системное обезболивающее действие, и различные местноанестезирующие препараты, которые действуют локально в месте нанесения. Известно, что применение НПВП небезопасно для желудочно-кишечного

тракта ребенка, а местные анестетики при частом использовании могут вызвать интоксикацию или аллергические реакции.

Пероральный вязкий раствор лидокаина, который входит в состав некоторых гелей для прорезывания зубов, не одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для применения у младенцев и детей первых лет жизни, т. к. может нанести серьезный вред, вплоть до летального исхода [5–7]. Работники здравоохранения не должны назначать либо рекомендовать к использованию этот продукт при болезненном прорезывании молочных зубов [5]. У ребенка, получающего гель для прорезывания зубов, содержащий вязкий лидокаин, при передозировке препарата могут отмечаться судороги, тяжелые поражения головного мозга, сердечно-сосудистые проблемы, метгемоглобинемия [8] вплоть до смертельного исхода. В 2014 г. FDA рассмотрело 22 сообщения о случаях серьезных побочных реакций, включая смерть, у новорожденных и детей в возрасте от 5 мес. до 3,5 лет, которые получали гели для прорезывания зубов, содержащие 2% раствор вязкого лидокаина [6–7]. Надо помнить, что любой гель для прорезывания зубов обычно обладает местным действием и не может обеспечить длительного купирования болевых ощущений. Рекомендуется применять подобные гели не более 5–6 раз в сутки, чтобы избежать развития нежелательных реакций, в т. ч. аллергических. Основная цель при назначении геля для прорезывания зубов – снижение интенсивности болевых ощущений и предотвращение воспалительного процесса на слизистой десен. Не стоит забывать, что гель, облегчающий прорезывание зубов, как правило, является лекарственным средством и должен назначаться специалистом – детским стоматологом или педиатром.

В этой связи целесообразно использовать средства, которые не содержат химических анестетиков, а состоят из натуральных растительных компонентов и могут обеспечить обезболивание, снижение воспаления десен и улучшение общего состояния малыша. Одним из таких средств является гель для массажа десен Пансорал первые зубы.

Пансорал первые зубы производится французской фармацевтической компанией «Пьер Фабр Медикамент» во Франции с соблюдением европейских стандартов качества на основе экстрактов цветков ромашки римской и корня алтея лекарственного. Эти экстракты обладают противовоспалительным, антисептическим и легким обезболивающим действием. Активные компоненты геля быстро проникают в слизистую оболочку рта, где оказывают смягчающее и успокаивающее действие, а также существенно снижают риск возникновения воспалительных процессов. Кроме того, экстракт алтея образует на деснах защитную пленку, ускоряя процесс их репарации. Пансорал первые зубы применяют при прорезывании зубов у младенцев: небольшое количество геля наносят на десну в области прорезывания зубов массажными движениями. Для лучшего эффекта средство следует применять регулярно. Случаи передозировки при использовании геля не выявлены. С помощью геля Пансорал первые зубы ребенок легче переносит период прорезывания зубов.

Цель данной работы: изучение эффективности, безопасности и переносимости геля для массажа десен Пансорал первые зубы у детей с болезненными симптомами прорезывания зубов.

Материал и методы

В исследование было включено 60 детей в возрасте от 3-х до 20 мес. (средний возраст 10,3 мес.), имевших местные болезненные симптомы, сопровождающие прорезывание зубов: 31 мальчик и 29 девочек. Все пациенты находились под амбулаторным наблюдением Университетской детской клинической больницы Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в период с 27.02.2017 по 02.04.2017.

Критерии включения детей в наблюдательное исследование: наличие местных болезненных проявлений в ротовой полости, сопровождающих прорезывание молочных зубов, изменение поведения ребенка (беспокойство, нарушение сна, аппетита), температурная реакция (субфебрилитет, не превышающий 38 °С), с исключением других причин.

Критерии исключения из исследования: температура тела выше 38 °С более 2-х дней, аллергические реакции на компоненты гелей для местного применения, прием препаратов системного противовоспалительного действия, облегчающих прорезывание зубов, возраст старше 2-х лет.

Матери наносили гель для массажа десен Пансорал первые зубы пальцем на болезненный участок десны, слегка массируя, от 1 до 5 раз в сутки (в т. ч. обязательно перед сном). Продолжительность использования геля не превышала 7-8 дней. Оценка эффективности стоматологического геля проводилась врачом-исследователем в 1, 4 и 8-й день применения. Учитывались такие симптомы, как температура тела, беспокойство с нарушением сна и аппетита,

гиперсаливация, болезненность при пальпации десен и их припухлость, наличие хейлита, изменение слизистых ротовой полости (кровоточивость, язвы, шелушение, гиперемия, папулы). Для оценки данных симптомов использовались шкалы тяжести проявлений (0 баллов – отсутствие проявлений, 1 балл – легкие проявления, 2 балла – умеренные и 3 – выраженные). В конце периода наблюдения родителям предлагалось заполнить вопросник для субъективной оценки критериев эффективности стоматологического геля при прорезывании зубов у детей и удовлетворенности применением средства Пансорал первые зубы по десятибалльной шкале. Родители оценивали удобство применения, влияние на поведение ребенка (беспокойство), действие на слизистую оболочку полости рта ребенка, органолептические свойства геля и давали общую оценку.

Результаты

Нами были констатированы положительные результаты использования геля при прорезывании зубов (табл. 1, рис. 1-3). Особенно это касалось таких симптомов, как отек, гиперемия и болезненность десен. Уже на 4-й день применения средства отмечалось уменьшение отечности и гиперемии десен на 41% и 53% соответственно, через неделю данные показатели снизились на 68% и 82% соответственно. При осмотре педиатром на 8-й день применения геля Пансорал первые зубы симптомы воспаления были купированы полностью. Один из важных симптомов при прорезывании зубов, который доставляет максимальное

Реклама

Пансорал

ПЕРВЫЕ ЗУБЫ

Облегчает прорезывание зубов

Содержит растительные компоненты



Ромашка:
уменьшает боль
и воспаление



Алтей:
смягчает
и защищает



Частота применения не ограничена



Без лидокаина
Без сахара

беспокойство малышу, – болезненность десен. В нашем наблюдении отмечалось снижение данного показателя на 40% через 4 дня и на 73% на 8-й день наблюдения. Также следует отметить положительную динамику со стороны общих симптомов, особенно беспокойного поведения. Выраженность беспокойства снизилась на 40% уже к 4-му дню и на 80% к 8-му дню использования геля для прорезывания зубов.

В целом при осмотре врача отмечалась положительная динамика по всем симптомам. Наиболее выраженным было на протяжении всего 8-дневного наблюдения слюноотделение, полностью купировались кровотечение и лихорадка, остальные симптомы имели минимальные проявления к 8-му дню наблюдения.

В нашем наблюдении не отмечалось нежелательных, в т. ч. аллергических, реакций при использовании геля Пансорал первые зубы.

При анализе заполненных родителями вопросников была выявлена тенденция быстрого уменьшения симптомов воспаления десен ($7 \pm 0,5$ дня).

Из 60 родителей общую оценку применения средства в 10 баллов дали 23%, 9 баллов – 50%, минимальную оценку 6,7 балла – 8% (5) родителей. Все участники наблюдения отмечали хорошую переносимость средства (отсутствовали побочные реакции) и его приятные органолептические характеристики (10 баллов – 31,7%, 9 баллов – 43,3%, 8 баллов – 15%, 5 баллов – 3,3%, у 1 ребенка) (рис. 4). Учи-

таявая положительный опыт применения геля Пансорал первые зубы, 58% мам готовы рекомендовать данное средство другим родителям (рис. 5).

Выводы

Таким образом, результаты нашего наблюдения показывают, что использование геля на основе растительных экстрактов облегчает процесс прорезывания зубов у детей

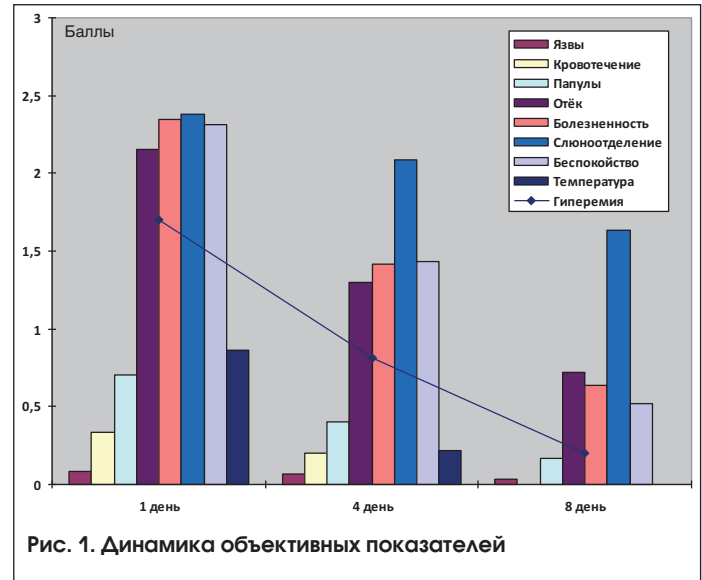


Рис. 1. Динамика объективных показателей

Таблица 1. Динамика объективных данных по дням наблюдения

№ п/п	Симптом	Дни наблюдения	Средний балл по шкале тяжести проявления
1	Эрозии	1-й день	0,083
		4-й день	0,067
		8-й день	0,033
2	Гиперемия*	1-й день	1,7
		4-й день	0,817
		8-й день	0,20
3	Кровотечение	1-й день	0,333
		4-й день	0,20
		8-й день	0,0
4	Папулы*	1-й день	0,7
		4-й день	0,4
		8-й день	0,167
5	Отек*	1-й день	2,15
		4-й день	1,30
		8-й день	0,717
6	Болезненность*	1-й день	2,35
		4-й день	1,417
		8-й день	0,633
7	Слюноотделение	1-й день	2,383
		4-й день	2,083
		8-й день	1,633
8	Беспокойство*	1-й день	2,317
		4-й день	1,433
		8-й день	0,517
9	Повышение температуры тела*	1-й день	0,867
		4-й день	0,127
		8-й день	0

* $p < 0,01$

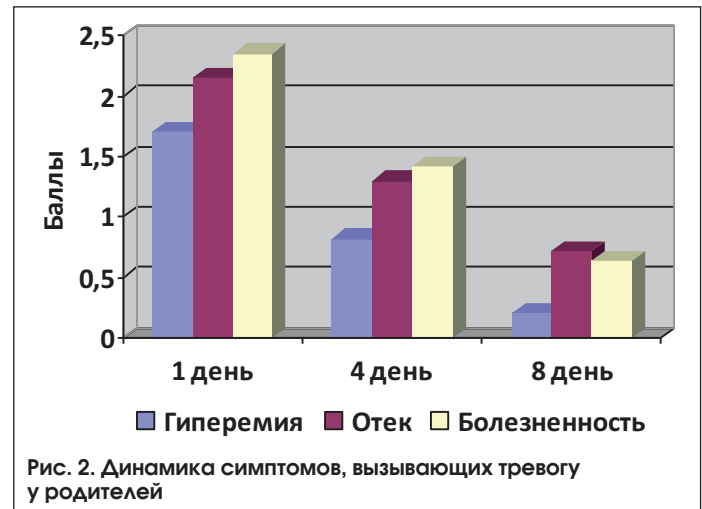


Рис. 2. Динамика симптомов, вызывающих тревогу у родителей

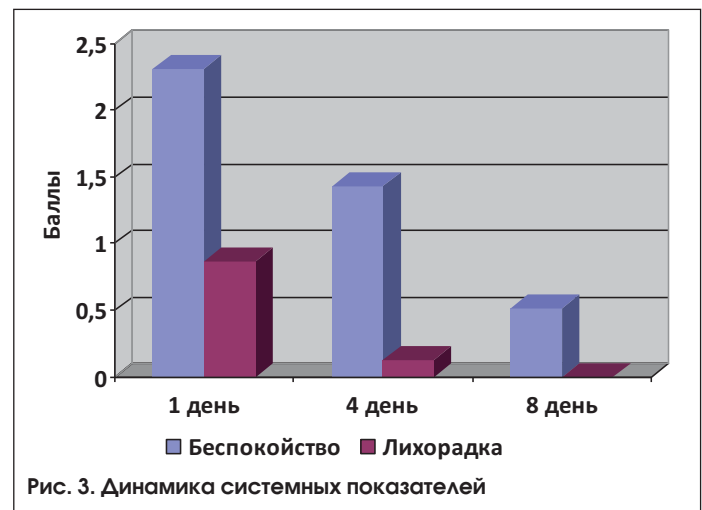
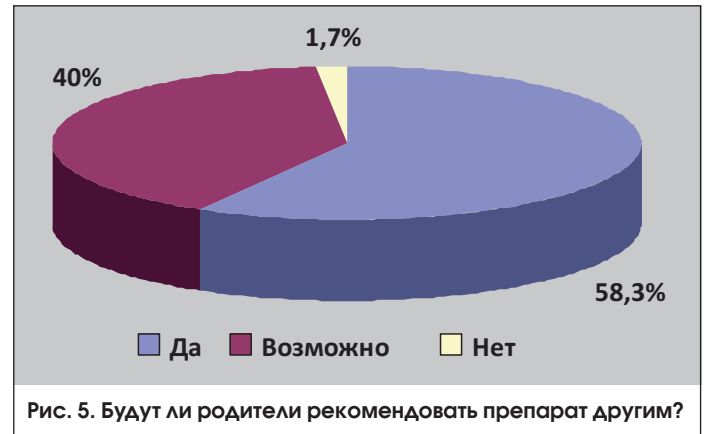
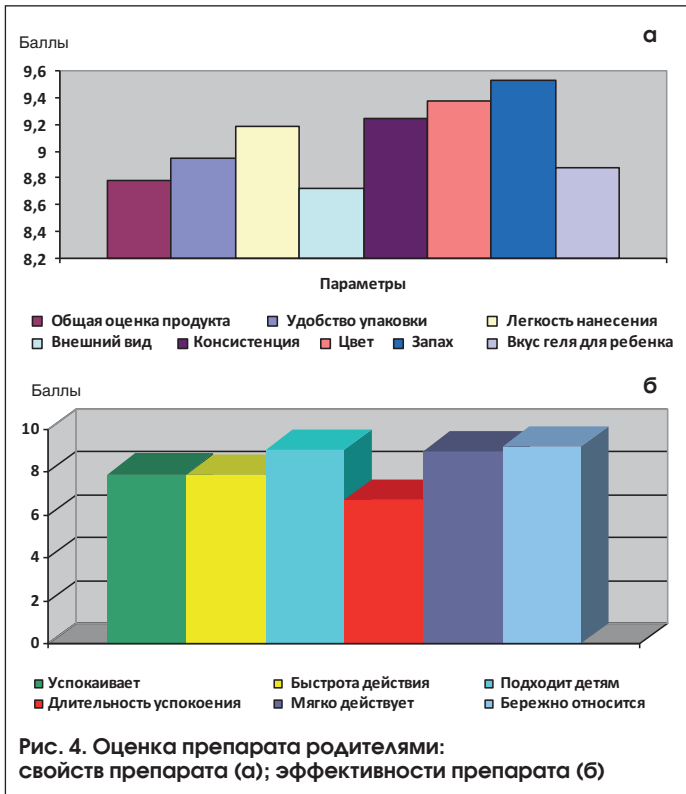


Рис. 3. Динамика системных показателей



нок стал беспокойным, плакал, особенно по ночам. Пришли на осмотр, а врач обнаружил у нас зубик. Назначил Пансорал первые зубы. Стали применять. И, о чудо, малыш успокоился, ночи стали спокойными. Спасибо огромное!

Литература

- Захарова И.Н., Холодова И.Н., Дмитриева Ю.А. и др. Может ли физиологический процесс прорезывания зубов у младенцев быть патологическим? // Медицинский совет. 2016. №1. С. 30–35 [Zaharova I.N., Holodova I.N., Dmitrieva Ju.A. i dr. Mozhnet li fiziologicheskij process prorezyvanija zubov u mladencev byt' patologicheskim? // Medicinskij sovet. 2016. №1. S. 30–35 (in Russian)].
- Tsong A.K.L. Teething, teething pain and teething remedies // Int. DentmAns Ed. 2010. Vol. 5(4). P. 14–28.
- Казюкова Т.В., Радциг Е.Ю., Панкратов И.В. Симптомы прорезывания зубов и возможные пути фармакологического воздействия // ПМЖ. 2015. №22. С. 1342–1344 [Kazjukova T.V., Radcig E.Ju. Pankratov I.V. Simptomy prorezyvanija zubov i vozmozhnye puti farmakologicheskogo vozdejstvija // RMZh. 2015. №22. S. 1342–1344 (in Russian)].
- Лукашевич М.Г. Место препаратов на основе растительных экстрактов в облегчении симптомов болезненного прорезывания зубов // ПМЖ. 2016. №15. С. 1232–1234 [Lukashevich M.G. Mesto preparatov na osnove rastitel'nyh jekstraktov v oblegchenii simptomov bolezennogo prorezyvanija zubov // RMZh. 2016. №15. S. 1232–1234 (in Russian)].
- American Academy of Pediatrics. Teething: 4 to 7 Months. Available at: <http://www.healthychildren.org/English/ages-stages/baby/teething-tooth-care/pages/Teething-4-to-7-Months.aspx>. Accessed on January 14, 2014.
- Garrettson L., McGee E. Rapid onset of seizures following aspiration of viscous lidocaine // J Toxicol Clin Toxicol. 1992. Vol. 30. P. 413–422.
- Rothstein P., Dornbusch J., Shaywitz B. Prolonged seizures associated with the use of viscous lidocaine // J Pediatr. 1982. Vol. 101. P. 461–463.
- Saikai R.I., Lattin J.E. Lidocaine ingestion // Am J Dis Child. 1980. Vol. 134. P. 323.

1–2-го года жизни, позволяет избежать нежелательных реакций, возможных при использовании препаратов, содержащих химические анестетики и противовоспалительные лекарственные вещества. Гель для полости рта Пансорал первые зубы является эффективным и безопасным средством при болезненном прорезывании молочных зубов.

Из отзывов о геле Пансорал первые зубы

Елена, 38 лет: У первого ребенка зубки резались без проблем, а второй ну просто мучился. Врач назначил нам Пансорал первые зубы, благодаря применению этого геля малыш ведет себя гораздо спокойней.

Марина, 24 года: Ребенок первый. Зубы появились очень рано, даже не поняла сначала, что это зубы. Ребе-

Дефицит лизосомной кислой липазы

Профессор Т.В. Строкова^{1,2}, к.м.н. М.Э. Багаева^{1,2}, И.А. Матинян¹

¹ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва

²ФГБОУ ВО «РНИМУ им Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ) – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с наличием мутаций в гене *LIPA*. В статье представлены современные сведения о болезни, описаны наиболее характерные клинико-лабораторные признаки, особенности фермент-заместительной терапии Себелипазой альфа, исходы и прогноз заболевания у детей. Выделяют две формы ДЛКЛ: болезнь Вольмана и болезнь накопления эфиров холестерина (БНЭХ). Возраст начала заболевания и темпы его прогрессирования варьируемы. Манифестация болезни Вольмана наблюдается у пациентов первого полугодия жизни и характеризуется быстрым прогрессированием, имеет неблагоприятный исход в течение первого года жизни. Дебют БНЭХ регистрируется у детей более старшего возраста и взрослых, прогрессирует медленнее и характеризуется менее тяжелым клиническим течением, проявляется гепатоспленомегалией, синдромом цитолиза, гиперхолестеринемией, дислипидемией, микровезикулярным стеатозом в биопсийном материале, формированием фиброза и цирроза печени при отсутствии лечения. Обсуждены имеющиеся в настоящее время возможности пренатальной диагностики, приведен клинический пример БНЭХ и эффективности терапии у пациента детского возраста.

Ключевые слова: дефицит лизосомной кислой липазы, болезнь Вольмана, гиперхолестеринемия, дислипидемия, синдром цитолиза, дети, гепатомегалия.

Для цитирования: Строкова Т.В., Багаева М.Э., Матинян И.А. Дефицит лизосомной кислой липазы // РМЖ. 2017. № 19. С. 1346–1351.

ABSTRACT

Lysosomal acid lipase deficiency

Stroková T.V.^{1,2}, Bagaeva M.E.^{1,2}, Matinyan I.A.¹

¹Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow

²Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

Lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D) is a rare autosomal recessive disease associated with the presence of mutations of the *LIPA* gene. The article presents modern information on the disease associated with a deficiency of lysosomal acid lipase, describes the most common clinical and laboratory signs of the disease, the features of enzyme-replacement therapy by sebelipase alpha, outcomes and prognosis of the disease in children. There are two forms of the disease: Wolman's disease and the accumulation of cholesterol esters. The age of the onset of the disease and the rate of its progression are variable. The manifestation of Wolman's disease is observed in young infants and is characterized by a rapid rate of progression, and has an unfavorable outcome during the first year of life. The debut of the accumulation of cholesterol ester is detected in older children and adults, progresses more slowly and is characterized by a less severe clinical course. The accumulation of esters is manifested by hepatosplenomegaly, cytotoxicity syndrome, hypercholesterolemia, dyslipidemia, microvesicular steatosis in the biopsy material, the formation of fibrosis and cirrhosis in case of the absence of therapy. The current possibilities of prenatal diagnosis are discussed, a clinical example of the accumulation of cholesterol ester and the effectiveness of therapy in children is given.

Key words: lysosomal acid lipase deficiency, Wolman's disease, hypercholesterolemia, dyslipidemia, cytotoxicity syndrome, children, hepatomegaly.

For citation: Stroková T.V., Bagaeva M.E., Matinyan I.A. Lysosomal acid lipase deficiency // RMJ. 2017. № 19. P. 1346–1351.

Дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ) – редкое аутосомно-рецессивное заболевание лизосомального накопления, вызванное повреждающими мутациями гена *LIPA*, кодирующего синтез фермента – лизосомной кислой липазы. Ген *LIPA*, кодирующий лизосомную кислотную липазу (гидролазу эфиров холестерина), расположен на хромосоме 10, имеет 10 экзонов. Пациенты с ДЛКЛ являются, как правило, либо гомозиготами, либо сложными гетерозиготами по мутациям гена *LIPA*. У некоторых пациентов могут иметь место скрытые мутации [1]. По разным источникам, частота встречаемости ДЛКЛ составляет 1:40 000–1:300 000 [2, 3]. Предполагаемая частота встречаемости в России – 1:100 000–1:150 000.

В норме после связывания с рецептором на поверхности клетки липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), в составе которых, как известно, большая часть холестерина находится в виде эфиров холестерина, проникают в клетку, транспортируются внутри эндосомы, сливаются с лизосомой, где фермент лизосомная кислая липаза осуществляет гидролиз эфиров холестерина и триглицеридов до свободного холестерина и жирных кислот. Внутриклеточное накопление свободного холестерина посредством сложных биохимических механизмов приводит к подавляющему воздействию на рецепторы ЛПНП, уменьшению поступления в клетку и снижению синтеза холестерина, а также усилению его этерификации. Вследствие внутриклеточного накопле-

ния жирных кислот ингибируется образование фосфолипидов и триглицеридов [4, 5].

При недостаточности лизосомной кислой липазы нарушается распад эфиров холестерина и триглицеридов и происходит их накопление в лизосомах клеток печени, селезенки, кровеносных сосудов, слизистой тонкого кишечника, надпочечников, на поверхности которых определяется высокая плотность рецепторов ЛПНП.

В гепатоцитах больных с ДЛКЛ увеличение синтеза холестерина приводит к увеличению продукции холестерина липопротеидов очень низкой плотности и его секреции. Это, в свою очередь, стимулирует образование холестерина ЛПНП и, таким образом, может выступать в качестве важного содействующего фактора в развитии гиперхолестеринемии при ДЛКЛ [6].

Отложение эфиров холестерина в ткани печени приводит к мелкокапельной жировой дистрофии (также называемого микровезикулярным стеатозом), что вызывает повреждение клеток печени. Маркером этого повреждения является повышенный уровень трансаминаз (АСТ, АЛТ) в сыворотке крови. Поврежденные гепатоциты замещаются соединительной тканью, развиваются фиброз и цирроз печени. Нарушение функции клеток сопровождается дислипидемией с повышенным уровнем общего холестерина в сыворотке крови, высоким уровнем холестерина ЛПНП, аполипопротеина В, низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), повышенным или нормальным уровнем триглицеридов. Изменения в липидограмме соответствуют изменениям при дислипидемии IIb, что приводит к ускоренному развитию атеросклероза, сердечно-сосудистых нарушений и преждевременной смертности [2, 7].

Отложение эфиров холестерина в клетках слизистой оболочки кишечника вызывает развитие синдрома мальабсорбции, проявляющегося разной степенью выраженности диареи, стеатореи, а также синдромом избыточного бактериального роста, метеоризмом.

Увеличение селезенки может быть связано с накоплением эфиров холестерина в клетках, а также с прогрессирующим заболеванием, портальной гипертензией.

Возраст начала заболевания и темпы его прогрессирования в значительной степени вариабельны и могут быть

связаны с природой лежащих в основе мутаций и количественным показателем остаточной ферментативной активности [8, 9].

Клиника

Исторически выделяют две клинические формы ДЛКЛ (табл. 1). Первая форма характеризуется быстро прогрессирующим течением. В 1956 г. впервые был описан случай тяжелого истощения, гепатоспленомегалии, кальцификации надпочечников с последующим летальным исходом на 1-м месяце жизни [10]. Эта форма болезни получила название **болезни Вольмана**. Дебют заболевания – от неонатального периода до 3–6 мес. Патологическое накопление липидов в селезенке, надпочечниках, лимфатических узлах, слизистой тонкой кишки, эндотелии сосудов и скелетных мышцах обуславливают характер патологии. Клиническими проявлениями болезни Вольмана являются персистирующая рвота, диарея, стеаторея, иногда желтуха. При осмотре обращает на себя внимание увеличенный в размере живот, что связано не только с гепатоспленомегалией, но и со вздутием кишечника, часто, по причине его паралитической непроходимости. Течение заболевания характеризуется прогрессирующей анемией, субфебрилитетом, задержкой физического и психомоторного развития. Нарастают вялость, апатия, астения, гиперрефлексия. Быстро развиваются фиброз и цирроз печени, связанные с массивным накоплением эфиров холестерина и триглицеридов [11]. При использовании визуализирующих методов исследования (рентгенологических, ультразвуковых) определяются кальцинаты надпочечников у половины больных [12]. Прогрессирующие гипотрофия, неврологические расстройства, надпочечниковая и печеночно-клеточная недостаточность, интеркуррентные инфекции приводят к летальному исходу на первом году жизни. Активность фермента составляет менее 1% от нормы [13]. Летальный исход наступает на фоне быстро прогрессирующей полиорганной недостаточности в возрасте 6–12 мес. [8].

Вторая форма болезни – **болезнь накопления эфиров холестерина (БНЭХ)**. Заболевание впервые было описано в 1963 г., когда Fredrickson [13] сообщил о случае выраженной гиперхолестеринемии, гепатомегалии и накопления эфиров холестерина при исследовании биопсийного материала печени 12-летнего мальчика. Данная форма ДЛКЛ характеризуется более поздним началом клинических проявлений, медленным прогрессированием. Возраст начала болезни варьирует в большом диапазоне – от 2-х до 25 лет, чаще – до 10 лет. Самое позднее начало клинической манифестации заболевания выявлено у 44-летнего мужчины и 68-летней женщины [2]. Основным симптомом – гепатомегалия, обнаруживаемая у подавляющего большинства пациентов [2, 14]. Клинические проявления варьируют от бессимптомного до тяжелого поражения печени. Ранний биохимический маркер поражения печени – синдром цитолиза – проявляется повышенным уровнем АСТ и АЛТ в сыворотке крови от 1,5 до 5–7 норм. При прогрессировании заболевания нарастают спленомегалия, фиброз печени, портальная гипертензия, белково-энергетическая недостаточность. Активность фермента при данной форме заболевания составляет 1–12% от нормы [15]. Заболевание можно заподозрить на основании указанной клинической симптоматики. Проводятся лабораторные и инструментальные исследования.

Таблица 1. Клинико-лабораторные проявления при дефиците лизосомной кислой липазы

Клинические проявления	Болезнь Вольмана	Болезнь накопления эфиров холестерина
Возраст дебюта	<6 мес	≥ 1 год
Рвота	+	–
Синдром мальабсорбции	+	–
Желтуха	+/-	–
Стеаторея	+	–
Отставание в росте	+	+/-
Гепатомегалия/гепатоспленомегалия	+	+
Анемия	+	+/-
Синдром цитолиза	+	+
Гиперхолестеринемия, дислипидемия	+/-	+
Кальцификация надпочечников	+	–
Атеросклероз сосудов	–	+

ДЛКЛ является орфанным заболеванием, в связи с чем распознается не сразу, и многие пациенты длительный период времени наблюдаются с диагнозами: семейная гиперхолестеринемия, семейная комбинированная гиперлипидемия, неалкогольный стеатогепатит, неалкогольная жировая болезнь печени, криптогенный гепатит или цирроз печени. Поэтому знание симптомов данного заболевания, правильная интерпретация клинико-лабораторных результатов позволят в более ранние сроки установить диагноз и назначить патогенетическую терапию.

Диагностика

Обследование пациентов включает целый ряд исследований, которые помогут сориентировать врача в нужном направлении диагностического поиска.

В клиническом анализе крови обращают на себя внимание нормоцитарная анемия, переходящая в гипохромную анемию. Анемия более выражена у детей с болезнью Вольмана. У части пациентов с ДЛКЛ определяется повышенная СОЭ. При прогрессировании цирроза печени при ДЛКЛ нарастают лейко- и тромбоцитопения.

Основными биохимическими характеристиками заболевания являются синдром цитолиза, гиперхолестеринемия, дислипидемия (повышение ЛПНП, триглицеридов, аполипопротеина В, снижение ЛПВП) [16]. На стадии цирроза печени о нарастании белково-синтетической недостаточности свидетельствуют гипопропротеинемия, гипоальбуминемия, возможно снижение уровня холестерина до нормальных значений.

Основные диагностические маркеры ДЛКЛ, подтверждающие заболевание: дефицит активности лизосомной кислой липазы и мутации гена *LIPA* (однако в некоторых случаях при использовании стандартных методов клинической диагностики мутации не обнаруживаются) [2]. Уровень лизосомной кислой липазы определяется в сухом пятне крови на специальных фильтрах, применяемых, например, для неонатального скрининга. Преимуществами метода являются небольшой объем образца, транспортировка в специализированные лаборатории при температуре окружающей среды, а также возможность длительного хранения.

Молекулярно-генетическое исследование позволяет выявить мутации в гене *LIPA* кодирующих и прилегающих интронных областей. Большинство пациентов являются гомозиготами или сложными гетерозиготами по мутациям гена *LIPA*. У некоторых больных могут иметь место протяженные делеции, не выявляемые при проведении обычного генетического скрининга [2].

Важными визуализирующими методами диагностики являются УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, рентгенография, МРТ.

УЗИ при подозрении на ДЛКЛ оценивает состояние печени, селезенки, надпочечников, диаметра стволов воротной и селезеночной вен. У пациентов с ДЛКЛ определяются увеличение размеров печени (верхне-нижних размеров правой и левой долей), гиперэхогенность и мелкоочаговая диффузная неоднородность паренхимы печени, у части больных – ослабление ультразвука в дистальных отделах паренхимы печени. У части пациентов отмечается увеличение селезенки, а при дальнейшем прогрессировании болезни – расширение ствола воротной и селезеночной вен, что свидетельствует о нарастании портальной гипертензии. При УЗИ можно определить кальцинаты в над-

почечниках, которые говорят также в пользу болезни Вольмана.

При проведении рентгенологического исследования органов брюшной полости определяются увеличенные надпочечники полулунной или пирамидной формы с наличием точечных очагов кальцификации по всей паренхиме.

При проведении МРТ органов брюшной полости выявляют гепатоспленомегалию, при болезни Вольмана определяются гипертрофированные брыжеечные и периаортальные лимфатические узлы. Проведение МРТ необходимо для оценки степени жировой дистрофии печени, а также характера течения заболевания и эффективности проводимой патогенетической терапии [17].

При выявлении признаков портальной гипертензии, проводят эзофагогастродуоденоскопию для определения варикозного расширения вен пищевода и оценки риска возможного кровотечения.

Биопсию печени с последующим исследованием морфологической картины рекомендуют, если нет возможности применить иные, неинвазивные методы диагностики ДЛКЛ [18, 19]. При морфологическом исследовании ткани печени определяется стадия заболевания.

Макропрепарат биоптата печени имеет желто-оранжевую окраску, а при проведении гистологического анализа выявляются различные степени портального и перилобулярного фиброза, а также выраженный микровезикулярный стеатоз в связи с накоплением эфиров холестерина и триглицеридов в лизосомах гепатоцитов [20]. Характерная черта – наличие в значительной степени гипертрофированных клеток Купфера и портальных макрофагов с пенистой, окрашиваемой в коричневатый цвет, резко ШИК-положительной цитоплазмой.

Результаты визуализирующих методов обследования и биопсии печени являются диагностическими в отношении ДЛКЛ. Учитывая, что ДЛКЛ – мультисистемное заболевание, при необходимости требуется проведение исследований сердечно-сосудистой системы (ЭКГ, Эхо-КГ, доплерография сосудов головы и шеи и т. д.).

Дифференциальный диагноз проводят с различными болезнями печени, нарушениями липидного обмена. Тактика дифференциального диагноза зависит от формы ДЛКЛ. При болезни Вольмана необходимо исключить все заболевания с гепатоспленомегалией, поражением печени, кишечника, мозга: болезнь Ниманна – Пика, тип IA; болезнь Гоше, тип II; GM1- ганглиозидоз; болезнь Фабера; атипичные формы галактосиалидоза; галактоземия, тип I; наследственную непереносимость фруктозы; тирозинемия, тип I. БНЭХ необходимо дифференцировать с большим количеством различных болезней, протекающих с гепатомегалией, синдромом цитолиза и нарушениями липидного обмена, а также с неалкогольной жировой болезнью печени.

Лечение

Единственным патогенетическим методом лечения является длительная ферментная заместительная терапия препаратом Себелипаза альфа. Лечение ДЛКЛ заключается в восстановлении сниженного уровня фермента для предотвращения накопления эфиров холестерина и триглицеридов и, как следствие, восстановлении нормальной функции органа. Препарат Себелипаза альфа – это рекомбинантная кислая лизосомная липаза человека. Действующее вещество попадает в лизосомы

ДЛКЛ: УГРОЖАЮЩЕЕ ЖИЗНИ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ С ПРОГРЕССИРУЮЩИМ ПОРАЖЕНИЕМ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ, ВКЛЮЧАЯ ПЕЧЕНЬ, СЕЛЕЗЕНКУ, КИШЕЧНИК, СОСУДЫ И ДР., ПРИВОДЯЩЕЕ К ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ СМЕРТИ¹

ПРОГРЕССИРУЮЩЕЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ПЕЧЕНИ? ПОДУМАЙТЕ О ДЕФИЦИТЕ ЛИЗОСОМНОЙ КИСЛОЙ ЛИПАЗЫ (ДЛКЛ).



ДЛКЛ ТРЕБУЕТ ПРОВЕДЕНИЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И АКТИВНОГО МОНИТОРИНГА В СВЯЗИ С РАЗВИТИЕМ ГУБИТЕЛЬНЫХ И НЕПРЕДСКАЗУЕМЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ²

Литература:

1. Bernstein DL, et al. *J Hepatol.* 2013;58:1230-43. doi:10.1016/j.jhep.2013.02.014.
2. Reiner Ž, et al. *Atherosclerosis.* 2014;235:21-30. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.003.

ООО «Алексион Фарма»
143421, Московская область, Красногорский район,
26-й км автодороги «Балтия», Бизнес-центр «Рига Лэнд»,
Блок Б, этаж 2. Тел.: +7 (495) 280 17 01

RU/UNB-LAL/16/0002 03.2016

ALEXION[®]

клеток за счет связывания со специфическими рецепторами, где оказывает непосредственный терапевтический эффект. Доза препарата зависит от формы болезни: при болезни Вольмана она составляет 3 мг/кг/сут, при БНЭХ – 1 мг/кг внутривенно капельно. Режим введения при БНЭХ – 1 раз в 2 нед., при болезни Вольмана, при наличии показаний, возможно более частое проведение инфузий – 1 раз в неделю. В клинических исследованиях продемонстрировано улучшение биохимических показателей (нормализация уровня трансаминаз, показателей липидограммы), морфологической картины в биоптатах печени, а также увеличение выживаемости пациентов [21]. Препарат разрешен к применению во многих европейских странах, США, Японии. На территории РФ ожидается регистрация препарата.

При отсутствии патогенетической терапии проводится симптоматическая терапия. При нарушении всасывания и задержке развития, а также для коррекции липидного обмена необходима консультация диетолога в целях оптимизации питания. Клинические проявления надпочечниковой недостаточности требуют назначения заместительной гормональной терапии, выраженной анемия и тромбоцитопения – переливания крови и ее компонентов.

Прогноз зависит от формы заболевания и выраженности клинических проявлений. При своевременной диагностике заболевания и начале патогенетической терапии прогноз благоприятный. При болезни Вольмана без проведения фермент-заместительной терапии летальный исход наступает на первом году жизни.

В связи с высоким риском болезни (25%) в семьях, имеющих ребенка с ДЛКЛ, требуется обследование всех детей, т. к. заболевание в течение длительного времени может протекать без выраженной клинической симптоматики.

При наличии в семье ребенка с подтвержденным диагнозом ДЛКЛ для определения риска повторного рождения ребенка с данным заболеванием необходимо медико-генетическое консультирование. Возможна пренатальная диагностика: определение активности кислой липазы в культурах ворсин хориона и молекулярно-генетическое исследование на 9–11-й неделе беременности или исследование амниотической жидкости на 20–22-й неделе [1].

В нашем центре было обследовано 20 детей с ДЛКЛ, все дети – с БНЭХ. Мы неоднократно докладывали о результатах обследования и характере течения болезни [22]. Ниже приведен клинический случай ДЛКЛ у мальчика с установленным диагнозом ДЛКЛ.

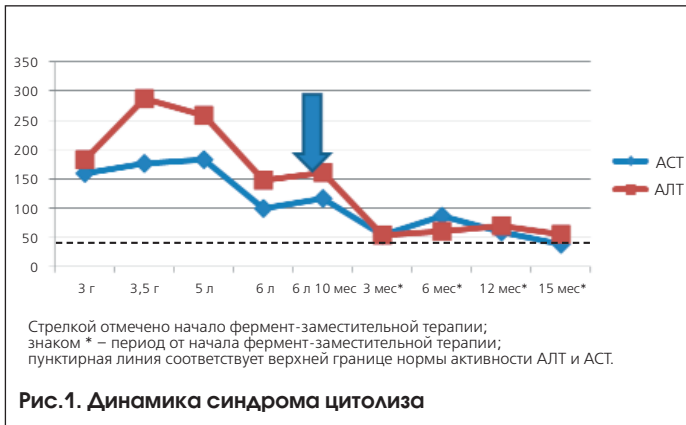
Клинический случай ДЛКЛ (БНЭХ)

Ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне многоводия, роды первые, срочные, физиологические. Вес при рождении 3460 г, длина 52 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Находился на грудном вскармливании до 1 года 3-х месяцев. Профилактические прививки проведены по календарю вакцинации. Перенесенные заболевания: ОРЗ 2–3 раза в год. Семейный анамнез: у отца – артериальная гипертензия, желчнокаменная болезнь (холецистэктомия), у бабушки по линии матери – желчнокаменная болезнь, холецистэктомия.

В возрасте 3-х лет при подготовке к плановой аденомэктомии в биохимическом анализе крови было выявлено повышение АЛТ до 182 ед/л, АСТ до 159 ед/л. Печень

увеличена на +2–2,5 см, селезенка увеличена на +0,5 см. Выставлен диагноз: дискинезия желчевыводящих путей. Реактивный панкреатит. Гепатомегалия. В 3,5 года при повторном обследовании получены следующие результаты: печень увеличена на +4–5 см, селезенка – на +2–3 см, АЛТ 286 ед/л, АСТ 176 ед/л. Исключены хронические вирусные гепатиты, болезнь Вильсона, дефицит α_1 -антитрипсина и целиакия. В дальнейшем у ребенка сохранялся синдром цитолиза, отмечалось нарастание размеров печени и селезенки. В 4,5 года: печень увеличена на +5–6 см, селезенка – на +3 см. По данным эластографии: стадия фиброза F₁-F₂ (по METAVIR). По данным УЗИ брюшной полости: увеличение размеров печени и селезенки, диффузная неоднородность, поглощение ультразвука на 1/4. МРТ брюшной полости: печень расположена обычно, в размерах значительно увеличена преимущественно за счет правой доли. Наибольший передне-задний размер – 130 мм (правая доля), 50 мм (левая доля), вертикальный на уровне правой доли – 156 мм, левой доли – 49 мм. Контуры ровные, четкие. Селезенка увеличена, 110×93×37 мм, контуры четкие, ровные, паренхима однородная. Желчный пузырь, поджелудочная железа, почки, надпочечники не изменены.

В возрасте 5 лет печень выступала на 7–8 см, селезенка – на 2–3 см из-под края реберной дуги. Впервые проведено исследование липидограммы в 6 лет: холестерин 5,65–6,18–6,28 ммоль/л, ЛПНП 6,5 ммоль/л, ЛПВП 0,92 ммоль/л. В этом же возрасте по данным УЗИ брюшной полости выявлены: гепатоспленомегалия, диффузная неоднородность и гиперэхогенность паренхимы печени, расширение диаметра стволов воротной и селезеночной вен. При КТ брюшной полости обнаружены диффузные изменения паренхимы печени по типу жировой дистрофии. Эзофагогастродуоденоскопия: терминальный эзофагит, гастрит, дуоденит. Варикозного расширения вен пищевода не было обнаружено. Ребенку проведена пункционная биопсия печени. Результаты морфологического исследования биоптата: в срезе определяются до 6 полных и неполных портальных трактов, 4 портальных тракта фиброзированы, 3 порто-портальные септы, 2 свободно лежащие септы. Зоны перипортального перипортального фиброза, гепатоциты разделены на розетки, скудные лимфоидные инфильтраты в этих зонах. Небольшие зоны перигепатоцеллюлярного фиброза в дольках. Гепатоциты округлой формы, часть их несколько увеличены в размерах, балочное строение не определяется. Гепатоциты имеют очень светлую, мелкозернистую цитоплазму, большинство содержат вакуоли. При проведении ШИК-реакции обнаружено накопление ШИК-позитивного вещества в гепатоцитах, вакуоли остаются хорошо различимы. Заключение: морфологическая картина болезней накопления. Можно подозревать накопление эфиров холестерина. Явления хронического перипортального гепатита низкой степени активности без учета склероза, вероятно реактивного характера. Индекс гистологической активности по Knodell – 4 балла (I-A, II-C, III-B). Индекс склероза по Десмет – 2 балла (умеренный перигепатоцеллюлярный фиброз). Поэтому было проведено исследование лизосомной кислой липазы в клетках крови: ее уровень составил 27,8 нМ/мг/час (норма 30–118 нМ/мг/час, лейкоциты), что послужило поводом для проведения молекулярно-генетического исследования. Методом прямого автома-



тического секвенирования исследованы все кодирующие экзоны (2–10) гена *LIPA*, а также прилегающие интронные области. В экзоне 7 выявлена мутация с.796G>T в гетерозиготном состоянии, приводящая к преждевременной терминации трансляции аминокислотной последовательности p.Gly266X. В экзоне 8 выявлена мутация с.894G<A в гетерозиготном состоянии, приводящая к нарушению сплайсинга.

На основании анамнеза, результатов клинико-лабораторного обследования (цитоллиз, гепатоспленомегалия, гиперхолестеринемия, снижение уровня кислой липазы), а также молекулярно-генетического исследования крови был установлен диагноз: ДЛКЛ. Болезнь накопления эфиров холестерина.

По жизненным показаниям ребенку в возрасте 6 лет 10 мес. рекомендовано проведение патогенетической терапии незарегистрированным в России препаратом Себелипаза альфа в дозе 1 мг/кг внутривенно капельно 1 раз в 2 нед. Длительность терапии в настоящее время составляет 15 мес. На фоне фермент-заместительной терапии, которую ребенок переносит удовлетворительно (побочных эффектов не зарегистрировано), отмечается уменьшение размеров печени и селезенки: печень выступает на 3 см из-под края реберной дуги по правой среднеключичной линии, селезенка не пальпируется. Наблюдается снижение уровня активности трансаминаз (рис. 1). По данным УЗИ, несмотря на сохраняющуюся гепатоспленомегалию, признаки портальной гипертензии не выявлено.

Течение заболевания у мальчика с ДЛКЛ характеризуется наличием гепатоспленомегалии, быстрым прогрессирующим с формированием признаков портальной гипертензии к 6-летнему возрасту, синдромом цитолиза, минимальным повышением уровня холестерина, более выраженным увеличением ЛПНП и хорошим ответом на проведение фермент-заместительной терапии, что требует ее продолжения. Препарат назначается для предотвращения развития тяжелых инвалидизирующих осложнений.

Заключение

Таким образом, при ДЛКЛ наблюдается прогрессирующее поражение печени с гепатомегалией, повышенным уровнем трансаминаз, микровезикулярным стеатозом. Низкая распространенность, неспецифичность клинико-лабораторных признаков болезни объясняют ее недостаточную выявляемость.

Следует помнить, что болезнь Вольмана необходимо исключить у любого ребенка первых месяцев жизни с постоянной рвотой или диареей, отставанием в

развитии, гепатоспленомегалией, синдромом мальабсорбции. Выявление увеличенных надпочечников с кальцификацией – прямое показание к исследованию уровня кислой липазы и молекулярно-генетическому исследованию. Идентичность липидных профилей при БНЭХ с большой группой заболеваний, особенно при выявлении синдрома цитолиза, свидетельствует о том, что необходимо исключать ДЛКЛ, если предполагаются наследственные нарушения липидного обмена.

Литература

1. Краснополянская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ: справочное пособие для врачей 2005. 364 с. [Krasnopol'skaja K.D. Nasledstvennyye bolezni obmena veshhestv: spravochnoe posobie dlja vrachej. 2005. 364 s. (in Russian)].
2. Bernstein D.L., Hulkova H., Bialer M.G., Desnick R.J. Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease // *J Hepatol.* 2013. Vol. 58. P.1230–1243.
3. A-Kader H.H. Lysosomal acid lipase deficiency: a form of nonobese fatty liver disease (NOFLD) // *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017. Vol. 7. P. 1–14.
4. Jeon T.I., Osborne T.F. SREBPs: metabolic integrators in physiology and metabolism // *Trends Endocrinol Metab.* 2012. Vol. 23. P.65–72.
5. Horton J.D., Goldstein J.L., Brown M.S. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver // *J Clin Invest.* 2002. Vol. 109. P.1125–1131.
6. Ginsberg H.N., Le N.A., Short M.P. et al. Suppression of apolipoprotein B production during treatment of cholesteryl ester storage disease with lovastatin. Implications for regulation of apolipoprotein B synthesis // *J Clin Invest.* 1987. Vol. 80. P.1692–1697.
7. Elleder M., Chlumskaja A., Hyanek J. et al. Subclinical course of cholesteryl ester storage disease in an adult with hy-percholesterolemia, accelerated atherosclerosis, and liver cancer // *J Hepatol.* 2000. Vol. 32. P.528–534.
8. Aslanidis C., Ries S., Fehring P. et al. Genetic and biochemical evidence that CESD and Wolman disease are distinguished by residual lysosomal acid lipase activity // *Genomics.* 1996. Vol. 33. P.85–93.
9. Pagani F., Pariyathar R., Garcia R. et al. New lysosomal acid lipase gene mutants explain the phenotype of Wolman disease and cholesteryl ester storage disease // *J Lipid Res.* 1998. Vol. 39. P.1382–1388.
10. Abramov A., Schorr S., Wolman M. Generalized xanthomatosis with calcified adrenals // *Am J Dis Child.* 1956. Vol. 91. P.282–286.
11. Boldrini R., Devito R., Biselli R. et al. Wolman disease and cholesteryl ester storage disease diagnosed by histological and ultrastructural examination of intestinal and liver biopsy // *Pathol Res Pract.* 2004. Vol. 200. P.231–240.
12. Jones S.A., Bernstein D.L., Bialer M.G. et al. Severe and rapid disease course in the natural history of infants with lysosomal acid lipase deficiency // *Mol Genet Metab.* 2014. Vol. 111. P.57–58.
13. Fredrickson D.S. Newly recognized disorders of cholesterol metabolism // *Ann Intern Med.* 1963. Vol. 58. P.718.
14. Freudenberg F., Bufler P., Ensener R. et al. Cholesteryl ester storage disease: an easily missed diagnosis in oligosymptomatic children // *Z Gastroenterol.* 2013. Vol. 51. P.1184–1187.
15. Маевская М.В., Ивашкин В.Т., Жаркова М.С. и др. Редкие формы неалкогольной жировой болезни печени: наследственный дефицит лизосомной кислой липазы // *РЖГГК.* 2016. №3. С. 41–51 [Maevskaja M.V., Ivashkin V.T., Zharkova M.S. i dr. Redkie formy nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni: nasledstvennyj deficit lizosomnoj kisloy lipazy // *RZhGGK.* 2016. №3. S. 41–51 (in Russian)].
16. Fouchier S.W., Defesche J.C. Lysosomal acid lipase A and the hypercholesterolaemic phenotype // *Curr Opin Lipidol.* 2013. Vol. 24. P.332–338.
17. Thelwall P.E., Smith F.E., Leavitt M.C. et al. Hepatic cholesteryl ester accumulation in lysosomal acid lipase deficiency: non-invasive identification and treatment monitoring by magnetic resonance // *J Hepatol.* 2013. Vol. 59. P.543–549.
18. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association // *Hepatology.* 2012. Vol. 55. P.2005–2023.
19. Vajro P., Lenta S., Socha P. et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee // *J Pediatr Gastro-enterol Nutr.* 2012. Vol. 54. P.700–713.
20. Hulkova H., Elleder M. Distinctive histopathological features that support a diagnosis of cholesteryl ester storage disease in liver biopsy specimens // *Histopathology.* 2012. Vol. 60. P.1107–1113.
21. Balwani M., Breen C., Enns G.M. et al. Clinical effect and safety profile of recombinant human lysosomal acid lipase in patients with cholesteryl ester storage disease // *Hepatology.* 2013. Vol. 58. P.950–957.
22. Строчкова Т.В. Нарушения липидного обмена у детей с заболеваниями печени // *РЖГГК.* 2016. № 16. С. 34–38 [Strokovaja T.V. Narusheniya lipidnogo obmena u detej s zabolevanijami pecheni // *RZhGGK.* 2016. № 16. S. 34–38 (in Russian)].

Хрящевой протеин при различных типах дисплазии

Ю.С. Белова¹, профессор Е.В. Карякина²

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России

²НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России

РЕЗЮМЕ

В работе приводятся литературные данные о значении хрящевого олигомерного матриксного протеина в развитии псевдохондроплазии и множественной эпифизарной дисплазии, которые доказывают, что почти всегда причиной возникновения псевдохондроплазии являются мутации в гене хрящевого олигомерного матриксного протеина, которые подтверждают генетическую предрасположенность к этому заболеванию. При множественной эпифизарной дисплазии ценность определения хрящевого олигомерного матриксного протеина заключается в дифференциальной диагностике выявления скелетных дисплазий у детей с необъяснимыми нервными симптомами.

Высказывается предположение, что между псевдохондроплазией и множественной эпифизарной дисплазией существуют фенотипические перекрытия, подтверждающиеся идентификацией генных мутаций в хрящевом олигомерном матриксном протеине. Анализ приведенных в обзоре данных подтверждает общие патогенетические механизмы, лежащие в основе двух клинически связанных хондроплазий, псевдохондроплазии и множественной эпифизарной дисплазии.

Результаты проведенных собственных исследований и литературные данные обосновывают целесообразность включения в оценку состояния метаболического гомеостаза детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани в качестве современного биологического маркера метаболизма хрящевой ткани хрящевого олигомерного матриксного протеина наряду с другими показателями, характеризующими метаболическое состояние организма.

Ключевые слова: хрящевой олигомерный матриксный протеин, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, дети.

Для цитирования: Белова, Ю.С. Карякина Е.В. Хрящевой протеин при различных типах дисплазии // РМЖ. 2017. № 19. С. 1352–1355.

ABSTRACT

Cartilage oligomeric matrix protein in various types of dysplasia

Belova Yu.S.¹, Karyakina E.V.²

¹Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky

²Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky

This study provides data about the importance of cartilage oligomeric matrix protein in the development of pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia, which prove that the most common causes of pseudoachondroplasia are mutations in the cartilage oligomeric matrix protein, which confirm a genetic predisposition to the disease. In multiple epiphyseal dysplasia the determination of cartilage oligomeric matrix protein provides the differential diagnosis in order to identify skeletal dysplasias in children with unexplained nerve symptoms.

It is suggested that there are phenotypic overlaps between pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia, which are proved by the identification of gene mutations in the cartilage oligomeric matrix protein. The analysis of the data presented in the review confirms that there are common pathogenetic mechanisms underlying the two clinically related achondroplasias, pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia.

The results of our own studies and published data justify the advisability of including cartilaginous oligomeric matrix protein into the metabolic homeostasis assessment of children with undifferentiated connective tissue dysplasia, as an up-to-date biological marker of the cartilage tissue metabolism, along with other indicators characterizing the metabolic state of the body.

Key words: cartilaginous oligomeric matrix protein, undifferentiated connective tissue dysplasia, children.

For citation: Belova Yu.S., Karyakina E.V. Cartilage oligomeric matrix protein in various types of dysplasia // RMJ. 2017. № 19. P. 1352–1355.

Хрящевой протеин, или хрящевой олигомерный матриксный протеин (ХОМП), известен как маркер метаболизма хрящевой ткани [1, 2], который играет немаловажную роль в ее организации, развитии и функционировании. Еще большую значимость этот белок приобрел после открытия мутаций в его гене, приводящих к таким патологическим состояниям, как псевдохондроплазия (ПХП) [3–5] и некоторые формы множественной эпифизарной дисплазии (МЭД) [6].

Псевдохондроплазия

ПХП представляет собой аутосомно-доминантную форму скелетной дисплазии, вызванной мутациями генов, коди-

рующих структурные компоненты хряща основного вещества соединительной ткани. Диагноз ПХП ставится на основании анализа семейного анамнеза и рентгенологического обследования, иногда для подтверждения диагноза проводятся фенотипические и геномные исследования [7]. Клиническими проявлениями заболевания могут быть деформация конечностей, сращение эпифизов, общая слабость связочного аппарата, непропорциональная низкорослость [8], растяжение связок, способствующее деформации конечностей, раннее начало развития артрита и остеоартроза [9].

H.R. Song et al. установили связь мутаций, происходящих в гене ХОМП, с малым ростом и патологическим укорочением предплечья и голени у взрослых пациентов с

ризомелической формой карликовости и диагнозом ПХП, поставленным на основании клинических и рентгенологических данных [10].

В основном большинство происходящих мутаций в гене ХОМП при ПХП затрагивают один из 8 кальцийсвязывающих доменов. Типичные для ПХП клинические и рентгенологические проявления описаны у 4-летней девочки и ее 31-летнего отца, у которых была определена связь мутации 1345-1347ССС в экзоне 13 ХОМП. Эти данные еще раз подтверждают, что ген ХОМП – единственный в настоящее время ген, отвечающий за возникновение и развитие ПХП, при этом важным условием для нормального функционирования ХОМП является наличие кальцийсвязывающих доменов [11].

В литературе имеется описание проявления у ребенка скелетной дисплазии, возникшей в результате сочетания фенотипов ПХП с мутацией в гене ХОМП, и спондилоэпифизарной врожденной дисплазии, вызванной мутациями в гене проколлагена II типа. У пробанда матери была ПХП, а его отец имел спондилоэпифизарную врожденную дисплазию. У ребенка по клиническим и рентгенологическим данным было заподозрено наличие обоих фенотипов, что подтверждалось молекулярным анализом. В данной семье имелась сегрегированность фенотипов. Приведенный случай больного с двойным гетерозиготным фенотипом может быть полезным в проведении консультаций семей по поводу риска возникновения патологии, а также дальнейшего прогнозирования течения заболевания [12].

В клинической практике иногда встречаются случаи сомнительного наследования ПХП. В двух семьях с ПХП, которые изначально считались представителями аутосомно-рецессивного наследования данной патологии, при изучении соматической мозаичности было установлено, что аутосомно-рецессивное наследование – это маловероятное явление, поэтому все случаи ПХП должны быть изучены на предмет мутаций в гене ХОМП [13]. Трудно диагностируемые состояния, сходные по своей симптоматике и клиническим проявлениям с ПХП, но без дефекта в гене ХОМП, могут быть заподозрены у пациентов с необычайно выраженной карликовостью, тяжелыми эпиметафизарными аномалиями [8], поэтому у таких пациентов должна проводиться дифференциальная диагностика.

За рубежом были проведены исследования в целях изучения пациентов, у родителей которых не было генетических изменений ХОМП. Описан случай мальчика-китайца, 2,7 года, с типичными клиническими проявлениями ПХП (непропорционально короткие конечности, низкорослость, брахидактилия), при этом на рентгенограммах у ребенка имелись очаги эпифизов, отмечались овальная форма тел позвонков и короткие трубчатые кости. Авторы данного исследования установили гетерозиготные мутации по результатам анализа секвенирования ДНК гена ХОМП, при этом у родителей ребенка не наблюдалось никакой генетической патологии [14]. Похожие наблюдения представлены в зарубежной литературе на примере пациентов детского возраста. У мальчика с ПХП и сильно выраженной низкорослостью были выявлены мутации в гене ХОМП, которые отсутствовали у обоих его родителей [15]. Аналогичные признаки отмечены у девочки 6 лет с ранней выраженной и тяжелой ПХП, при этом ее родители были здоровы по результатам клинического и рентгенологического обследования. Заболевание ребенка проявлялось ризомелической карликовостью, деформацией позвоночника, не-

стабильностью суставов и ранним развитием остеоартроза. У девочки не было отклонений от нормы до 3-месячного возраста, далее наблюдался замедленный темп роста конечностей относительно туловища. С возрастом ризомелическая карликовость стала очевидной, и с 15-месячного возраста, когда ребенок начал ходить, болезнь стала прогрессировать. На рентгенограммах отмечались очаги эпифизов и патологически сформированная вертлужная впадина [16].

Почти всегда причиной возникновения ПХП являются мутации в гене ХОМП, однако встречаются пациенты с ПХП, фенотип которых не имеет признаков данной мутации, что подтверждает генетическую предрасположенность к данному заболеванию [17].

Множественная эпифизарная дисплазия

МЭД – это форма хондродисплазии с аутосомно-доминантным типом наследования [18], вызываемая мутациями в генах ХОМП или коллагена IX типа [19]. Для данной наследственной патологии с нарушением эндохондрального окостенения характерны невысокий рост, овальная форма тел позвонков, короткие конечности и их деформация, проявляющаяся О-образным искривлением ног, дисплазией бедер, укорочением шейки бедра, скошенным дистальным концом большеберцовой кости, укорочением костей запястья и фаланг.

Сложный генетический фон делает МЭД клинически неоднородной [18]. В зависимости от молекулярно-генетических причин возникновения МЭД подразделяется на 6 типов. Первый тип – Fairbank – является аутосомно-доминантным заболеванием, молекулярно-генетическая причина которого заключается в мутации гена ХОМП [20].

Обычно МЭД передается по наследству как доминантный признак, однако у четверти пациентов это заболевание проявляется как рецессивный признак [21]. Как правило, к общим симптомам МЭД относятся боль и неподвижность суставов, но иногда заболевание сопровождается нервно-мышечными расстройствами с гипотонией и слабостью в мышцах, особенно в детском возрасте. Голландскими учеными описан клинический случай наблюдения семилетнего мальчика с небольшим ростом, слабостью в ногах и неуверенной походкой. Ребенку был поставлен диагноз «скелетная эпифизарная дисплазия, подтвержденная анализом ДНК, показавшим мутации в гене ХОМП». Целесообразность представленного исследования заключалась в проведении дифференциальной диагностики для выявления скелетных дисплазий у детей с необъяснимыми нервными симптомами [21].

Ряд авторов предполагают, что между ПХП и МЭД существуют фенотипические перекрытия, подтверждающиеся идентификацией ХОМП-генных мутаций. Так, при обследовании двух семей (одна с легкой формой ПХП, а вторая – с МЭД) была определена миссенс-мутация, связанная с заменой одного нуклеотида на другой и способствующая замене аминокислоты в полипептидной цепи, что привело к МЭД Fairbank [3]. В Корее проводились похожие исследования по определению мутаций в гене ХОМП у пациентов с ПХП и МЭД. При этом мутации в гене ХОМП имелись у всех 9 пациентов с ПХП, в то время как из 5 пациентов с МЭД они обнаружены только у 3-х пациентов [22]. Анализ приведенных данных подтверждает общие патогенетические механизмы, лежащие в основе двух клинически связанных хондроплазий – ПХП и МЭД [23].

Дисплазия соединительной ткани

Дисплазию соединительной ткани определяют как «генетически детерминированное нарушение развития соединительной ткани, приводящее к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях с прогрессирующим течением и определяющее особенности ассоциированной патологии» [24–26]. На сегодняшний день существуют 2 формы дисплазии соединительной ткани – дифференцированная и недифференцированная [27].

К *дифференцированной дисплазии* соединительной ткани относятся редко встречающиеся заболевания соединительной ткани с известным генным дефектом определенного типа наследования и яркими клиническими проявлениями. *Недифференцированная дисплазия* – достаточно часто встречающаяся патология у детей, при которой изменения в геноме происходят внутриутробно под воздействием многих факторов. Этот вид дисплазии характеризуется различными клиническими проявлениями.

Необходимость изучения дисплазии соединительной ткани обуславливается ее распространенностью в популяции, высоким уровнем инвалидности и связанным с инвалидностью снижением качества жизни данного контингента [28–32].

Патологические изменения метаболизма соединительной ткани, обнаруженные у новорожденных, в более позднем периоде становятся еще более выраженными, особенно в подростковом возрасте, когда происходит половое созревание и связанная с ним перестройка организма. В дальнейшем вовлекаются внутренние органы с развитием в них малых аномалий, нарушением функций и относительной декомпенсацией [33].

Вопросы дисплазии соединительной ткани волнуют не только педиатров, но и врачей других специальностей, т. к. в последнее время увеличилось количество пациентов с признаками данной патологии. Проведенный литературный анализ убедительно демонстрирует важное значение дисплазии соединительной ткани в возникновении, развитии и течении многих заболеваний [34].

Ярким примером дисплазии соединительной ткани является врожденная патология тазобедренного сустава – наиболее распространенный вид патологии опорно-двигательной системы у детей. Дисплазия тазобедренного сустава подразумевает патологию развития суставных структур в пре- и постнатальные периоды, в результате которой формируется неправильная пространственно-размерная конфигурация тазобедренного сустава (неправильное положение вертлужной впадины и головки бедра относительно друг друга).

Причин развития дисплазии тазобедренного сустава достаточно много. Чаще всего встречается дисплазия соединительной ткани, обусловленная наследственной предрасположенностью, в связи с чем врачу необходимо выявлять родственников с системными заболеваниями, негативно влияющими на метаболизм соединительной ткани, а также с дисплазией тазобедренных суставов. Существует мнение о неблагоприятном воздействии экологических факторов (загрязнение окружающей среды) на внутриутробное развитие плода. Гормональный фактор вызывает повышение уровня прогестерона на последних сроках беременности, способствуя структурным и функциональным нарушениям связочно-мышечного аппарата плода, что приводит к развитию нестабильности его тазобедренных суставов. Кроме того, в конце беременности в организме

матери вырабатывается в больших количествах гормон окситоцин, стимулирующий родовую деятельность и повышающий тонус мышц бедра плода, тем самым способствуя подвывиху его тазобедренных суставов. Данное явление чаще наблюдается у девочек. Развитию дисплазии тазобедренных суставов способствуют длительное течение родов, осложненных ягодичным предлежанием, а также тугое пеленание ребенка.

Тазобедренный сустав, один из самых крупных суставов нашего организма, выполняет опорную функцию и несет большую нагрузку при ходьбе и беге. При нормальной физиологии строение тазобедренного сустава представлено вертлужной впадиной, в которой находится головка бедренной кости, связанная с самой бедренной костью посредством шейки бедра, ниже которой находится большой вертел, к которому присоединяются мышцы ягодич. Суставная капсула тазобедренного сустава удерживается связками, крепящимися с одного конца к тазовой кости и с другого конца к бедренной кости. Оптимальное функционирование тазобедренного сустава достигается правильной конфигурацией и гармоничной взаимосвязанностью всех компонентов сустава. В клинической практике достаточно часто встречается патология того или иного компонента сустава: патологическое строение вертлужной впадины (изменение формы, утолщение дна), головки бедренной кости (изменение формы и размера), нарушение функционирования связочного аппарата головки бедренной кости, укорочение шейки бедренной кости при изменении ее диафизарного угла и антиверсии, изменение лимбуса, оссификация хрящевой ткани. Все перечисленные нарушения могут приводить к развитию дисплазии тазобедренного сустава.

В клинической практике дисплазия соединительной ткани проявляется в виде ацетабулярной дисплазии, дисплазии проксимального отдела бедренной кости и ротационной дисплазии.

К *ацетабулярной дисплазии* относится патологическое изменение вертлужной впадины бедра, в частности хрящевой ткани лимбуса, который под давлением головки деформируется и может вытесняться либо наружу, либо заворачиваться внутрь сустава, тем самым способствуя растяжению капсулы, развитию оссификационных процессов хрящевой ткани, что увеличивает смещение бедренной головки тазобедренного сустава.

Дисплазия проксимального отдела бедренной кости характеризуется изменением угла между вертлужной впадиной и головкой бедренной кости. При этом наблюдаются патологические нарушения в положении шейки бедренной кости в виде увеличения угла при инклинации или уменьшения диафизарного угла.

Ротационная дисплазия заключается в изменении положения головки бедренной кости по отношению к вертлужной впадине.

В зависимости от степени тяжести патологического процесса в тазобедренном суставе при дисплазии соединительной ткани выделяют: предвывих, подвывих и вывих.

Предвывих (стадия незрелого сустава) характеризуется неявно выраженными отклонениями в виде скошенных ацетабулярных углов крыши вертлужной впадины, некоторого смещения головки бедренной кости, которая из-за слабости капсулы имеет свойство свободно вывихиваться и возвращаться на место. Данное явление называется синдромом соскальзывания. Сустав в этом случае считается

правильно сформированным, но незрелым. При этой форме дисплазии вовремя проведенные лечебные мероприятия дают положительный эффект.

Для *подвывиха* бедра (стадия начальных морфологических изменений в суставе) характерно смещение головки бедра в сторону или кверху относительно вертлужной впадины, однако при этом она не выходит за ее пределы. Прогноз благоприятный, возможно формирование полноценного сустава при условии ранней адекватной терапии.

При *вывихе* бедра происходит полный выход головки бедренной кости из вертлужной впадины. Вывих может быть врожденным или приобретенным в результате неправильного лечения предыдущих стадий заболевания.

Предварительный диагноз дисплазии соединительной ткани у детей основывается на выявленных при внешнем осмотре особенностях: ограничение отведения бедра, укорочение его при одинаковом положении ног, согнутых в коленях и тазобедренных суставах (на пораженной конечности колено расположено ниже по сравнению со здоровой конечностью), наличие асимметрии ягодичных складок и симптом щелчка (симптом Маркса – Ортолани). При наличии указанных признаков диагноз уточняется с помощью УЗИ и рентгенологического исследования у детей после 3-х месяцев жизни.

Возможность применения хрящевого олигомерного матриксного протеина в оценке метаболизма хрящевой ткани при дисплазии соединительной ткани

В настоящее время недифференцированная дисплазия соединительной ткани у детей – часто встречающееся явление [35–37].

Недостаточная изученность метаболических процессов при данной патологии требует поиска новых диагностических показателей для оценки происходящих явлений и понимания механизмов их развития. Для решения этой задачи было проведено исследование, направленное на изучение метаболического состояния 43 детей (34 девочки и 9 мальчиков) младшего возраста с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. У 14 обследованных детей был двусторонний и у 29 – односторонний врожденный вывих бедра. Состояние метаболического гомеостаза детей оценивалось с помощью клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования. Клиническое обследование заключалось в определении фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани, инструментальное – в проведении рентгенографии. С помощью лабораторных методов определялись общепринятые показатели метаболического гомеостаза (СОЭ, гемоглобин, лейкоцитарная формула, общий белок, альбумин, глюкоза, мочевины, С-реактивный протеин, фракции билирубина), а также изучались обмен хрящевой ткани (ХОМП, сульфатированные гликозаминогликаны), состояние иммунной системы (цитокины: IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, иммуноглобулины: А, М, G, E) и свободнорадикальные процессы (гидроперекиси, малоновый диальдегид, супероксиддисмутаза, церулоплазмин).

Анализ результатов данного исследования показал, что у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани имелись отрицательная направленность традиционных лабораторных показателей, несостоятельность иммунной системы и активность свободнорадикальных процессов. При этом обращало на себя внимание ста-

тистически достоверное ($p < 0,01$) повышение уровня ХОМП и сульфатированных гликозаминогликанов по сравнению с их уровнем у практически здоровых детей, что свидетельствовало о нарушении метаболических процессов в хрящевой ткани. Таким образом, у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани имелись выраженные нарушения метаболического гомеостаза, подтвержденные лабораторными методами исследования. В педиатрии, как нигде, необходима ранняя диагностика патологических состояний для своевременного выбора тактики ведения этой особой группы пациентов. Принимая во внимание имеющиеся литературные данные и результаты собственных исследований, считаем необходимым включить в изучение метаболического гомеостаза у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани оценку современных биологических маркеров метаболизма хрящевой ткани, в частности ХОМБ, наряду с другими показателями, характеризующими метаболический статус организма.

Литература

1. Гнилорыбов А.М., Хрещак Т.П. Роль олигомерного матриксного протеина хряща в диагностике поражения суставов // Укр. ревматол. журн. 2004. №17(3). С. 8–11 [Gnilorybov A.M., Hreshchak T.P. Role of oligomernogo matriksnogo proteina hrjashha v diagnostike porazhenija sustavov // Ukr. revmatol. zhurn. 2004. №17(3). S. 8–11 (in Russian)].
2. Белова Ю.С. Биологическая роль олигомерного матриксного белка хряща в обменных процессах соединительной ткани // Успехи физиологических наук. 2015. Т. 46. №4. С. 90–96 [Belova Ju.S. Biologicheskaja rol' oligomernogo matriksnogo belka hrjashha v obmennyh processah soedinitel'noj tkani // Uspehi fiziologicheskikh nauk. 2015. T. 46. №4. S. 90–96 (in Russian)].
3. Briggs M.D., Mortier G.R., Cole W.G. et al. Diverse mutations in the gene for cartilage oligomeric matrix protein in the pseudoachondroplasia-multiple epiphyseal dysplasia disease spectrum // Am J. Hum. Genet. 1998. Vol. 62(2). P. 311–319.
4. Hecht J.T., Makitie O., Hayes E. et al. Chondrocyte cell death and intracellular distribution of COMP and type IX collagen in the pseudoachondroplasia growth plate // J. Orthop. Res. 2004. Vol. 22(4). P. 759–767.
5. Maddox B.K., Mokashi A., Keene D.R., B chinger H.P. A cartilage oligomeric matrix protein mutation associated with pseudoachondroplasia changes the structural and functional properties of the type 3 domain // J. Biol. Chem. 2000. Vol. 14. №275(15). P. 11412–11417.
6. Posey K.L., Hecht J.T. The role of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in skeletal disease // Curr. Drug. Targets. 2008. Vol. 9(10). P. 869–877.
7. Liu F.X., Li Z.L., Wei Z.J. et al. Genetic analysis and serum level of cartilage oligomeric matrix protein in patients with pseudoachondroplasia // Chin. Med. J. (Engl). 2010. Vol. 123(16). P. 2181–2184.
8. Spranger J.W., Zabel B., Kennedy J. et al. A disorder resembling pseudoachondroplasia but without COMP mutation // Am. J. Med. Genet. A. 2005. Vol. 1. №132A(1). P. 20–24.
9. Vranka J., Mokashi A., Keene D.R. et al. Selective intracellular retention of extracellular matrix proteins and chaperones associated with pseudoachondroplasia // Matrix. Biol. 2001. Vol. 20(7). P. 439–450.
10. Song H.R., Li Q.W., Oh C.W. et al. Mesomelic dwarfism in pseudoachondroplasia // J. Pediatr. Orthop. B. 2004. Vol. 13(5). P. 340–344.
11. Shotelersuk V., Punyashtithi R. A novel mutation of the COMP gene in a Thai family with pseudoachondroplasia // Int J. Mol. Med. 2002. Vol. 9(1). P. 81–84.
12. Unger S., Korkko J., Krakow D. et al. Double heterozygosity for pseudoachondroplasia and spondyloepiphyseal dysplasia congenital // Am J. Med. Genet. 2001. Vol. 22. № 104(2). P. 140–146.
13. Ferguson H.L., Deere M., Evans R. et al. Mosaicism in pseudoachondroplasia // Am J. Med. Genet. 1997. Vol. 13. №70(3). P. 287–291.
14. Xie X., Liao L., Gao J., Luo X. A novel COMP mutation in a Chinese patient with pseudoachondroplasia // Gene. 2013. Vol. 10. №522(1). P. 102–106.
15. Elliott A.M., Bocangel P., Reed M.H., Greenberg C.R. A novel COMP mutation in an Inuit patient with pseudoachondroplasia and severe short stature // Genet. Mol. Res. 2010. Vol. 8. №9(3). P. 1785–1790.
16. Radlovi V., Smoljani Z., Radlovi N. et al. Pseudoachondroplasia: a case report // Srp. Arh. Celok. Lek. 2013. Vol. 141(9–10). P. 676–679.
17. Jung W.W., Balce G.C., Cho J.W. et al. COMP and COL9A3 mutations and their relationship to the pseudoachondroplasia phenotype // Int J. Mol. Med. 2010. Vol. 26(6). P. 885–891.
18. Czarny-Ratajczak M., Lohiniva J., Rogala P. et al. A mutation in COL9A1 causes multiple epiphyseal dysplasia: further evidence for locus heterogeneity // Am. J. Hum. Genet. 2001. Vol. 69(5). P. 969–980.
19. Bönemann C.G., Cox G.F., Shapiro F. et al. A mutation in the alpha 3 chain of type IX collagen causes autosomal dominant multiple epiphyseal dysplasia with mild myopathy // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2000. Vol. 1. №97(3). P. 1212–1217.

сайт
для практикующих
врачей

всегда на связи



www.rmj.ru



Полные тексты статей по заболеваниям органов и систем у детей и подростков в разделе «Педиатрия».

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы в разделе «Избранное» после регистрации в личном кабинете!

Применение топической терапии в лечении риносинусита у детей

Профессор А.И. Крюков^{1,2}, профессор Н.Л. Кунельская^{1,2}, д.м.н. А.Ю. Ивойлов^{1,2,3}, к.м.н. А.И. Мачулин¹, к.м.н. В.В. Яновский¹

¹ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗ г. Москвы

²ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского» ДЗ г. Москвы

РЕЗЮМЕ

В статье освещены вопросы эпидемиологии, этиологии, классификации, клиники и лечения острого риносинусита (ОРС) у детей. Представлен обзор литературных данных и результатов клинических исследований по изучению роли патогенной флоры в этиологии ОРС. Лечение риносинусита у детей является одной из актуальных проблем в современной оториноларингологии. Основные направления лечения риносинусита включают: системную и топическую антибактериальную терапию; неспецифическую гипосенсибилизирующую терапию; ирригационно-элиминационную терапию (ИЭТ) (носовой душ, метод перемещения лекарственных средств, ретроназальный душ с физиологическим раствором, с минеральной и морской водой); физиотерапию; иммунокоррекцию; топическую кортикостероидную терапию; антимикотическую терапию; терапию интраназальными деконгестантами (сосудосуживающие средства); терапию средствами природного происхождения. Несмотря на широкое использование различных методов лечения, на сегодняшний день остается актуальным назначение топических антисептиков в терапии риносинусита у детей. Представлены данные по использованию интраназальных деконгестантов (Сиалор Рино) и препаратов на основе морской соли (Сиалор Аква) в терапии ОРС. Выбор препаратов для проведения местной противовоспалительной терапии должен быть обоснован эффективностью и безопасностью их использования.

Ключевые слова: дети, ОРС, топический антисептик, ирригационно-элиминационная терапия, деконгестанты, Сиалор Аква, Сиалор Рино.

Для цитирования: Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Ивойлов А.Ю. и др. Применение топической терапии в лечении риносинусита у детей // РМЖ. 2017. № 19. С. 1357–1359.

ABSTRACT

The topical therapy in the treatment of rhinosinusitis in children

Kryukov A.I.^{1,2}, Kunelskaya N.L.^{1,2}, Ivoylov A.Yu.^{1,2,3}, Machulin A.I.¹, Yanovsky V.V.¹

¹Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute named after L.I. Sverzhevskiy, Moscow

²Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

³Children's city hospital №9 named after G.N. Speransky, Moscow

The article covers the issues of epidemiology, etiology, classification, clinic and treatment of acute rhinosinusitis (ARS) in children. The review of literature data and the results of clinical studies on the role of pathogenic flora in the etiology of ARS are presented. Treatment of rhinosinusitis in children is one of the topical problems in modern otorhinolaryngology. The main directions of the treatment of rhinosinusitis include: systemic and topical antibacterial therapy; nonspecific hyposensitizing therapy; irrigation-elimination therapy (IET) (nasal shower, method of moving medicines, retronasal shower with saline solution, mineral and sea water); physiotherapy; immunocorrection; topical corticosteroid therapy; antimycotic therapy; therapy with intranasal decongestants (vasoconstrictors); natural drugs therapy. Despite the widespread use of various treatment methods, to date, remains relevant purpose of topical antiseptics in the treatment of rhinosinusitis in children. Presents data on the use of the decongestants (Sialor Rhino) and products based on sea salt (Sialor Aqua) in the treatment of ARS. The choice of drugs for local anti-inflammatory therapy must be justified by the efficiency and safety of their use.

Key words: children, ARS, topical antiseptic, irrigation-elimination therapy, decongestants, Sialor Aqua, Sialor Rhino.

For citation: Kryukov A.I., Kunelskaya N.L., Ivoylov A.Yu. et al. The topical therapy in the treatment of rhinosinusitis in children // RMJ. 2017. № 19. P. 1357–1359.

Введение

Согласно европейскому согласительному документу по риносинуситу и назальному полипозу (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps, EPOS 2007) [1], риносинусит определяется как воспаление носа и околоносовых пазух, характеризующееся двумя или более симптомами, один из которых представляет собой назальную обструкцию или выделения из носа (передние/задние), возможно сочетание с давлением и болью в области лица, снижением или потерей обоняния.

Острые респираторно-вирусные заболевания (ОРВИ) занимают значительное место среди всех заболеваний

респираторного тракта в детском возрасте. На их долю приходится более 90% всех болезней респираторной системы в детском возрасте. При этом в 96% случаев острый риносинусит (ОРС) является следствием вирусной инфекции, особенно при его длительности не более одной недели, и только в 0,5–2% случаев он вызван бактериальной инфекцией.

Ежегодно в России ОРС переносят около 10 млн человек, считается, что это заниженные показатели, т. к. пациенты с легкими формами заболевания не обращаются к врачу. Эпидемиологическая статистика, приведенная в редакции EPOS 2012 [2], показала, что распространенность

ОРС находится в пределах 6–15% в разных странах мира. Причем у детей младше 4-х лет ежегодно регистрируется 2 случая на 1000 человек детского населения, а в возрасте 12–17 лет – 18 случаев. В Москве на долю ОРС приходится около 27–30% всех случаев патологии верхних отделов дыхательных путей у детей [3].

ОРС в детском возрасте чаще, чем у взрослых, сопровождается осложнениями. Так, по данным М.Р. Богомилского (2001), у детей до 3-х лет он наблюдается в 94,7% случаев, при этом у 10–22% детей осложнения протекают в форме гнойно-септических орбитальных процессов, а у 2,1% – в форме внутричерепных патологий [4]. Согласно данным В.Ф. Учайкина (2003), у 43,2% детей ОРС сопровождается острой пневмонией, а у 20,3% диагностируется хроническая пневмония.

Воспалительные изменения слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух могут быть обусловлены разными факторами: бактериальной, вирусной инфекцией, физической или химической травмой, аллергической реакцией и др. В детском возрасте важными местными факторами, способствующими нарушению вентиляционной и дренажной функций пазух, а также предрасполагающими к развитию ОРС, являются: особенности архитектоники носовой полости (искривление перегородки носа, шипы, гребни); гипертрофия аденоидных вегетаций, аденоидит; инородные тела полости носа; баротравмы; нарушение мукоцилиарного транспорта (дискинезия ресничек); кариес (особенно четырех верхних зубов) [5].

Наиболее часто у детей ОРС становится осложнением вирусной инфекции (70–80%). Причиной его чаще всего выступают респираторно-синцитиальный вирус, вирус парагриппа, аденовирусы, риновирус, коронавирус и т. д. При этом в подавляющем большинстве случаев регистрируется риновирусная (около 70%) или аденовирусная (около 15%) инфекции [6]. Из-за высокой изменчивости возбудителя концентрация специфических антител в слизистой оболочке оказывается низкой. Патогены проникают внутрь клетки, инфицируют эпителиоциты и начинают размножаться. Это приводит к запуску противовирусного иммунного ответа, выделяются противовирусные цитокины, отекает слизистая оболочка, что способствует привлечению новых клеток воспаления. В дальнейшем присоединяется бактериальная флора, и характер воспаления соответственно меняется.

Наиболее частые возбудители бактериального ОРС: *Str. pneumonia*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, менее – *Str. pyogenes*, *Staph. aureus* (особенно у детей младшей возрастной группы), доля анаэробной микрофлоры составляет 6% [7, 8].

Надо помнить о том, что ОРС может быть вызван такими внутриклеточными паразитами, как хламидии и микоплазма, особенно у детей до 3-х лет.

В последнее время отмечается рост грибковых синуситов, в этиологии которых наибольшее значение отводится плесневым грибам рода *Aspergillus* [9].

На сегодняшний день существует несколько **классификаций** риносинусита, дополняющих друг друга.

Классификация по длительности течения процесса (EPOS 2012)

Острый риносинусит – симптоматика полностью исчезает в течение 12 нед.

Хронический риносинусит – заболевание продолжается более 12 нед. без полного излечения, может наблюдаться усиление симптомов.

Рецидивирующий острый риносинусит – у пациента в течение года отмечается 4 и более эпизодов ОРС, при каждом из которых симптомы сохраняются не более 12 нед с последующим полным их разрешением [10].

Классификация по степени тяжести течения процесса: легкая, среднетяжелая, тяжелая [11].

Классификация по этиологическому фактору (EPOS 2012)

Вирусный риносинусит – любые ринологические симптомы, возникающие на фоне ОРВИ, сохраняются не более 10 дней при отсутствии признаков бактериального синусита.

Поствирусный риносинусит – ринологическая симптоматика сохраняется более 10 дней или усиливается после 5-го дня и длится менее 12 нед. Ситуация не подпадает под критерии определения бактериального риносинусита.

Острый бактериальный риносинусит – состояние, при котором у пациентов есть 2 или более из следующих признаков: одностороннее слизистое отделяемое из носа или появление гнойного отделяемого в носовых ходах; выраженная боль (чаще односторонняя) в области проекции околоносовых пазух; фебрилитет (лихорадка более 38°); изменения в анализах крови (повышение С-реактивного белка, СОЭ, лейкоцитоз); клиническое ухудшение состояния на фоне относительно нетяжелого течения заболевания.

Классификация по топике процесса (МКБ-10): верхнечелюстной, этмоидальный, фронтальный и сфеноидальный синусит.

Лечение

Основные направления лечения риносинусита включают:

- системную и топическую антибактериальную терапию (с учетом идентификации возбудителя и его чувствительности к антибактериальным препаратам);
- неспецифическую гипосенсибилизирующую терапию;
- ирригационно-элиминационную терапию (ИЭТ) (носовой душ, метод перемещения лекарственных средств, ретроназальный душ с физиологическим раствором, с минеральной и морской водой);
- физиотерапию (лазерное облучение, магнитотерапия, ультрафиолетовое облучение, различные типы ультразвука, электрический ток малой силы);
- иммунокоррекцию (лизаты бактерий, системные иммуномодулирующие препараты);
- топическую кортикостероидную терапию (топические интраназальные кортикостероиды);
- антимикотическую терапию (при высевании патогенной грибковой флоры в диагностически значимых количествах);
- терапию интраназальными деконгестантами (сосудосуживающие средства);
- терапию средствами природного происхождения.

Согласно европейскому согласительному документу по лечению риносинусита (EPOS-2012) использование ИЭТ при лечении риносинусита у взрослых и детей снижает интенсивность воспаления [12]. Применение ИЭТ оказывает терапевтическое действие на сосудистую систему, при этом снижается отек слизистой оболочки, нормализуется продукция назального секрета, восстанавливается мукоцилиарный транспорт. ИЭТ направлена на вымывание из полости носа различных пылевых частиц, слизи, бактерий, вирусов, биологически активных про-

дуктов воспаления (токсины, гистамин, лейкотриены, эозинофильно-катионный протеин и т. д.) [13, 14]. При использовании изотонического раствора у пациентов с риносинуситом улучшается носовое дыхание, нормализуются реологические свойства слизи, а также отмечается легкий деконгестивный эффект. Широкое применение изотонических препаратов на основе морской соли является обоснованной тактикой при лечении ОРС как у взрослых, так и у детей. Содержащиеся в морской воде соли и микроэлементы способствуют двигательной активности ресничек, активизации репаративных процессов в клетках слизистой оболочки носа, нормализации работы ее желез [15]. К данной группе препаратов, разрешенных для применения в детской практике, относится препарат Сиалор Аква.

В составе препарата Сиалор Аква основным активным веществом является морская вода. Морская вода, используемая в препарате, имеет сбалансированный состав и содержит важные микроэлементы (натрий, магний, кальций, калий, гидрокарбонаты, хлориды, сульфаты). При лечении заболеваний полости носа и носовых пазух у детей используется следующая дозировка:

- пациентам до 1 года – в каждый носовой ход по 1–2 капли средства Сиалор Аква не более 3 р./сут;
- пациентам с 1 года до 7 лет – в каждый носовой ход по 2 капли средства Сиалор Аква не более 4 р./сут;
- пациентам с 7 лет до 16 лет – в каждый носовой ход по 1–2 капли средства Сиалор Аква не более 6 р./сут;
- пациентам от 18 лет – в каждый носовой ход по 2–3 капли средства Сиалор Аква до 8 р./сут.

Средний курс лечения составляет до 2–4 нед., при необходимости курс терапии можно повторять через 1 мес. Таким образом, свойства препарата Сиалор Аква обуславливают его выбор для проведения ИЭТ у детей с риносинуситами.

Основное звено в патогенезе ОРС – блокада соустьев околоносовых пазух из-за возникновения отека слизистой оболочки. Одним из направлений в терапии ОРС является восстановление проходимости соустьев околоносовых пазух (восстановление их аэрации и дренажной функции). К вспомогательной терапии, способствующей в кратчайшие сроки устранить отек слизистой оболочки носа, восстановить носовое дыхание и проходимость естественных соустьев, можно отнести назначение местных сосудосуживающих препаратов (деконгестантов). Данные препараты могут применяться в виде капель и аэрозолей. Топические деконгестанты обладают свойствами, влияющими на регуляцию тонуса кровеносных сосудов полости носа. Активируя адренергические рецепторы, они вызывают сокращение кавернозной ткани носовых раковин, тем самым расширяя носовые ходы и улучшая носовое дыхание. По механизму действия большинство топических деконгестантов являются α -адреномиметиками. Кратковременное применение топических деконгестантов не приводит к функциональным и морфологическим изменениям в слизистой оболочке. Однако длительное (более 10 дней) применение может вызвать выраженный отек в полости носа, с последующим изменением строения слизистой оболочки, т. е. стать причиной формирования медиантозного ринита [15].

При лечении ОРС у детей как средство топической вспомогательной терапии используется сосудосуживающий препарат Сиалор Рино. Основным действующим веществом в составе назальных капель является оксиметазолин, который относится к α -адреномиметикам. Оксиме-

тазолин оказывает выраженное сосудосуживающее действие, уменьшает гиперемиию и отек слизистых оболочек носа, значительно снижает выраженность ринореи, улучшает носовое дыхание и повышает качество жизни пациентов с ринитом. После интраназального применения действия препарата Сиалор Рино реализуется в течение нескольких минут и длится до 12 часов.

Основными показаниями к применению является восстановление дренажной функции у пациентов с воспалительными заболеваниями околоносовых пазух носа, средним отитом и евстахиитом. Препарат также может применяться курсами для лечения острых форм респираторных заболеваний, которые сопровождаются ринореей. Назальные капли Сиалор Рино выпускаются в форме 0,05, 0,025 или 0,01% растворов в полимерных тубиках-капельницах по 2 мл.

Способ применения и дозы:

- взрослым и детям старше 6 лет – 0,05% раствор препарата по 1–2 капли в каждый носовой ход 2–3 р./сут;
- детям от 1 года до 6 лет – по 1–2 капли 0,025% раствора в каждый носовой ход 2–3 р./сут;
- детям в возрасте до 4-х недель – 0,01% раствор по 1 капле в каждый носовой ход 2–3 р./сут;
- с 5-й недели жизни ребенка и до 1 года – по 1–2 капли в каждый носовой ход 2–3 р./сут.

Более 7 дней использовать препарат Сиалор Рино не рекомендуется (учитывая риск развития привыкания). Обладая небольшой системной абсорбцией, Сиалор Рино хорошо переносится.

Заключение

Одним из вспомогательных методов лечения ОРС у взрослых и детей является назначение ИЭТ, которая снижает интенсивность воспаления, оказывает терапевтическое действие на сосудистую систему, при этом снижается отек слизистой оболочки, нормализуется продукция назального секрета, восстанавливается мукоцилиарный транспорт. Широкое применение изотонических препаратов на основе морской соли (Сиалор Аква) является обоснованной тактикой при лечении ОРС как у взрослых, так и у детей. Топические деконгестанты (Сиалор Рино) являются важным компонентом патогенетической и симптоматической терапии ОРС. Своевременное применение этих препаратов способствует быстрому улучшению носового дыхания. Уменьшение отека слизистой оболочки создает хорошие предпосылки для проникновения в глубокие отделы носовой полости и околоносовых пазух эффективных концентраций других интраназальных препаратов, применяемых для лечения ОРС, что положительно сказывается на результативности лечения острых инфекций верхних дыхательных путей.

Литература

1. Fokkens W., Lund V., Mullol J., European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps group. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007 // Rhinol. Suppl. 2007. Vol. 20. P. 1–136.
2. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012 // Rhinol. Suppl. 2012. Vol. 23. № 3. P. 1–298.
3. Крюков А.И., Ивойлов А.Ю., Захарова А.Ф. и др. Структура заболеваемости детей с госпитальной патологией ЛОР-органов по результатам мониторинга детских стационаров Москвы // Вестник оториноларингологии. 2015. Т. 80. №4. С. 65–68. [Kryukov A.I., Ivoilov A.YU., Zaharova A.F. i dr. Struktura zabollevaemosti detej s gospital'noj patologiej LOR-organov po rezul'tatam monitoringa detskih stacionarov Moskvy // Vestnik otorinolaringologii. 2015. T. 80. №4. S. 65–68. (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Практика использования тиамфеникола глицината ацетилцистеината при респираторной патологии у детей: вопросы и ответы

К.М.Н. Н.Г. Колосова, Д.М.Н. А.Б. Малахов

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Глобальное распространение антибиотикорезистентности среди возбудителей внебольничных респираторных заболеваний на фоне сокращения разработок новых антибиотиков представляет серьезную угрозу здравоохранению большинства стран мира. В связи с этим необходимо рациональное использование антибактериальных препаратов с учетом природной активности и приобретенной резистентности возбудителя, а также тяжести и осложнений заболевания. Альтернативой системному применению антибиотиков в ряде случаев является топическое использование препаратов. В статье рассматриваются вопросы применения, эффективности и безопасности тиамфеникола глицината ацетилцистеината (ТГА) при респираторных заболеваниях у детей. В России ТГА представлен препаратом Флуимуцил®-антибиотик ИТ и выпускается в виде лиофилизата для приготовления раствора, который можно использовать для инъекций и ингаляций. ТГА помогает улучшить течение заболевания, в ряде случаев избежать инвазивных процедур и сократить применение системных антибиотиков.

Ключевые слова: респираторные инфекции, дети, тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат, антибиотикотерапия, ингаляционная терапия, риносинусит, острый бронхит.

Для цитирования: Колосова Н.Г., Малахов А.Б. Практика использования тиамфеникола глицината ацетилцистеината при респираторной патологии у детей: вопросы и ответы // РМЖ. 2017. № 19. С. 1360–1363.

ABSTRACT

Practice of using thiamphenicol glycinate acetylcysteinate for respiratory pathology treatment in children: frequently asked questions

Kolosova N.G., Malakhov A.B.

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

The global spread of antibiotic resistance among pathogens of community-acquired respiratory diseases against the background of a reduction in the development of new antibiotics is a serious threat to public health in most countries of the world. In this regard, it is necessary to rationally use the antibacterial drugs taking into account the natural activity and acquired resistance of the pathogen, as well as the severity and complications of the disease. An alternative to the systemic use of antibiotics in some cases is the topical use of drugs. The article deals with the use, effectiveness and safety of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate (TGA) for respiratory diseases in children. In Russia, TGA is represented by the preparation Fluimucil®-antibiotic IT, and is available as a lyophilizate for the preparation of a solution that can be used for injections and inhalations. TGA helps to improve the course of the disease, in some cases avoid invasive procedures and reduce the use of systemic antibiotics.

Key words: respiratory infections, children, thiamphenicol glycinate acetylcysteinate, antibiotic therapy, inhalation therapy, rhinosinusitis, acute bronchitis.

For citation: Kolosova N.G., Malakhov A.B. Practice of using thiamphenicol glycinate acetylcysteinate for respiratory pathology treatment in children: frequently asked questions // RMJ. 2017. № 19. P. 1360–1363.

В последние годы проблема антибиотикорезистентности приобрела важное социально-экономическое значение. Глобальное распространение антибиотикорезистентности среди возбудителей инфекционных болезней человека, в т. ч. внебольничных респираторных заболеваний, происходящее на фоне сокращения разработок новых антибиотиков, представляет серьезную угрозу здравоохранению большинства стран мира. В этой связи необходимо назначение антибиотиков с учетом природной активности препаратов и приобретенной резистентности возбудителя, а также тяжести и осложнений заболевания [1]. К основным возбудителям внебольничных инфекций дыхательных путей у детей относится ограниченная группа микроорганизмов: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и *Streptococcus pyogenes*.

Однако этиология заболеваний в амбулаторной практике редко устанавливается, и терапия назначается эмпирически. При большинстве респираторных заболеваний (ОРВИ, острый ларингит, трахеит, бронхит, фарингит, острый ринит) системная антибиотикотерапия чаще всего не оправдана [2]. В то же время в ряде случаев острого тонзиллита и риносинусита назначение антибиотиков показано, но должно быть серьезно обосновано. В связи с этим обсуждаются возможности использования местных антибактериальных препаратов как альтернативы системным.

В настоящее время накоплен значительный опыт топического использования тиамфеникола глицината ацетилцистеината (ТГА, препарат Флуимуцил®-антибиотик ИТ) при различных респираторных заболеваниях. И если ЛОР-врачи хорошо знакомы с данным препаратом, то у педиат-

ров опыт его применения недостаточен и часто возникают вопросы о правильном использовании и месте данного препарата в амбулаторной практике. На некоторые вопросы мы постараемся ответить.

Что из себя представляет ТГА?

ТГА – комплексный препарат, содержащий антибиотик широкого спектра действия тиамфеникол и прямой муколитик N-ацетилцистеин. После всасывания ТГА расщепляется на ацетилцистеин и тиамфеникол. Ассоциация с N-ацетилцистеином препятствует его разрушению и обеспечивает в очаге воспаления бактерицидную концентрацию [3]. Ацетилцистеин – муколитик, способный менять реологические свойства секрета за счет разрыва свободных сульфгидрильных групп мукополисахаридов мокроты, уменьшая ее вязкость. Кроме того, ацетилцистеин увеличивает секрецию менее вязких сиаломуцинов бокаловидными клетками, снижает адгезию бактерий на эпителиальных клетках слизистой оболочки бронхов, разрушает бактериальные биопленки и препятствует их образованию. Препарат оказывает аналогичное действие на секрет, образующийся при воспалительных заболеваниях носоглотки и уха. Кроме муколитического, препарат обладает антиоксидантным действием за счет SH-группы, способной нейтрализовать окислительные токсины. Проникая внутрь клетки, ацетилцистеин дезацетилируется, высвобождая L-цистеин – аминокислоту, необходимую для синтеза глутатиона, который является важным антиоксидантным фактором внутриклеточной защиты, предохраняет альфа₁-антитрипсин (ингибитор эластазы) от инактивирующего воз-

действия НОСl – мощного окислителя, вырабатываемого миелопероксидазой активных фагоцитов [3, 4].

В России ТГА представлен препаратом Флуимуцил®-антибиотик ИТ и выпускается в виде лиофилизата для приготовления раствора, который можно использовать для инъекций и ингаляций. Один флакон препарата содержит активное вещество тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат 810 мг (в пересчете на тиамфеникол – 500 мг) и вспомогательное вещество динатрия эдетат, к нему прилагается 1 ампула растворителя (вода для инъекций) [3].

К какой группе антибиотиков относится тиамфеникол?

Тиамфеникол – препарат из группы амфениколов, являющийся синтетическим производным природного антибиотика хлорамфеникола (левомецетина). Тиамфеникол имеет схожую с хлорамфениколом антимикробную активность, но в отличие от него в меньшей степени подвержен биотрансформации в организме и обладает лучшим профилем безопасности. Широкий спектр действия амфеникола включает большинство грамположительных (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus spp.*, *Haemophilus influenzae*) и грамотрицательных аэробных (*Klebsiella spp.* и др.), анаэробных, атипичных бактерий (хламидии, микоплазмы, риккетсии), спирохет. Механизм действия фениколов связан с подавлением синтеза белка в бактериальной клетке за счет воздействия на 50S субъединицу рибосом. Препараты действуют бактериостатически, но в высоких концентрациях способны оказывать бактерицидный эффект в отношении некоторых возбудителей (в частно-

ФЛУИМУЦИЛ® - АНТИБИОТИК ИТ

Единственный комбинированный препарат в России, сочетающий муколитик и антибиотик



- ➔ Создает высокие концентрации препарата в очаге воспаления*
- ➔ Возможности применения местно и в небулайзерной терапии:
 - ➔ местно при синуситах, экссудативных средних отитах**
 - ➔ в ингаляционной терапии при острых бронхитах, синуситах, ларинготрахеитах**

Антибиотик широкого спектра
Тиамфеникола глицинат - 500мг

Прямой муколитик
N-ацетилцистеин - 300мг

Активен в отношении всех
основных возбудителей инфекций
дыхательных путей *

Разжижает слизь, снижает
адгезию бактерий, облегчает
проникновение антибиотика **

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

сти, пневмококка и гемофильной палочки) [3, 5–7].

Какова безопасность использования тиамфеникола в педиатрической практике?

Отсутствие нитрогруппы (NO₂) в молекуле тиамфеникола, с которой связывают развитие побочных эффектов при использовании хлорамфеникола (в частности, при апластической анемии), позволило снизить частоту нежелательных явлений, которые наблюдаются в редких случаях при системном использовании препарата. Анализ многолетнего использования препарата показывает, что на фоне системного применения тиамфеникола может развиваться незначительное обратимое снижение лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов (у 1,0–1,4% пациентов), а тяжелые нежелательные эффекты со стороны системы кроветворения наблюдались лишь в единичных случаях, в десятки раз реже, чем при использовании хлорамфеникола [6–9].

Каковы показания к применению ТГА?

Флуимуцил®-антибиотик ИТ применяют для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами и сопровождающимися мукостазом [3]:

заболеваний верхних дыхательных путей и ЛОР-органов (экссудативный средний отит, синусит, ларинготрахеит);

заболеваний нижних дыхательных путей (острый и хронический бронхит, затяжная пневмония, абсцесс легких, эмфизема, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз, бронхиолит, коклюш).

Препарат можно применять для профилактики и лечения бронхолегочных осложнений после торакальных хирургических вмешательств (бронхопневмония, ателектаз), обструктивных и инфекционных осложнений трахеостомии, при подготовке к бронхоскопии, после бронхоаспирации. При сопутствующих неспецифических формах респираторных инфекций для улучшения дренирования, в т. ч. кавернозных очагов, при микобактериальных инфекциях.

Безопасность N-ацетилцистеина подтверждена многочисленными исследованиями в Cochrane Collaboration. Есть ли аналогичная доказательная база безопасности в отношении ТГА?

В настоящее время накоплен значительный опыт топического использования ТГА при различных заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей, как острых, так и хронических (риносинусита, среднего отита, тонзиллофарингита и др.) [4]. Имеются клинические данные об использовании препарата у взрослых и детей с острыми бактериальными инфекциями нижних дыхательных путей и мукостазом (трахеобронхит), при хроническом бронхите, хронической обструктивной болезни легких, муковисцидозе [6, 8, 9].

Чем обусловлена эффективность препарата при ингаляционном введении?

Экспериментально установлено, что при аэрозольном пути введения препарата Флуимуцил®-антибиотик ИТ (500 мг) в течение часа достигается его концентрация в крови, сопоставимая с парентеральным применением. Это способствует высокой фармацевтической биодоступности. Процентное содержание препарата ТГА, связывающее протеины, составляет примерно 14%, обеспечивая оптимальные тканевые проникновения даже при респираторном распределении с соотношением концентрации антибиотика в ткани и плазме, близком к еди-

нице [3, 4, 9].

Как правильно использовать Флуимуцил®-антибиотик ИТ при ингаляции?

Для ингаляций необходимо использовать небулайзеры струйные или мембранного типа. Во флакон с препаратом необходимо добавить 4 мл воды для инъекций, которой укомплектовано лекарство. Разовая взрослая доза Флуимуцила®-антибиотика ИТ для ингаляций согласно инструкции к применению составляет 250 мг действующего вещества, а для детей – 125 мг. Для взрослых это соответствует 2 мл (половине) приготовленного средства на одну ингаляцию. У детей при необходимости увеличения объема ингалируемой смеси можно добавить 2 мл физиологического раствора. Оставшийся раствор можно хранить в течение суток в плотно закрытом флаконе в холодильнике. Препарат не рекомендуется смешивать с другими растворами в одной ингаляции [3].

Можно ли использовать Флуимуцил®-антибиотик ИТ для лечения бронхита у детей с бронхиальной астмой (совместно с бронхолитиками)?

При ингаляционном введении N-ацетилцистеина возможно возникновение бронхоспазма. В этом случае, а также при наличии синдрома бронхиальной обструкции рекомендуется отдельная ингаляция бронхолитика короткого действия (например, сальбутамола) или дополнительное назначение бронхолитиков внутрь [3].

Высока ли вероятность грибковых поражений дыхательных путей (особенно верхних) после использования препарата?

На сегодняшний день имеются экспериментальные данные о наличии у N-ацетилцистеина собственного бактерицидного и фунгистатического действия [7].

Как быстро развивается резистентность к препарату и есть ли данные по антибиотикорезистентности?

Устойчивость микроорганизмов к группе амфениколов развивается относительно медленно. Устойчивость к хлорамфениколу развивается чаще всего у энтеробактерий (20–60%), значительно реже у менингококков, нейссерий, грамположительных кокков (0,25–1%). Чувствительность *S. pneumoniae* к хлорамфениколу, по данным исследования ПеГАС-I и ПеГАС-II, варьирует в пределах 92,3–94,1%. Уровень резистентности находится в прямой зависимости от широты использования и длительности применения лекарственных средств в соответствующих регионах и стационарах. Механизм развития резистентности заключается в изменении чувствительности фермента-мишени, инактивации хлорамфеникола ацетилтрансферазой (ферментом, который продуцирует устойчивые клетки, в частности, у резистентных грамположительных кокков), нарушении транспортных систем клетки, феномене выброса [7, 10].

Нужны ли дополнительные мероприятия по эвакуации мокроты у маленьких детей (до 3-х лет) при использовании препарата Флуимуцил®-антибиотик ИТ?

Применение муколитической терапии будет более успешным при соблюдении некоторых рекомендаций [2, 11].

- Ребенку необходим домашний режим, свежий, но не сухой воздух (возможно использование комнатных очистителей воздуха с увлажнением).
- Необходимо обеспечить ребенку прием достаточного объема жидкости. При отсутствии жажды необходимо обратить на это внимание врача. Дефицит воды

способствует сгущению слизи и мукостазу.

- Младенцам необходима частая перемена положения тела, массаж грудной клетки (поглаживания, вибрация, легкие похлопывания) в наклонном положении. Обязательно обеспечение свободного носового дыхания.
- Дети постарше при влажном кашле могут выполнять дыхательные упражнения, улучшающие выделение мокроты. При отсутствии температуры возможны прогулки на свежем воздухе – двигательная активность улучшит работу дыхательной мускулатуры.

В заключение необходимо подчеркнуть, что Флуимуцил®-антибиотик ИТ продемонстрировал высокую эффективность при лечении заболеваний верхних (острый и хронический риносинусит, средний отит, тонзиллит) и нижних (острый бронхит) дыхательных путей как у взрослых, так и у детей, позволяет улучшить течение заболевания, в ряде случаев избежать инвазивных процедур и сократить применение системных антибиотиков.

Литература

1. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации. М.: Пре100принт, 2016. 144 с. [Strategija i taktika racional'nogo primeneniya antimikrobnih sredstv v ambulatornoj praktike. Evrazijskie klinicheskie rekomendacii. M.: Pre100print, 2016. 144 s.

(in Russian)].

2. Комплексный подход к лечению и профилактике острых респираторных инфекций у детей: Практическое руководство для врачей / под ред. проф. Н.А. Герпе, проф. А.Б. Малахова. М., 2012. 47 с. [Kompleksnyj podhod k lecheniju i profilaktike ostryh respiratornyh infekcij u detej: Prakticheskoe rukovodstvo dlja vrachej / pod red. prof. N.A. Gerpe, prof. A.B. Malahova. M., 2012. 47 s. (in Russian)].
3. Инструкция по медицинскому применению препарата ФЛУИМУЦИЛ®-антибиотик ИТ, регистрационный номер П N012977/01-090609 [Instrukcija po medicinskomu primenjeniju preparata FLUIMUCIL®-antibiotik IT, registracionnyj nomer P N012977/01-090609 (in Russian)].
4. Serra A., Schito G.C., Nicoletti G., Fadda G. A therapeutic approach in the treatment of infections of the upper airways: thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in sequential treatment (systemic-inhalatory route) // Int J Immunopathol Pharmacol. 2007. Vol. 20(3). P. 607–617.
5. Antibiotic and Chemotherapy / Edited by Roger G. Finch, David Greenwood, S. Ragnar Norrby and Richard J. Whitley: Saunders Elsevier. 2010. 960 p.
6. Drago L., De Vecchi E., Fassina M.C. et al. Comparative in vitro activity of thiamphenicol-glycinate and thiamphenicol-glycinate-acetylcysteinate and other antimicrobials against respiratory pathogens // Arzneimittelforschung. 2001. Vol. 51 (4). P.315–324.
7. Mazzei T. Thiamphenicol: pharmacokinetic and safety considerations // GIMMOC. 2000. Vol. 4. P.15–19.
8. Macchi A., Castelnovo P. Aerosol antibiotic therapy in children with chronic upper airway infections: a potential alternative to surgery // International journal of immunopathology and pharmacology. 2009. Vol. 22(2). P.303.
9. Grassi C., DeBenedetto F. Recent clinical evidence of the efficacy and safety of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate and thiamphenicolglycinate // Journal of chemotherapy. 2002. Vol. 14(3). P.279.
10. Козлов П.С. и др. Резистентность S. pneumoniae в России в 1999–2005 гг. Антибиотикорезистентность Streptococcus pneumoniae в России в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований в PeГАС-I и PeГАС-II // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2006. Т. 8. №1. С.33–43 [Kozlov P.S. i dr. Rezi-stentnost' S. pneumoniae v Rossii v 1999–2005 gg. Antibiotikorezistentnost' Streptococcus pneumoniae v Rossii v 1999–2005 gg.: rezul'taty mnogocentrovnyh prospektivnyh issledovanij PeGAS-I i PeGAS-II // Klin. mikrobiol. antimikrob. himioter. 2006. T. 8. №1. S.33–43 (in Russian)].

Реклама

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ



**ИСМП
2017**

**Ежегодный конгресс
с международным участием**

«КОНТРОЛЬ И ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ (ИСМП–2017)»

Конгресс включен в план основных организационных мероприятий Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека на 2017 год (приказ № 182 от 29.03.2017).

**Место проведения конгресса: Москва, здание Мэрии г. Москвы (ул. Новый Арбат, 36).
Проезд: до ст. метро «Арбатская», «Смоленская», «Краснопресненская».**

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР:

ООО «Экспо пресс», Т/ф.: +7 (495) 617-36-43/44;
Моб.: +7(962) 935-70-50 Львов Михаил Геннадьевич
E-mail: lvov.m.g@inbox.ru; vk.com/expodata

ПО ВОПРОСАМ ФОРМИРОВАНИЯ ПРОГРАММЫ:

+7 (495) 332-01-44 - Храпунова Изабелла Александровна,
+7 (495) 332-01-46 - Суханова Анна Васильевна,
+7 (495) 332-01-54 - Дебабова Любовь Анатольевна,
E-mail: info@niid.ru

**14-15
ноября
2017
Москва**



Мероприятие подано на аккредитацию в системе НМО.
Дополнительная информация и регистрация на сайте: www.expodata.info



Кашель при острых респираторных инфекциях у детей: выжидательная тактика, симптоматическое лечение или патогенетическая терапия?

Профессор А.Л. Заплатников^{1,2}, к.м.н. А.А. Гирина³, к.м.н. И.Д. Майкова², Н.В. Коройд², к.м.н. Ю.И. Ивахненко^{1,2}

¹ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Москва

²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой» ДЗ г. Москвы

³ГОУ ВПО ХМАО – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»

РЕЗЮМЕ

Наиболее высокий уровень заболеваемости острой респираторной инфекцией (ОРИ), а также риск развития осложнений имеют место в детском возрасте. Частые ОРИ у детей приводят к существенной материальной нагрузке на семейный бюджет и сопровождаются значимыми экономическими потерями для страны в целом. В статье рассматриваются вопросы патогенеза, клинической картины кашля, алгоритм его лечения и особенности рационального назначения терапии. Обсуждая вопросы рационального применения лекарственных средств при кашле у детей с ОРИ, следует отметить, что в большинстве рекомендаций традиционно отражен алгоритм, основанный на клинической оценке кашля. Детальный анализ особенностей кашля при этом направлен на уточнение таких его параметров, как частота, приступообразность, интенсивность, продуктивность, болезненность, нарушение сна и аппетита, характер мокроты и т. д. Представленный алгоритм терапии требует детальной характеристики особенностей кашля, которую необходимо проводить в динамике, т. к. характер кашля зависит от периода заболевания. В основе патогенетического подхода к терапии кашля лежит купирование воспаления при ОРИ, которое достигается лекарственными средствами с противовоспалительным механизмом действия. Особый интерес при этом вызывает инновационный препарат Ренгалин, обладающий комбинированным противокашлевым и противовоспалительным эффектами.

Ключевые слова: острая респираторная инфекция, детский возраст, кашель, алгоритм лечения кашля, Ренгалин.

Для цитирования: Заплатников А.Л., Гирина А.А., Майкова И.Д. и др. Кашель при острых респираторных инфекциях у детей: выжидательная тактика, симптоматическое лечение или патогенетическая терапия? // РМЖ. 2017. № 19. С. 1364–1367.

ABSTRACT

Cough in the acute respiratory infections in children: expectant treatment, symptomatic treatment or pathogenetic therapy?

Zaplatnikov A.L.^{1,2}, Girina A.A.³, Maikova I.D.², Koroid N.V.², Ivakhnenko Yu.I.^{1,2}

¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

²Children's City Clinical Hospital named after Z.A. Bashlyaeva, Moscow

³Khanty-Mansiysk State Medical Academy

The highest incidence rate of acute respiratory infection (ARI), as well as the risk of complications, occurs in childhood. Frequent ARIs in children lead to a significant material burden on the family budget and are accompanied by significant economic losses for the country as a whole. The article considers the questions of pathogenesis, clinical picture of cough, algorithm of its treatment and features of therapy appointment. Discussing the rational use of medicines for the cough treatment in children with ARI, it should be noted that most of the recommendations traditionally reflect an algorithm based on a clinical assessment of cough. A detailed analysis of the characteristics of coughing is aimed at clarifying such parameters as frequency, paroxysm, intensity, productivity, soreness, sleep and appetite disorder, sputum character, etc. The presented algorithm of therapy requires a detailed description of the characteristics of cough, which must be carried out in dynamics, because the nature of the cough depends on the period of the disease. The pathogenetic approach to the cough therapy is based on the relief of inflammation in ARI, which is achieved by drugs with an anti-inflammatory mechanism of action. In this regard, the innovative drug Rengalin with combined antitussive and anti-inflammatory effects is particularly interesting.

Key words: acute respiratory infection, childhood, cough, cough treatment algorithm, Rengalin.

For citation: Zaplatnikov A.L., Girina A.A., Maikova I.D. et al. Cough in the acute respiratory infections in children: expectant treatment, symptomatic treatment or pathogenetic therapy? // RMJ. 2017. № 19. P. 1364–1367.

Острые респираторные инфекции (ОРИ) по-прежнему занимают ведущие позиции в структуре инфекционной патологии человека. При этом установлено, что наиболее высокий уровень заболеваемости ОРИ, а также риск развития осложнений имеют место в детском возрасте. Частые ОРИ у детей приводят к существенной материальной на-

грузке на семейный бюджет и сопровождаются значимыми экономическими потерями для страны в целом. Все это определяет актуальность проблемы ОРИ в педиатрии и объясняет повышенный интерес к поиску эффективных методов профилактики и лечения респираторных инфекций [1, 2]. Следует отметить, что в нашей стране разработаны клинические рекомендации и стандарты по диагно-

стике и терапии ОРВИ у детей [2–4], однако внедрение их в повседневную педиатрическую практику оставляет желать лучшего. Особое беспокойство вызывают шаблонные подходы при назначении лекарственных средств для лечения ОРВИ. При этом одной из наиболее частых ошибок является неадекватное применение «средств от кашля». Это и определило необходимость подготовки настоящей публикации.

Шутливый медицинский тезис о том, что если лечить пациента с ОРВИ, то он будет здоров через 7 дней, а если не лечить, – то через неделю, заслуженно не находит одобрения в педиатрической практике. Это определяется целым рядом причин. Среди них особого внимания заслуживает то обстоятельство, что у детей ОРВИ значительно чаще могут протекать в тяжелой форме и имеют более высокий риск развития осложнений. Кроме этого, нельзя игнорировать и такой факт, как ухудшение качества жизни при ОРВИ не только у больного ребенка, но и у всех членов семьи. В качестве примера можно привести данные M.D. Shields и S. Thavagnanam (2013), представленные в подготовленном ими обзоре литературы [5]. Оказалось, что если дети не получают лечения при ОРВИ, то продолжительность кашля у 50% из них составляет 2 нед., а у 10% пациентов кашель купируется только к концу 4–й нед. от начала заболевания. Авторы обращают внимание на то, что в связи с затяжным течением кашля имело место не только нарушение самочувствия детей, но и снижение качества жизни их родителей [5]. Таким образом, анализ представленных выше данных позволяет однозначно ответить на вопрос, поставленный в названии статьи: выжидательная тактика при лечении детей с ОРВИ недопустима!

Лечение

Обсуждая вопросы рационального применения лекарственных средств при кашле у детей с ОРВИ, следует отметить, что в большинстве рекомендаций традиционно отражен алгоритм, основанный на клинической оценке кашля [2, 6–10]. Детальный анализ особенностей кашля при этом направлен на уточнение таких его параметров, как частота, приступообразность, интенсивность, продуктивность, болезненность, нарушение сна и аппетита при этом, характер мокроты и т. д. Так, в тех случаях, когда кашель неинтенсивный, безболезненный, а мокрота не отличается высокой вязкостью, может быть оправданно назначение отхаркивающих средств. При этом следует помнить, что у детей раннего возраста применение отхаркивающих препаратов требует особой осторожности. Это связано с тем, что стимуляция рвотного и кашлевого центров, которая лежит в основе механизма действия отхаркивающих лекарственных средств, может привести к аспирации. При частом непродуктивном, навязчивом, болезненном кашле, нарушающем сон и/или аппетит ребенка, показано назначение противокашлевых препаратов. В тех случаях, когда кашель характеризуется наличием густой, вязкой, трудноотделяемой мокроты, традиционно используют муколитические лекарственные средства [2, 6–10].

Представленный алгоритм терапии требует детальной характеристики особенностей кашля, которую необходимо проводить в динамике, т. е. характер кашля зависит от периода заболевания. Однако результаты нашего исследования показывают, что нередко лечение кашля проводится шаблонно и не зависит от его клинических характеристик (неопубликованные данные). При этом анализ данных анонимного анкетирования 318 врачей-педиатров показал,

что практически в трети случаев выбор препаратов от кашля зависит от личных предпочтений доктора и во многом основан на его собственном опыте. Более того, было отмечено, что в ряде случаев лечение, назначенное в дебюте заболевания, упорно продолжалось, несмотря на отсутствие эффекта. Только 1 из 5 опрошенных врачей-педиатров придерживался тактики коррекции стартовой терапии в зависимости от изменений характера кашля в динамике заболевания. При этом в ряде случаев имело место продолжение терапии антитуссовыми препаратами, несмотря на то, что кашель уже был купирован. Были отмечены также факты неоправданного пролонгированного применения муколитиков и отхаркивающих препаратов, а также их комбинаций друг с другом или с противокашлевыми лекарственными средствами. Высокая частота случаев нерациональной терапии кашля у детей с ОРВИ определяет необходимость внесения корректив в систему контроля за выполнением на практике клинических рекомендаций. Очевидно, что целесообразно уделять этим вопросам более пристальное внимание при реализации программ непрерывного профессионального образования, а также при проведении аттестации, сертификации и аккредитации врачей-педиатров. Кроме этого, следует более активно внедрять в практику новые подходы к лечению кашля при ОРВИ, основанные на патогенетическом принципе. При этом в основе патогенетического подхода к терапии кашля лежит купирование воспаления при ОРВИ, которое достигается лекарственными средствами с противовоспалительным механизмом действия [11, 12]. Особый интерес при этом вызывает инновационный препарат Ренгалин, обладающий комбинированным противокашлевым и противовоспалительным эффектами [13].

Патогенез кашля

Для того чтобы представить особенности механизма действия препарата Ренгалин и его основные фармакологические эффекты, целесообразно вспомнить ключевые моменты развития кашля и воспаления при ОРВИ. Физиологическая роль кашля, являющегося дополнительным механизмом очищения слизистой респираторного тракта, заключается в очищении дыхательных путей в тех случаях, когда развивается недостаточность мукоцилиарного клиренса и/или нарушается проходимость трахеобронхиального тракта. В физиологических условиях основным механизмом очищения воздухоносных путей является мукоцилиарный клиренс, благодаря которому инородные частицы и микроорганизмы, осевшие на слизистой респираторного тракта, выводятся из дыхательных путей вместе со слизью. Слизь трахеобронхиального дерева является совокупным продуктом секреторной деятельности бокаловидных клеток эпителия, подслизистых желез, а также клеток Клара и состоит из 2 коллоидных слоев. Нижний – золь – представляет собой непрерывную подвижную пленку, в которой реснички мерцательного эпителия постоянно совершают колебательные движения. Золь содержит различные биологически активные вещества, ферменты, иммуноглобулины, которые обуславливают защитную функцию. Верхний слой – гель – является продуктом смешивания золя с секретами бокаловидных и серомукоидных клеток и характеризуется большей плотностью. Гель представлен широкой сетью гликопротеинов, сцепленных поперечными дисульфидными связями, что определяет его высокую вязкость. Постоянные колебания в золе ресничек мерцательного эпителия способствуют перемещению сли-

зи в проксимальном направлении. За счет этого значительно укорачивается продолжительность возможного контакта микроорганизмов, осевших на слизи, с эпителиальными клетками. Именно это существенно снижает риск инвазии возбудителей [8–10, 14–20].

Развитие ОРИ приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса из-за воспалительного процесса. При этом в ранней фазе воспаления имеет место увеличение продукции брадикинина и гистамина, способствующих повышению сосудистой проницаемости. Это сопровождается развитием отека, полнокровия, миграцией в поврежденные ткани нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов, базофилов и эозинофилов. Кроме этого, под действием гистамина и брадикинина в лейкоцитах и поврежденных клетках респираторного эпителия усиливается продукция провоспалительных цитокинов и простагландинов и других медиаторов воспаления. Установлено также, что гистамин и брадикинин вызывают спазм гладкой мускулатуры бронхов и трахеи. Воспалительный процесс приводит к увеличению образования трахеобронхиального секрета и ухудшению его реологических свойств из-за уменьшения удельного веса воды и повышения концентрации муцинов. Одновременно нарушается ультраструктура ресничек мерцательного эпителия, что сопровождается снижением их функциональной активности. Снижение мукоцилиарного клиренса приводит к нарушению санации трахеобронхиального дерева и компенсаторной активации кашлевого рефлекса. Инициация кашлевого рефлекса обусловлена раздражением рецепторов блуждающего нерва, которые локализованы в слизистой гортани, бифуркации трахеи и крупных бронхов. При этом показано, что механические и химические раздражители воздействуют на ирритативные рецепторы, а медиаторы воспаления – на С-рецепторы.

Раздражение нервных рецепторов приводит к передаче импульсов по афферентным путям в продолговатый мозг, где предполагается наличие кашлевого центра, самостоятельность которого до настоящего времени продолжает обсуждаться. Это связано с тем, что получены данные в пользу того, что кашлевой центр в продолговатом мозге может располагаться диффузно. Достижение афферентных импульсов продолговатого мозга (кашлевого центра) и ретикулярной формации приводит к формированию афферентного ответа. В результате возникает координированная реакция со стороны мышц грудной клетки, диафрагмы, гортани и бронхов. Это приводит к глубокому вдоху, а затем к одновременному сокращению мышц грудной клетки, диафрагмы и бронхов при закрытой голосовой щели с ее быстрым раскрытием в последующем, что позволяет создать высокую скорость воздушного потока. Именно это и создает возможность компенсаторного очищения трахеобронхиального дерева при кашле.

Клиническая картина и терапия

В первые дни ОРИ кашель, как правило, является непродуктивным, т. к. воспалительный процесс в этот период еще не достигает экссудативной фазы. В результате – раздражение нервных рецепторов и последующее включение описанной ранее рефлекторной дуги приводят к развитию кашля. Кашель при этом не только непродуктивный, но и нередко болезненный. В последующие дни заболевания, когда появляется мокрота, кашель также может не приводить к облегчению, т. к. поначалу процессы отхождения мокроты затруднены из-за ее высокой вязкости. Как правило, это приводит к ухудшению самочувствия, а у малень-

ких детей – к нарушению сна и аппетита. В связи с этим лечение кашля при ОРИ у детей является оправданным и необходимым терапевтическим мероприятием. При этом, назначая препарат Ренгалин с первых дней заболевания, можно существенно улучшить самочувствие ребенка. Высокая терапевтическая эффективность препарата Ренгалин обусловлена содержанием в его составе релиз-активных антител (РА-антитела) к гистамину, брадикинину и морфину [13]. Включение в состав препарата Ренгалин указанных РА-антител основано на результатах целого ряда экспериментальных данных, убедительно демонстрирующих высокую безопасность и выраженный клинический эффект [21–25]. Так, было установлено, что РА-антитела, входящие в состав препарата, модифицируют активность лиганд-рецепторного взаимодействия эндогенных регуляторов с соответствующими рецепторами: РА-антитела к морфину – с опиатными рецепторами, РА-антитела к гистамину – с H_1 -гистаминовыми рецепторами, РА-антитела к брадикинину – с V_1 и V_2 рецепторами брадикинина. Отмечено, что благодаря эффектам РА-антител к гистамину и брадикинину снижается активность воспалительного процесса, уменьшаются отек и спазм гладкой мускулатуры трахеобронхиального дерева. Кроме этого, за счет модификации гистамин-зависимой активации H_1 -рецепторов и брадикинин-зависимой активации V_2 -рецепторов избирательно снижается возбудимость кашлевого центра продолговатого мозга, происходит торможение центральных звеньев кашлевого рефлекса. Под действием препарата Ренгалин уменьшается высвобождение гистамина, брадикинина, простагландинов, что не только снижает воспаление, но и ингибирует поток болевой импульсации с периферии и болевую чувствительность в таламусе. В свою очередь РА-антитела к морфину не только потенцируют анальгезирующий эффект, но и снижают возбудимость кашлевого центра. При этом, в отличие от наркотических анальгетиков, препарат Ренгалин не вызывает угнетения дыхания, лекарственной зависимости и не обладает наркотическим и снотворным действием. Таким образом, терапевтическая эффективность препарата Ренгалин реализуется за счет комбинированного эффекта РА-антител к гистамину, брадикинину и морфину, в результате которого блокируются центральные и периферические звенья кашлевого рефлекса, а также снижается активность воспаления в респираторном тракте. Таким образом, представленные данные позволяют сделать вывод о том, что препарат Ренгалин, обладающий комбинированным эффектом (антитуссивным и противовоспалительным), может применяться в разные периоды заболевания: как в первые дни ОРИ, когда отмечается сухой кашель, так и в последующие периоды болезни, когда кашель становится продуктивным.

Убедительные экспериментальные данные о позитивном влиянии препарата Ренгалин на скорость регресса выраженности кашля подтверждаются также результатами клинических исследований, анализ которых представлен ниже. Так, проф. Н.А. Геппе и проф. Е.Г. Кондюрина (2014) в открытом сравнительном многоцентровом рандомизированном исследовании показали высокую эффективность и безопасность препарата Ренгалин при лечении детей с ОРИ [26]. Авторами было установлено, что на фоне терапии препаратом Ренгалин у 90% детей дневной кашель был купирован уже к 3-му дню лечения, что было сопоставимо с группой сравнения, в которой лечение проводилось бутамиратом. Особо следует отметить, что полное отсутствие

ночного кашля достоверно чаще отмечалось в группе детей, получавших препарат Ренгалин. Так, если в основной группе ночной кашель к указанному моменту был купирован у 52% детей, то в группе сравнения – только у 34% ($p=0,0003$), что указывало на уменьшение частоты дополнительного использования муколитиков, если стартовая терапия проводилась препаратом Ренгалин ($p<0,0001$). Кроме этого, авторы указывали на то, что препарат Ренгалин оказывает положительное влияние не только на скорость купирования кашля, но и на темпы снижения выраженности других клинических проявлений ОРВИ. Особое внимание обращено на хорошую переносимость и высокий профиль безопасности препарата Ренгалин у детей [26].

Аналогичные результаты были получены проф. Ю.Л. Мизерницким и соавт. (2014), которые в сравнительном рандомизированном исследовании изучали клиническую эффективность и безопасность препарата Ренгалин при ОРВИ у детей в возрасте 3–10 лет. Анализ данных исследования свидетельствует о том, что применение препарата Ренгалин по сравнению с бутамиратом сопровождалось более быстрой трансформацией непродуктивного кашля во влажный ($p<0,05$). Кроме этого, авторы отметили положительное влияние препарата Ренгалин и на другие симптомы ОРВИ. Так, на фоне применения препарата была отмечена более быстрая нормализация температуры тела, начиная со 2-х сут лечения ($p<0,05$). Особо было обращено внимание на то, что при использовании препарата Ренгалин значительно реже требовалось дополнительное назначение других средств от кашля (отхаркивающих или муколитических). Анализ результатов исследования позволил авторам сделать вывод о высокой клинической эффективности препарата Ренгалин, его безопасности и хорошей переносимости при использовании у детей [27].

Таким образом, инновационный препарат Ренгалин, обладающий комбинированным противовоспалительным и противокашлевым действием, позволяет эффективно контролировать кашель при ОРВИ у детей в разные периоды заболевания и может быть использован как при сухом, так и при продуктивном кашле.

Литература

1. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. Инфекционные болезни у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 688 с. [Uchajkin V.F., Nisevich N.I., Shamsheva O.V. Infekcionnyye bolezni u detej. M.: GEOTAR-Media, 2013. 688 s. (in Russian)].
2. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. М.: Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2002. 69 с. [Ostrye respiratornyye zaboljevanija u detej: lechenie i profilaktika. Nauchno-prakticheskaja programma Sojuza pediatrov Rossii. M.: Mezhdunarodnyj fond ohrany zdorov'ja materi i rebenka, 2002. 69 s. (in Russian)].
3. Стандарт специализированной медицинской помощи детям при острых респираторных заболеваниях средней степени тяжести. Интернет-ресурс: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/6136-standart-ot-30-yanvarja-2013-g>. Дата обращения: 15.07.2017 [Standart specializirovannoj medicinskoj pomoshhi detjam pri ostryh respiratornyh zaboljevanijah srednej stepeni tjazhesti. Internet-resurs: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/6136-standart-ot-30-yanvarja-2013-g>. Data obrashhenija: 15.07.2017 (in Russian)].
4. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острой респираторной вирусной инфекцией (острый назофарингит). Интернет-ресурс: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/5/1/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii-po-okazaniyu-meditsinskoj-pomoshhi-detyam-s-orvi>. Дата обращения: 15.07.2017 [Federalnye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu medicinskoj pomoshhi detjam s ostroj respiratornoju virusnoju infekciej (ostryj nazofaringit). Internet-resurs: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/5/1/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii-po-okazaniyu-meditsinskoj-pomoshhi-detyam-s-orvi>. Data obrashhenija: 15.07.2017 (in Russian)].
5. Shields M.D., Thavagnanam S. The difficult coughing child: prolonged acute cough in children // *Cough*. 2013. Vol. 9. P. 11.
6. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Овсянникова Е.М. Кашель у детей. Противокашлевые и отхаркивающие лекарственные средства в педиатрической практике. М.: Посад, 2000. 53 с. [Korovina N.A., Zaharova I.N., Zaplatnikov A.L., Ovsjannikova E.M. Kашель u detej. Protivokashlevye i otharkivajushhie lekarstvennyye sredstva v pediatricheskoj praktike. M.: Posad, 2000. 53 s. (in Russian)].

7. Геппе Н.А., Снегочкая М.Н. Вопросы дифференциальной диагностики и терапии кашля у детей // *Consilium Medicum* (приложение Педиатрия). 2006. № 2. С. 19–22 [Geppe N.A., Snegockaja M.N. Voprosy differencial'noj diagnostiki i terapii kashlja u detej // *Consilium Medicum* (prilozhenie Pediatrija). 2006. № 2. S. 19–22 (in Russian)].
8. Зайцева О.В. Кашель у детей: дифференцированный диагноз, рациональный выбор терапии. М., 2008. 57 с. [Zajceva O.V. Kашель u detej: differencirovannyj diajnoz, racional'nyj vybor terapii. M., 2008. 57 s. (in Russian)].
9. Лебеденко А.А. Кашель у детей. Единство теории и практики. Ростов-на-Дону: Медиа-Полис, 2014. 208 с. [Lebedenko A.A. Kашель u detej. Edinstvo teorii i praktiki. Rostov-na-Donu: Media-Polis, 2014. 208 s. (in Russian)].
10. Самсыгина Г.А. Кашель у детей (патофизиология, клиническая интерпретация, лечение). М.: ПедиатрЪ, 2016 [Samsygina G.A. Kашель u detej (patofiziologija, klinicheskaja interpretacija, lechenie). M.: Pediatr, 2016 (in Russian)].
11. Самсыгина Г.А. Противовоспалительная терапия острых респираторных инфекций у детей // *Педиатрия*. 2011. Т. 90. № 1. С. 13–19 [Samsygina G.A. Protivovospalitel'naja terapija ostryh respiratornyh infekcij u detej // *Pediatrija*. 2011. T. 90. № 1. S. 13–19 (in Russian)].
12. Спичак Т.В. Место противовоспалительной терапии при острых респираторных заболеваниях у детей // *Педиатрия*. 2012. № 5. С. 67–73 [Spichak T. V. Mesto protivovospalitel'noj terapii pri ostryh respiratornyh zaboljevanijah u detej // *Pediatrija*. 2012. № 5. S. 67–73 (in Russian)].
13. Ренгалин. Инструкция по медицинскому применению препарата. Государственный реестр лекарственных средств РФ. Интернет-ресурс: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. Дата обращения: 10.08.2017 [Rengalin. Instrukcija po medicinskomu primeneniju preparata. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv RF. Internet-resurs: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. Data obrashhenija: 10.08.2017 (in Russian)].
14. Polverino M., Polverino F., Fasolino M. et al. Anatomy and neuro-pathophysiology of the cough reflex arc // *Multidiscip Respir Med*. 2012. Vol. 7 (1). P. 5.
15. Canning B.J., Chang A.B., Bolser D.C. et al. Anatomy and Neurophysiology of Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report // *Chest*. 2014. Vol. 146 (6). P. 1633–1648.
16. Grace M.S., Dubuis E., Birrell M.A., Belvisi M.G. Pre-clinical studies in cough research: role of Transient Receptor Potential (TRP) channels // *Pulm Pharmacol Ther*. 2013. Vol. 26(5). P. 498–507.
17. Brooks S.M. Perspective on the human cough reflex // *Cough*. 2011. Vol. 7. P. 10.
18. Hill S.J. International Union of Pharmacology. XIII. Classification of histamine receptors // *Pharmacol Rev*. 1997. Vol. 49. P. 253–278.
19. Polosa R., Holgate S.T. Comparative airway response to inhaled bradykinin, kallidin, and bradykinin in normal and asthmatic subjects // *Am Rev Respir Dis*. 1990. Vol. 142. P. 1367–1371.
20. Proud D., Reynolds C.J., Broomfield J. et al. Bradykinin effects in guinea pig tracheal epithelial cells are mediated through a B2 kinin receptor and can be inhibited by the selective antagonist Hoe 140 // *J Pharmacol Exp Ther*. 1993. Vol. 264 (3). P. 1124–1131.
21. Эпштейн О.И. Релиз-активность — от феномена до создания новых лекарственных средств // *Бюлл. экпер. биол. и мед.* 2012. № 7. С. 62–67 [Jepshtejn O.I. Reliz-aktivnost' – ot fenomena do sozdanija novyh lekarstvennyh sredstv // *Bjull. jeksper. biol. i med.* 2012. № 7. S. 62–67 (in Russian)].
22. Зак М.С. Противокашлевая активность сверхмалых доз к брадикинину, гистамину и серотонину: Автореф. дисс. ... к.м.н. М., 2003. 31 с. [Zak M.S. Protivokashlevaja aktivnost' sverhmalyh doz k bradikininu, gistaminu i serotoninu: Avtoref. diss. ... k.m.n. M. 2003. 31 s. (in Russian)].
23. Эпштейн О.И., Ковалева В.Л., Зак М.С., Дугина Ю.Л. Сверхмалые дозы антител к медиаторам воспаления: противокашлевые свойства антител к брадикинину, гистамину и серотонину // *Бюлл. экпер. биол.* 2003. Прил. 1. С. 61–64 [Jepshtejn O.I., Kovaleva V.L., Zak M.S., Dugina Ju.L. Sverhmalye dozy antitel k mediatoram vospaljenja: protivokashlevye svojstva antitel k bradikininu, gistaminu i serotoninu // *Bjull. jeksperim. biol.* 2003. Pril. 1. S. 61–64 (in Russian)].
24. Бабахин А.А., Шершакова Н.Н., Шиловский И.П. и др. Терапевтическая эффективность ренгалина на экспериментальной модели аллергической бронхиальной астмы у мышей // *Матер. XX Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство»*. 2013. 286 с. [Babahn A.A., Shershakova N.N., Shilovskij I.P. i dr. Terapevticheskaja jeffektivnost' rengalina na jeksperimental'noj modeli allergicheskoi bronhial'noj astmy u myshej // *Mater. XX Ross. nac. kongr. «Chelovek i lekarstvo»*. 2013. 286 s. (in Russian)].
25. Чурин А.А., Фомина Т.И., Ветошкина Т.В. и др. Исследование противокашлевых свойств препарата ренгалин и его компонентов в модели кашля, вызванного аэрозольным введением капсаицина у морских свинок // *Матер. XX Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство»*. М., 2013. С. 466–467 [Churin A.A., Fomina T.I., Vetoshkina T.V. i dr. Issledovanie protivokashlevykh svojstv preparata rengalin i ego komponentov v modeli kashlja, vyzvannogo ajerozol'nyim vvedeniem kapsaicina u morskih svinok // *Mater. XX Ross. nac. kongr. «Chelovek i lekarstvo»*. M., 2013. S. 466–467 (in Russian)].
26. Геппе Н.А., Кондюрина Е.Г., Галустьян А.Н. и др. Ренгалин — новый препарат для лечения кашля у детей. Промежуточные итоги многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования // *Антиб. и химиотер.* 2014. № 59(5-6). С. 16–24 [Geppe N.A., Kondjurina E.G., Galustjan A.N. i dr. Rengalin - novyj preparat dlja lechenija kashlja u detej. Promezhutochnye itogi mnogocentrovogo sravnitel'nogo randomizirovannogo klinicheskogo issledovanija // *Antib. i himioter.* 2014. № 59(5-6). S. 16–24 (in Russian)].
27. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Козлова Л.А. и др. Эффективность комбинированного препарата сверхмалых доз антител к медиаторам воспаления при сухом кашле у детей с респираторными инфекциями // *Пульмонология детского возраста: проблемы и решения*. 2014. № 14. С. 95–99 [Mizernickij Ju.L., Mel'nikova I.M., Kozlova L.A. i dr. Jeffektivnost' kombinirovannogo preparata sverhmalyh doz antitel k mediatoram vospaljenja pri suhom kashle u detej s respiratornymi infekcijami // *Pul'monologija detskogo vozrasta: problemy i reshenija*. 2014. № 14. S. 95–99 (in Russian)].

82% ОРВИ*, ВКЛЮЧАЯ
ОСТРЫЙ БРОНХИТ

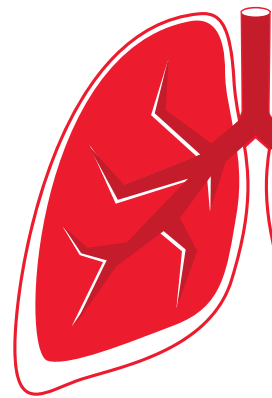
10% БРОНХИАЛЬНАЯ
АСТМА

4% ХРОНИЧЕСКИЙ
БРОНХИТ И ХОБЛ*

ЧАСТОТА
ОСНОВНЫХ
ПРИЧИН КАШЛЯ
В АМБУЛАТОРНОЙ
ПРАКТИКЕ

2% СРЕДОВЫЕ
ФАКТОРЫ

2% РЕДКИЕ ТЯЖЕЛЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ



Часто при простудных заболеваниях встречаются разные виды кашля, что требует назначения нескольких препаратов. **Препарат Ренгалин** можно считать универсальным средством для лечения разных видов кашля.

РЕНГАЛИН

Лечение кашля

РАСТВОР

ВНУТРЬ. ВНЕ ПРИЕМА ПИЩИ

На один прием – 1–2 чайных ложки (5–10 мл) – вне приема пищи. Желательно держать раствор во рту перед проглатыванием для максимального эффекта препарата.

Применять по 1–2 чайных ложки 3 раза в сутки.



ТАБЛЕТКИ

ВНУТРЬ. ВНЕ ПРИЕМА ПИЩИ

На один прием – 1 таблетку (держать во рту до полного растворения).

Применять по 1–2 таблетки 3 раза в сутки вне приема пищи.

В зависимости от тяжести состояния в первые 3 дня частота приема может быть увеличена до 4–6 раз в сутки.



ПРЕИМУЩЕСТВА РЕНГАЛИНА

ПРИ ВЫБОРЕ ПРЕПАРАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КАШЛЯ

1 КОМПЛЕКСНЫЙ ПРЕПАРАТ²⁻⁴

Облегчает проявления острого фарингита, ларингита и бронхита

Основные фармакологические эффекты:

- ПРОТИВОКАШЛЕВОЕ ДЕЙСТВИЕ
- ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ
- ПРОТИВООТЕЧНОЕ
- АНТИАЛЛЕРГИЧЕСКОЕ
- СПАЗМОЛИТИЧЕСКОЕ
- АНАЛГЕЗИРУЮЩЕЕ

2 БЫСТРОЕ КУПИРОВАНИЕ ТЯЖЕСТИ КАШЛЯ¹

Результаты лечения наблюдаются уже к третьему дню терапии

3 БЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ

Обладает минимальным риском побочных реакций, характерных для противокашлевых препаратов центрального действия, хорошо переносится и сочетается с лекарственными средствами различных классов³

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕКЛАМА

*Примечание. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции.
1. Акопов А.Л. Антибиотики и химиотерапия. 2013 г. Том 60; №1-2, С. 19-26
2. ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, 2013
3. Гелпе Н.А. Антибиотики и химиотерапия 2014 г. Том 59; №7-8, С. 16-24
4. Инструкция по медицинскому применению препаратов





РЕНГАЛИН

Лечение кашля



Инновационный препарат для лечения кашля

(с 3 лет)

Лечение сухого, влажного и остаточного
кашля на всех стадиях инфекционно –
воспалительного процесса

Комплексное противокашлевое,
противовоспалительное и
бронхолитическое действие

Регуляция рефлекторных и
воспалительных механизмов
развития кашля



¹Геппе Н.А. и соавт.. Антибиотики и Химиотерапия, 2014, Т59, №7-8, с. 16-24

РЕКЛАМА: Информация для специалистов здравоохранения. ЛСР - 006927/10. ЛП - 002790
ООО «НПФ «Материа Медика Холдинг» Россия, 127473, Москва,
3-й Самотечный пер., д.9. Тел./факс: +7 (495) 684-43-33
www.materiamedica.ru

materia medica

Уважаемые коллеги!

Межрегиональная общественная организация
«Российское респираторное общество»
приглашает Вас принять участие в работе

XXVII Национального Конгресса по болезням органов дыхания

Конгресс состоится в г. Санкт-Петербург
с 17 по 20 октября 2017 г.

Организаторы конгресса Российское респираторное общество
Министерство здравоохранения Российской Федерации
(План научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения
Российской Федерации на 2017 год)

Место проведения г. Санкт-Петербург, ВО, ул. Кораблестроителей, д. 14
гостиница «Park Inn by Radisson Прибалтийская»

К участию в работе Конгресса приглашаются врачи пульмонологи, фтизиатры, онкологи, педиатры, врачи функциональной диагностики, рентгенологи, организаторы здравоохранения, терапевты, врачи общей практики, торакальные хирурги, преподаватели, ординаторы, аспиранты, интерны, студенты.

Президент конгресса – профессор Федосеев Глеб Борисович

НАУЧНАЯ ПРОГРАММА КОНГРЕССА: Пути совершенствования оказания пульмонологической помощи взрослым и детям от первичного звена до высокотехнологичной медицинской помощи • Эпидемиология заболеваний органов дыхания • Инновации в диагностике, лечении и профилактике заболеваний органов дыхания • Преимущество оказания пульмонологической помощи между педиатрами и врачами взрослой сети • Порядок и стандарты оказания медицинской помощи пациентам с заболеваниями органов дыхания • Клинические рекомендации – ХОБЛ, бронхиальная астма, саркоидоз, тяжелая внебольничная пневмония у взрослых • Орфанные заболевания • Интервенционная пульмонология: бронхоскопия, торакоскопия, криотерапия • Профессиональные заболевания легких • Иммунологические аспекты при инфекционных заболеваниях органов дыхания • Легочная гипертензия • Функциональные методы диагностики: кардиореспираторные нагрузочные тесты • Морфология для клиницистов • Рак легких: современные рекомендации по диагностике и лечению • Медицина сна • Образовательные программы в пульмонологии • Формирование здорового образа жизни у граждан Российской Федерации в вопросах респираторного здоровья.

Заявки на участие в научной программе необходимо оформить (не позднее 25.06.2017 г.) **через сайт www.spulmo.ru**
Правила оформления заявки размещены на сайте www.spulmo.ru. Информация по тел. **8 (495) 940-6331**

ТЕЗИСЫ

Тезисы конгресса принимаются бесплатно. Материалы должны быть высланы через сайт www.spulmo.ru не позднее 30 июля 2017 г. (правила оформления на сайте).

КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо подать Заявку на участие объемом не более 2 страниц текста, состоящую из резюме с указанием работ и информации об авторе (фамилия, дата рождения, должность, организация, город, страна, номер телефона и адрес электронной почты для связи с автором). Заявку необходимо прислать до 1 октября 2017 г. по e-mail: rropulmo@mail.ru с пометкой: «Конкурс молодых ученых».

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ ВЗНОС

Регистрационный взнос до 1 августа 2017 г. составляет 6500 рублей, после 1 августа – 7500 рублей.

Лица, оплатившие единый регистрационный взнос, имеют право:

- На участие в мероприятиях XXVII Национального конгресса по болезням органов дыхания;
- На годовую подписку на журналы «Пульмонология», «Атмосфера», «Астма и Аллергия»;
- На получение монографий, подготавливаемых ежегодно ведущими экспертами в области респираторной медицины;
- На еженедельную рассылку ЕРО всем членам РРО;
- ЕРО предоставит всем членам РРО электронный доступ к журналу European Respiratory Review, Breath и к монографиям;

ПО ВОПРОСАМ РЕГИСТРАЦИИ

e-mail: registration@spulmo.ru
тел.: 8 (843) 526-5332, 526-5427,
8 (917) 269-6753

БРОНИРОВАНИЕ НОМЕРОВ

e-mail: services@spulmo.ru
тел.: 8 (843) 526-5332, 526-5427,
8 (917) 269-6753

ВЫСТАВКА

В рамках работы Конгресса состоится выставка лекарственных препаратов, медицинского оборудования, новых технологий, информационно-издательских групп.

Заявки на участие в выставке принимаются до 25 сентября 2017 г.
e-mail: exhibition@spulmo.ru
тел.: 8 (495) 730-5649,
8 (910) 465-1906

Фитотерапия в лечении кашля у детей

С.И. Шаталина, к.м.н. Н.Г. Колосова

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Респираторные инфекции – наиболее частая причина кашля у детей. Вследствие воспалительного процесса в респираторном тракте происходит нарушение мукоцилиарного клиренса, сопровождающееся гиперсекрецией и изменением реологических свойств бронхиального секрета. Лекарственная терапия кашля должна быть рациональной, обладать разнонаправленными механизмами действия с минимальным риском развития нежелательных явлений и в конечном итоге способствовать сокращению сроков болезни. В настоящее время специалистами сформирована новейшая концепция фитотерапии с использованием опыта народной медицины, а также реализующая все современные научные достижения в области фармации. В статье рассматриваются преимущества препаратов на основе лекарственных растений на примере препаратов линейки Эвкабал®. Растительные компоненты сиропа Эвкабал® образуют тонкий слой и механически защищают слизистую оболочку дыхательных путей от раздражающих агентов, которые провоцируют кашлевой рефлекс, и таким образом успокаивают сухой, раздражающий кашель. Запах эфирных масел Эвкабала бальзама С возбуждает дыхание, углубляя и учащая его, способствуя повышению эффективности муколитического эффекта. Действие бальзама можно потенцировать одновременным применением сиропа Эвкабал® внутрь.

Ключевые слова: педиатрия, фитотерапия, острые респираторные заболевания, кашель, нарушения мукоцилиарного клиренса, лекарственные растения, отхаркивающие препараты, Эвкабал®.

Для цитирования: Шаталина С.И., Колосова Н.Г. Фитотерапия в лечении кашля у детей // РМЖ. 2017. № 19. С. 1371–1374.

ABSTRACT

Phytotherapy in the treatment of cough in children

Shatalina S.I., Kolosova N.G.

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

Respiratory infections are the most common cause of cough in children. Due to the inflammatory process in the respiratory tract, there is a violation of mucociliary clearance, accompanied by hypersecretion and a change in the rheological properties of the bronchial secretion. Drug therapy for cough should be rational, and have multidirectional mechanisms of action with a minimum risk of developing adverse events and ultimately contribute to reducing the time of the disease. At present, specialists have formed the newest concept of phytotherapy using the experience of traditional medicine, as well as implementing all modern scientific achievements in pharmacy. The article examines the benefits of plant drugs on the example of Eucabal® preparations. The plant components of the Eucabal® syrup form a thin layer and mechanically protect the mucous membrane of the respiratory tract from irritating agents that provoke a cough reflex and thus relieve a dry irritating cough. The smell of the essential oils of Eucabal® balm C excites the breathing, deepening and increasing it, contributing to the effectiveness of the mucolytic effect. The action of the balm can be potentiated by the simultaneous oral use of Eucabal® syrup.

Key words: pediatrics, phytotherapy, acute respiratory diseases, cough, mucociliary clearance disorders, drug plants, expectorants, Eucabal®.

For citation: Shatalina S.I., Kolosova N.G. Phytotherapy in the treatment of cough in children // RMJ. 2017. № 19. P. 1371–1374.

Острые респираторные инфекции занимают первое место в структуре педиатрической заболеваемости. В большинстве случаев этиологическими факторами являются вирусы, реже – бактерии. Проникновение возбудителя в дыхательные пути, его фиксация на поверхности слизистой оболочки, репликация и цитопатическое действие на ткани респираторной системы приводят к развитию интоксикации и воспалительного процесса.

Этиология и патогенез

Мукоцилиарный клиренс является механизмом местной защиты респираторного тракта и состоит из функционально взаимосвязанных компонентов: реснитчатый эпителий, перилимфарный слой секрета и бронхиальный

секрет [1]. Эпителий респираторного тракта имеет многоярусную структуру и включает, кроме реснитчатых клеток, которых большинство (80%), еще и бокаловидные клетки, продуцирующие слизь, и базальные недифференцированные клетки. Обновление клеток происходит каждые 4–8 нед. В перилимфарном слое происходит координированное однонаправленное движение ресничек – выпрямление и погружение в слизь своими верхушками и проталкивание ее вместе с прилипшими к ней инородными частицами. Движение реснички мерцательной клетки состоит из двух фаз: быстрого эффективного биения и медленного возвратного движения [2]. Такая координированная работа ресничек в сочетании с адекватной выработкой секрета обеспечивает эффективность мукоцилиарной системы [3]. Направление тока

слизи, передвигаемого ресничками, отличается в разных отделах респираторного тракта: на передних концах нижних носовых раковин движение направлено ко входу в нос, в более глубоких отделах полости носа, а также из бронхов и трахеи слизь направляется в сторону ротоглотки. В околоносовых пазухах движение ресничек ориентировано в сторону естественных соустьев [4].

Бактерицидные свойства секрета респираторного тракта обусловлены содержанием в нем иммуноглобулинов (Ig), прежде всего секреторного IgA, а также присутствием неспецифических факторов защиты (альвеолярные макрофаги, альбумин, интерфероны, лизоцим, сывороточные α , β , γ -глобулины, С-реактивный протеин, лактоферрин, ферритин, продукты деградации фибриногена и др.) [5]. Воспалительный процесс в дыхательных путях сопровождается десквамацией эпителия, резким полнокровием сосудов микроциркуляторного русла с повышением их проницаемости, отеком слизистого и подслизистого слоя, нарушающими работу реснитчатого эпителия. Воспалительные изменения также способствуют частичной перестройке секреторного аппарата – увеличивается количество слизиобразующих бокаловидных клеток (за счет замещения ими реснитчатых клеток), развивается гиперплазия бронхиальных желез, изменяется режим продукции (гиперсекреция) слизи. Гиперпродукция слизи с преобладанием фракции геля над золей в сочетании со снижением антибактериальной и противовирусной активности секрета за счет уменьшения в нем концентрации секреторного IgA, интерферона, лактоферрина, лизоцима приводит к повышенной адгезии патогенных микроорганизмов на слизистой оболочке респираторного тракта и создает благоприятные условия для микробной колонизации. В результате нарушения перистальтики мелких бронхов и деятельности реснитчатого эпителия крупных бронхов и трахеи нарушается необходимый дренаж трахеобронхиального дерева. Нарушения мукоцилиарной системы приводят к возникновению кашля – защитного рефлекса, направленного на очищение и восстановление нормальной проходимости дыхательных путей.

Причин возникновения кашля у детей довольно много:

- инфекционно-воспалительный процесс в верхних отделах дыхательных путей (острые респираторные вирусные инфекции, ангины, фарингиты, синуситы, обострение тонзиллита, ларингиты);

- инфекционно-воспалительный процесс в нижних отделах дыхательных путей (ларинготрахеиты, трахеиты, бронхиты, пневмонии);
- аллергическое воспаление слизистых респираторного тракта;
- обструкция дыхательных путей;
- другие факторы.

Классификация

По длительности кашля выделяют острый (продолжительностью до 3-х недель) и хронический (продолжительностью 3–8 нед. и более).

В зависимости от продукции секрета выделяют сухой и влажный кашель, который, в свою очередь, может быть продуктивным и непродуктивным. Следует подчеркнуть, что у детей раннего возраста при воспалении отмечается повышение вязкости бронхиального секрета, нарушение движения мокроты по бронхиальному дереву и недостаточная активность реснитчатого эпителия, в связи с чем чаще наблюдается непродуктивный кашель. Для лечения такого кашля необходимо назначение муколитических препаратов, разжижающих мокроту и уменьшающих ее адгезию к бронхиальной стенке, тем самым повышающих эффективность кашля.

Различные заболевания могут сопровождаться характерным кашлем, что в некоторых случаях может помочь в диагностике (табл. 1) [6, 7].

С учетом многообразия причин возникновения кашля необходим индивидуализированный подход к дифференциальной диагностике кашля и рациональному назначению муколитической и отхаркивающей терапии. Диагноз уточняется на основании анамнестических, физикальных и, при необходимости, дополнительных лабораторных и инструментальных данных.

Лечение

Муколитическая терапия у ребенка должна повышать продуктивность кашля, приводить к восстановлению проходимости дыхательных путей, устранению раздражения слизистой, прекращению кашлевого рефлекса [8].

Растительная терапия используется на протяжении многих веков для лечения различных болезней, в т. ч. дыхательных путей. Наука о профилактике и лечении заболеваний с помощью лекарственных растений – фитотерапия сегодня получила новое развитие в программах ВОЗ, ак-

Таблица 1. Характер кашля при различных заболеваниях

Заболевание	Характер кашля	Дополнительные признаки
Ринит, синусит, аденоидит, фарингит	Малопродуктивный, приступообразный	Затруднение носового дыхания, стекание слизисто-гноя по задней стенке глотки
Стенозирующий ларинготрахеит	Грубый «лающий» кашель, афония, осиплость голоса	Инспираторная одышка с втяжением уступчивых мест грудной клетки
Бронхит	Глубокий, вначале сухой, затем влажный	Сухие или разнокалиберные влажные хрипы в легких
Аспирация инородного тела	Внезапно развившийся приступ кашля	Инспираторная одышка, асимметрия аускультативной картины
Коклюш	Приступообразный, изнуряющий кашель с репризами	Нередко рвота после приступа кашля
Бронхиальная астма	Приступообразный, сухой	Экспираторная одышка, удушье при контакте с аллергеном или триггером, физической нагрузке
Пневмония	Отрывистый, болезненный	Крепитирующие хрипы в легких, притупление
Гастроэзофагеальный рефлюкс	Кашель в ночные часы	Жалобы на изжогу, отрыжку, признаки поражения верхних отделов ЖКТ

центрирующих внимание не только на расширении использования лекарственных растений, но и интеграции с академической медициной [9].

В настоящее время разработана новейшая концепция фитотерапии, основанная на опыте народной медицины и современных научных достижениях в области фармации. Фитотерапия как наука развивается на основе фармакогнозии (наука о лекарственном сырье растительного и животного происхождения, продуктах их переработки и методах их стандартизации), фармакологии, клинической фармакологии, химии и является собой сплав разноплановых знаний [10].

Препараты, содержащие подорожник и чабрец, эффективно используются для лечения кашля. Примером такого препарата является Эвкабал® сироп, в состав которого входят водные экстракты подорожника и тимьяна (чабреца). Экстракт чабреца содержит смесь эфирных масел, оказывающих отхаркивающее, противовоспалительное и бактерицидное действие. Фитонциды и фенолы (тимол и карвакрол) в его составе проявляют бактерицидную и бактериостатическую активность по отношению ко многим возбудителям, в т. ч. к антибиотикорезистентной микрофлоре, L-формам и грибам. Даже небольшое содержание фенолов в растворе обеспечивает антибактериальное и антимикотическое действие, которое актуально во время продолжительного лечения антибиотиками [11]. Эфирные масла и флавоноиды экстракта чабреца обеспечивают секретолитическое и отхаркивающее действие за счет изменения коллоидного состояния густого вязкого секрета и повышения двигательной активности мерцательного эпителия. Также флавоноиды оказывают спазмолитический эффект, вызывая умеренную бронходилатацию и облегчение дыхания [12].

Экстракт листьев подорожника благодаря аукубину обладает антисептическим эффектом, препятствуя распространению инфекции на нижние дыхательные пути. Экстракт подорожника также содержит флавоноиды и гликозиды, которые обладают противовоспалительным и муколитическим эффектами, способствуют разжижению и выведению густой и вязкой мокроты, уменьшают воспаление и отек слизистой оболочки дыхательных путей. Иммуностимулирующий эффект растения защищает дыхательные пути от повторного инфицирования. Растительные муцины подорожника защищают поврежденную слизистую оболочку бронхов от раздражения [13, 14].

Растительные компоненты сиропа Эвкабал® образуют тонкий слой и механически защищают слизистую оболочку дыхательных путей (особенно при атрофических изменениях) от раздражающих агентов, которые провоцируют кашлевой рефлекс и таким образом успокаивают сухой, раздражающий кашель. Комплексное действие двух растительных компонентов препарата взаимно усиливает действие друг друга, обеспечивает эффективное противомикробное, отхаркивающее и противовоспалительное действие.

Эффективность препарата продемонстрирована в исследованиях как в лечении инфекционных воспалительных заболеваний дыхательных путей (острые и хронические ларингиты, фарингиты, трахеиты, бронхиты, бронхиолиты и т. д.), так и при неспецифических воздействиях на респираторный тракт (механических, хи-

ПОДХОДЯТ ДЛЯ
ЛЕЧЕНИЯ СУХОГО И
ВЛАЖНОГО КАШЛЯ

НАСТОЯЩЕЕ
НЕМЕЦКОЕ
КАЧЕСТВО



Эвкабал — ЧТОБЫ КАШЕЛЬ ПРОПАЛ!

Эвкабал сироп и Эвкабал Бальзам С —
дуэт немецких препаратов
от кашля на растительной основе
для детей и взрослых.

Комплексный подход к лечению кашля.
Используйте Эвкабал сироп внутрь
и Эвкабал Бальзам С наружно.

Эвкабал сироп. РУ: П № 003014/01 от 26.07.2010
Эвкабал Бальзам С. РУ: П № 016297/01 от 07.06.2010

Реклама

Представительство «Эспарма ГмбХ» в России:
115114, г. Москва, ул. Летниковская, д.16, оф. 306.
Тел.: +7 (499) 579-33-70; факс: +7 (499) 579-33-71.
www.esparma.ru



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД
ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

мических и др.), что делает возможным его применение при бронхите курильщиков, профессиональном ларингите и т. п.

Эвкабал® успешно используется для симптоматического лечения любого происхождения у детей любого возраста (начиная с первого года). Сироп Эвкабал® имеет приятный вкус, применяется после еды в неразбавленном виде, детям от 1 года до 5 лет – по 1 ч. ложке 2 р./сут; детям от 5 до 12 лет – по 1 ст. ложке 2 р./сут; детям старше 12 лет и взрослым – по 1–2 ст. ложке 3–5 р./сут [15]. Продолжительность лечения определяется лечащим врачом в зависимости от характера и тяжести заболевания. В среднем она составляет 2 нед. Эвкабал® рекомендуется принимать еще 2–3 дня после исчезновения симптомов заболевания.

Также на рынке присутствует форма препарата для наружного применения – Эвкабал® бальзам С, в состав которого входит комбинация масел листьев эвкалипта и хвои сосны обыкновенной. Эфирные масла обладают селективным действием на секрецию серозных клеток, стимулируя выделение жидкого бронхиального секрета, и улучшают мукоцилиарную активность. Запах эфирных масел возбуждает дыхание, углубляет и учащает его, способствуя повышению эффективности муколитического эффекта. Известно также антибактериальное действие эфирных масел эвкалипта [8]. Бальзам применяется как в виде ингаляций, так и в виде растираний. Для растираний грудной клетки бальзам можно использовать детям с 2-месячного возраста. Полоску бальзама длиной 2–3 см наносят на кожу ребенка в межлопаточной области и как следует растирают, у детей старше 2-х лет используют полоску бальзама длиной 3–4 см. Растирания можно повторять 2–3 раза в день. Паровые ингаляции используются у детей старше 5 лет [16]. Во время ингаляции эвкалиптовое и хвойное масла непосредственно достигают верхних дыхательных путей. При наружном применении в виде растираний активные вещества масел хорошо впитываются и через кожу попадают в органы и ткани, в т. ч. легкие, откуда частично выводятся в процессе дыхания. Действие бальзама можно потенцировать одновременным применением сиропа Эвкабал® внутрь, поскольку растительные компоненты обладают более широким спектром действия и по сравнению с синтетическими лекарственными средствами действуют мягче, легче переносятся детьми. Однако им свойственны и противопоказания, как и другим лекарственным препаратам. Растительные препараты с осторожностью следует применять пациентам с поллинозом, с отягощенным аллергоанамнезом ввиду возможного развития аллергических реакций.

Таким образом, в случае нетяжелого течения заболевания и отсутствия противопоказаний оправдано назначение комбинированных растительных препаратов, влияющих на несколько компонентов патологического процесса и оказывающих модулирующий эффект на кашель, что приведет к сокращению длительности кашля, переходу его в продуктивный и значительно повысит эффективность лечения.

Литература

1. Mall M.A. Role of cilia, mucus, and airway surface liquid in mucociliary dysfunction: lessons from mouse models // *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2008, Mar. Vol. 21(1). P. 13–24.
2. Teff Z., Priel Z., Ghebery L.A. Forces Applied by Cilia Measured on Explants from Mucociliary Tissue // *Biophysical Journal.* 2007. Vol. 92. P. 1813–1820.
3. Stannard W., O'Callaghan C. Ciliary function and the role of cilia in clearance // *J Aerosol Med.* 2006. Vol. 19(1). P. 110–115.
4. Козлов В.С., Шиленкова В.В., Азатян А.С., Крамной А.И. Мукоцилиарный транспорт и двигательная активность цилиарного аппарата слизистой оболочки носа у больных хроническим полипозным риносинуситом // *Вестник оториноларингологии.* 2008. № 2. С. 10–13 [Kozlov V.S., Shilenkova V.V., Azatjan A.S., Kramnoj A.I. Mukociliarnyj transport i dvigatel'naja aktivnost' ciliarnogo apparata slizistoj obolochki nosa u bol'nyh hronicheskim polipoznym rinosinusitom // *Vestnik otorinolaringologii.* 2008. № 2. S.10–13 (in Russian)].
5. Сухарев А.Е., Ермолаева Т.Н., Беда Н.А., Мамаева С.А. Иммунохимическое исследование бронхиального секрета в оценке степени эндобронхита // *Фундаментальные исследования.* 2004. № 2. С. 27–34 [Suharev A.E., Ermolaeva T.N., Beda N.A., Mamaeva S.A. Immunohimicheskoe issledovanie bronhial'nogo sekreta v ocenke stepeni jendobronhita // *Fundamental'nye issledovaniya.* 2004. № 2. S. 27–34 (in Russian)].
6. Таточенко В.К. Дифференциальная диагностика кашля у детей и его лечение // *Лечащий врач.* 2008. № 3. С. 60–65 [Tatochenko V.K. Differencial'naja diagnostika kashlja u detej i ego lechenie // *Lechashhij vrach.* 2008. №3. S.60–65 (in Russian)].
7. Комплексный подход к лечению и профилактике острых респираторных инфекций у детей: Практическое руководство для врачей / под ред. проф. Н.А. Геппе, проф. А.Б. Малахова. М., 2012. 47 с. [Kompleksnyj podhod k lecheniju i profilaktike ostryh respiratornyh infekcij u detej: Prakticheskoe rukovodstvo dlja vrachej / pod red. prof. N.A. Geppe, prof. A.B. Malahova. M., 2012. 47 s. (in Russian)].
8. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Муколитическая и отхаркивающая фармакотерапия при заболеваниях легких у детей. М.: Медпрактика-М, 2013. 120 с. [Mizernickij Ju.L., Mel'nikova I.M. Mukoliticheskaja i otharkivajushhaja farmakoterapija pri zabolevanijah legkih u detej. M.: Medpraktika-M, 2013. 120 s. (in Russian)].
9. Стратегия ВОЗ в области народной медицины 2014–2023 гг. <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21201ru/s21201ru.pdf> Интернет-ресурс [Strategija VOZ v oblasti narodnoj mediciny 2014–2023gg. <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21201ru/s21201ru.pdf> Internet-resurs (in Russian)].
10. Головкин Д.Н., Шарова О.В., Куркина А.В. Возможности фитотерапии в лечении кашля у детей // *Fundamental research.* 2014. № 4. С. 484–492 [Golovkin D.N., Sharova O.V., Kurkina A.V. Vozmozhnosti fitoterapii v lechenii kashlja u detej // *Fundamental research.* 2014. № 4. S. 484–492 (in Russian)].
11. ESCOP Monograph, 2nd Edition, Thymi herba (Thyme). European Scientific Cooperative on Phytomedicine, Elburg, 2009.
12. Wienkotten N., Begrow F., Kinzinger U., Schierstedt D. et al. The effect of thyme extract on beta2-receptors and mucociliary clearance // *Planta Med.* 2007. Vol. 73. № 7. P. 629–635.
13. Berger T. Tolerability and efficacy of a herbal combination preparation in children and adolescents with recurrent infections of the upper respiratory tract // *MMW Fortschr Med.* 2008. Vol. 26. P. 85–90.
14. Nauert C., Bentley C., Fiebich B.L. In-vitro-Untersuchungen zur mukolytischen Wirkung liner fixen Kombination von Thymian und Primula // *Z. Phytotherapie.* 2005 (Kongressband). P. 31.
15. Эвкабал. Инструкция по применению. <https://health.mail.ru/drug/evkabal/> Интернет-ресурс [Jevkabal. Instrukcija po primeneniju. <https://health.mail.ru/drug/evkabal/> Internet-resurs (in Russian)].
16. Инструкция по применению Эвкабал® Бальзам С. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_67656.htm Интернет-ресурс [Instrukcija po primeneniju Jevkabal® Bal'zam S. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_67656.htm Internet-resurs (in Russian)].

Хронобиологический подход к терапии артериальной гипертензии у подростков

Д.м.н. Е.В. Неудахин

ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗ г. Москвы

РЕЗЮМЕ

В статье коротко изложены общие представления о биоритмах организма. Особое внимание уделено значению альтернативного взаимодействия реакций организма в формировании биоритмов. Обоснована необходимость их учета при разработке методов лечения заболеваний. В статье рассматриваются механизмы развития артериальной гипертензии (АГ), в частности особое внимание уделено первичной АГ (ПАГ). ПАГ наиболее часто встречается в подростковом возрасте, когда происходит нейроэндокринная перестройка организма, изменяется его вегетативная реактивность. Проблема лечения и профилактики АГ достаточно подробно освещена в литературе. Большое внимание уделяется мероприятиям по изменению образа жизни, использованию немедикаментозных методов лечения, выбору антигипертензивных препаратов (АГП). При этом необходимо стремиться к тому, чтобы получить максимальный терапевтический эффект при минимальных дозах АГП. Это возможно при использовании метода хронотерапии, с учетом биоритмов организма. Хронотерапия АГ позволяет получить более выраженный терапевтический эффект при меньшей дозе АГП, ориентирует на индивидуальный подход в лечении больных, что особенно важно в педиатрии.

Ключевые слова: взрослые, подростки, артериальная гипертензия, биоритмы, десинхронизация, хронотерапия.

Для цитирования: Неудахин Е.В. Хронобиологический подход к терапии артериальной гипертензии у подростков // ПМЖ. 2017. № 19. С. 1375–1380.

ABSTRACT

Chronobiological approach to the therapy of arterial hypertension in adolescents

Neudakhin E.V.

Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children named after V.F. Voino-Yasenetsky, Moscow

The article briefly summarizes the general ideas about biorhythms of the organism. Particular attention is paid to the importance of alternative interaction of the body's reactions in the formation of biorhythms. The necessity of their inclusion in the development of methods for treating diseases is substantiated. The article considers the mechanisms of development of arterial hypertension (AH), in particular, special attention is paid to primary arterial hypertension (PAH). PAH is most often found in adolescence, when there is a neuroendocrine alteration of the body, its vegetative reactivity changes. The problem of treatment and prevention of hypertension is described in detail in the literature. Much attention is paid to the ways of changing the lifestyle, the use of non-drug therapies, the choice of antihypertensive drugs (AHD). At the same time, it is necessary to achieve the maximum therapeutic effect with minimal doses of AHD. This is possible with the use of the chronotherapy method, taking into account the biorhythms of the body. Chronotherapy of AH helps to get a more pronounced therapeutic effect with a smaller dose of AHD, it focuses on an individual approach to the treatment of patients, which is especially important in pediatrics.

Key words: adults, adolescents, arterial hypertension, biorhythms, desynchronization, chronotherapy.

For citation: Neudakhin E.V. Chronobiological approach to the therapy of arterial hypertension in adolescents // RMJ. 2017. № 19. P. 1375–1380.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы. По данным популяционных исследований, в России АГ зафиксирована у трети взрослого населения, а среди детей и подростков, в зависимости от возраста, у 2,4–18,0% [1]. В рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике АГ, разработанных экспертами Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и Ассоциации детских кардиологов России (АДКР) [2], указано, что из-за отсутствия стандартизированной методики измерения артериального давления (АД), единых критериев оценки его уровня невозможно точно определить распространенность АГ среди детей и подростков. Тем не менее, по данным массовых эпидемиологических исследований, установлено ее увеличение. Так, за период с 1990 по 2002 г. заболеваемость АГ среди детей увеличилась в 11 раз (с 2,4 до 26,2 на 100 000 детей), среди подростков – в 3 раза (с 58,1 до 157 на 100 000 подростков). Эти данные были представлены в докладе о со-

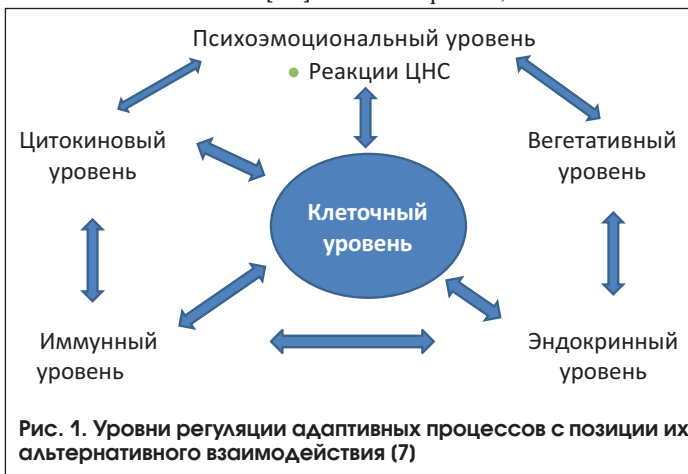
стоянии здоровья детей Российской Федерации по итогам Всероссийской диспансеризации 2002 г. [3]. При этом учитывались все формы АГ у детей. В настоящее время различают первичную (эссенциальную) и вторичную (симптоматическую) АГ.

В статье речь пойдет о первичной АГ (ПАГ). ПАГ наиболее часто встречается в подростковом возрасте, когда происходит нейроэндокринная перестройка организма, изменяется его вегетативная реактивность. В дальнейшем в большинстве случаев АД нормализуется, но у 17–26% прогрессирует и приводит к формированию гипертонической болезни у взрослых [4]. С увеличением распространенности АГ отмечается пропорциональное повышение риска развития сосудистых поражений сердца и головного мозга, занимающих ведущее место в структуре причин смерти среди взрослого населения [5, 6]. В связи с этим нормализация АД является обоснованным средством профилактики сердечно-сосудистой смертности. Хорошо известно, что профилактика и лечение АГ у детей намного эффективнее, чем у взрослых.

Проблема лечения и профилактики АГ достаточно подробно освещена в литературе. Большое внимание уделяется мероприятиям по изменению образа жизни, использованию немедикаментозных методов лечения, выбору антигипертензивных препаратов (АГП). При этом необходимо применять патогенетически наиболее обоснованные лекарственные средства и стремиться к тому, чтобы получить максимальный терапевтический эффект при минимальных дозах АГП. Это возможно при использовании хронотерапии, учитывающей биоритмы организма.

Суть хронотерапии

При зарождении жизни на Земле, подчиняясь общим законам природы (в т. ч. закону цикличности), в живых системах сформировалась ритмическая организация всех жизненных процессов, которая закрепилась в геноме. Эволюция развития живых систем свидетельствует о том, что первоначально сформировались молекулярно-генетические и клеточные биоритмы – базовые по своей сущности. В дальнейшем в ходе эволюционного развития, усложнения живых организмов стали формироваться «настроенные» биоритмы. Последние связаны с поэтапным включением регуляторных систем: цитокиновой, иммунной, эндокринной, вегетативной, центральной нервной, «обслуживающих» базовые системы (рис. 1). Благодаря биоритмам осуществляется внутреннее движение, развитие организма, его функциональных систем. Согласованная работа адаптационных механизмов возможна лишь в условиях их ритмической организации и координации с ритмами окружающей среды [8, 9]. В основе развития организма, формирования его адаптационных реакций, обеспечивающих синхронизацию физиологических функций с разнообразными изменениями окружающей среды, лежит закон единства и борьбы противоположностей или (еще лучше) альтернативное взаимодействие различных взаимосвязанных (несмотря на противоположное действие) процессов, составляющих единое целое (например, процессы симпатической и парасимпатической регуляции висцеральных органов, катаболические и анаболические процессы, обеспечивающие энергообмен и т. д.). Поэтому вместо понятия «закон единства и борьбы противоположностей» лучше использовать понятие «закон альтернативного взаимодействия». Взаимодействие альтернативных процессов, взаимопроникающих друг в друга, осуществляется по принципу обратных связей, по образцу качелей, что является внутренним источником циклического, ритмического развития живой системы [10]. Таким образом, **биологический**



ритм – это интегральное самоподдерживающееся и самовоспроизводящееся свойство живой природы, отражающее альтернативное взаимодействие качественно различных процессов организма и обеспечивающее его биологические функции и биологические реакции.

При всех патологических состояниях в организме возникает нарушение временной организации физиологических функций (десинхроноз), глубина которого коррелирует с тяжестью заболевания [11]. В связи с этим возникает необходимость применения лекарственных препаратов с учетом ритма чувствительности организма к их воздействию, т. к. установлено, что одинаковые дозы препаратов, вводимые в разное время суток, вызывают разные по силе, а иногда и по качеству эффекты [12–15]. Хронофармакотерапевтический подход отражает наиболее перспективный принцип индивидуальной, эффективной и безопасной терапии больного [16].

В организме человека наиболее заметной в плане ритмической активности является сердечно-сосудистая система. Функциональная (в т. ч. ритмическая) деятельность ее может контролироваться большим количеством разнообразных, доступных методов исследования. Следует заметить, что с позиции интегральной медицины, ритмическая активность сердечно-сосудистой системы обеспечивается ритмической активностью всех органов и систем организма, получающих, в свою очередь, ритмические сигналы от сердечно-сосудистой системы. Ритмическая деятельность сердечно-сосудистой системы наиболее ярко проявляется ритмами изменений частоты сердечных сокращений (ЧСС) и АД.

Важнейшим индикатором функционирования сердечно-сосудистой системы является АД. Для полноценной характеристики АГ наиболее широко в последние годы используется метод суточного мониторирования АД (СМАД), который позволяет диагностировать АГ, ее формы (лабильную и стабильную), определять циркадные ритмы АД и его вариабельность.

Лечение АГ

Согласно рекомендациям ВНОК и АДКР [2], показаниями для применения лекарственных препаратов при АГ у детей и подростков являются: 1) АГ I степени низкого риска при неэффективности немедикаментозного лечения в течение 6–12 мес.; 2) АГ I степени высокого риска или АГ II степени; 3) индекс времени (ИВ) систолического АД (САД) и/или диастолического АД (ДАД) в дневное или ночное время больше 50%.

Лекарственная терапия АГ включает 5 основных классов препаратов: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонисты кальция (АК), β -адреноблокаторы (БАБ), диуретики. Несмотря на недостаточность научной базы данных об эффективности лекарственных препаратов у детей и подростков, отсутствие четких рекомендаций производителей по применению препаратов в зависимости от возраста и данных об отдаленных результатах лекарственной терапии, эти препараты давно применяются в педиатрии. Возможность их использования у пациентов в возрасте до 18 лет была доказана в рандомизированных, плацебо-контролируемых и клинических исследованиях и подтверждена мнением экспертов [2].

При лечении АГ у детей и подростков предпочтение следует отдавать препаратам пролонгированного действия, применять их в пониженных дозах на фоне немеди-

каментозной терапии. До назначения лекарственного препарата рекомендуется ознакомить с инструкцией по его применению родителей и ребенка, если ему исполнилось 14 лет, получить информированное согласие [2].

По данным СМАД, у здоровых детей и подростков суточный профиль АД характеризуется умеренным его повышением в 10–12 ч и в 19–20 ч, умеренным снижением в 16 ч, минимальным уровнем в 2 ч ночи [17, 18]. При АГ наиболее высокое АД отмечается в вечерние часы, причем с нарастанием тяжести АГ увеличивается сдвиг акрофазы к ночному времени [19, 20].

Традиционно считается, что в основе патогенеза ПАГ лежит повышение активности симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостеронового аппарата [21]. По данным Р.М. Заславской [22], акрофазы экскреции адреналина, норадреналина и дофамина, секретируемых в 8–12 ч, а также ДОФА, секретируемого в 16–20 ч, совпадают у здоровых людей и больных с I стадией гипертонической болезни. Однако амплитуда колебаний величины этой экскреции у больных в 4–6 раз больше, чем у здоровых. При повышении АД увеличивается смещение указанных биологически активных веществ на более поздние часы. По нашим данным [7, 23], у детей без ожирения ведущую роль в патогенезе ПАГ играет повышение активности симпатoadреналовой системы, а у детей с ожирением – участие инсулиновой системы и метаболических факторов, которые «подпитывают» симпатический отдел вегетативной нервной системы (ВНС), в связи с чем у этих детей отмечается выраженная симпатикотония. Нами установлено наличие эргонических взаимосвязей митохондриальных энзимов лимфоцитов с гормонами, показателями липидного и углеводного обмена, а также с некоторыми параметрами миокарда и сосудистого тонуса. Характер изменений ферментного статуса лейкоцитов позволяет думать о дестабилизации клеточных мембран. Это демонстрируют установленные нами данные о снижении активности α -глицерофосфатдегидрогеназы и наличии дислипидемии. Они возникают в условиях прогрессирующего анаэробного гликолиза, на что указывает повышение активности лактатдегидрогеназы, а также в условиях компенсаторного усиления окислительно-восстановительных процессов, подтверждаемого гиперактивацией сукцинатдегидрогеназы. Полученные нами данные подтверждают точку зрения М.Н. Кондрашовой и соавт. [24], согласно которой метаболические процессы в митохондриях имеют сигнальную связь с ВНС, а сукцинатдегидрогеназа «весьма чувствительно отражает уровень адренергической регуляции в организме».

Таким образом, наши данные [7, 23] свидетельствуют о том, что ферментный статус лейкоцитов отражает структуру и функции миокарда, тоническое состояние сосудов и некоторые гормонально-метаболические сдвиги. На основании этого можно предположить общность механизмов регуляции гемодинамики и метаболических процессов. Следовательно, важную роль в развитии ПАГ у детей, особенно с ожирением, играют метаболические расстройства на уровне клеточных структур (митохондрий, клеточных мембран), которые являются триггерами нарушений эволюционно более молодых «надстроечных» систем: гормональной, вегетативной. Доказано, что клеточные мембраны являются пейсмейкерами (осцилляторами), генерирующими циркадные ритмы во взаимодействии с другими многочисленными осцилляторами (мультиосцилляторная модель). Установленные у детей с ПАГ нарушения окислительного фосфорилирования с развитием энергетической недостаточности являются патогенетическим об-

основанием применения у них препаратов L-карнитина. Последний играет важную роль в обеспечении энергетического потенциала клеток, образовании нейромедиаторов (АТФ, ацетилхолина), коррекции вегетативных и гормонально-метаболических сдвигов, нормализации биоритмов. В связи с этим, по нашему мнению, до начала и на фоне антигипертензивной терапии показано назначение препаратов L-карнитина. При их использовании необходимо учитывать, что в утренние часы они усиливают энерготропные процессы в организме, а в вечерние – тропотропные. Кроме того, нами установлено, что у детей как избыточное, так и недостаточное питание – это проявления хронического стресса, играющего важную роль в формировании АГ. В связи с этим лекарственный препарат на основе L-карнитина Элькар®, разработанный отечественной компанией ПИК-ФАРМА и выпускаемый в виде 30% раствора левокарнитина (300 мг/мл) для приема внутрь, мы применяем с учетом суточного ритма в дозе 30–50 мг/кг в сутки. Детям с ожирением препарат назначается только утром, детям с недостаточной массой тела – в полдень и вечером курсами по 6 нед. с 3-месячным перерывом.

При ведении детей с АГ большого внимания заслуживает квалифицированная оценка показателей СМАД. При этом следует проанализировать суточные, дневные и ночные значения САД, ДАД, ЧСС, суточный индекс (СИ) – степень ночного снижения (СНС), «нагрузку давлением» – ИВ гипертонии. СИ (СНС АД) – это разность между средними дневными и ночными показателями АД в процентах от дневной средней величины. По значениям СИ различают: 1) нормальную СНС АД (*dippers*): СИ 10–20%; 2) недостаточную СНС АД (*non-dippers*): $0 < СИ < 10\%$; 3) повышенную СНС АД (*over-dippers*): СИ $> 20\%$; 4) устойчивое повышение ночного АД (*night-peakers*): СИ < 0 . ИВ АГ меньше 10% – нормальное значение; ИВ АГ от 10 до 25% – признак АГ «белого халата»; ИВ АГ от 25 до 50% – признак лабильной АГ; ИВ АГ больше 50% – признак стабильной АГ. Для нормального АД характерны средние уровни САД и/или ДАД во время трех визитов < 90 перцентилей для определенного возраста, пола и роста; для высокого нормального АД – средние уровни САД и/или ДАД > 90 , но < 95 перцентилей, или $> 120/80$ мм рт. ст.; для АГ – средние уровни САД и/или ДАД > 95 перцентилей.

Анализ показателей СМАД у подростков с АГ позволил установить некоторые особенности «подростковой» АГ. При «подростковой» АГ большое влияние на величину АД оказывают антропометрические параметры. Подростки с АГ опережают своих сверстников в физическом развитии. К особенностям «подростковой» АГ относятся: систолический характер с десинхронизацией суточных ритмов АД (*over-dippers* по СНС ДАД); повышение АД с увеличением ЧСС преимущественно в дневные часы; гиперкинетический тип кровообращения; высокая частота АГ «белого халата» [25].

При лечении АГ одной из первых стала использоваться превентивная схема хронотерапии, разработанная Р.М. Заславской [22]. Согласно рекомендациям автора, у больного определяется время максимального повышения АД (акрофаза) и за 1,5–2 ч до наступления этого времени назначается гипотензивный препарат с учетом типа кровообращения (гиперкинетический или гипокинетический) 1 р./сут в дозе, составляющей 50% от суточной. При гиперкинетическом типе кровообращения предпочтение отдается БАБ, при гипокинетическом – иАПФ и АК. Много лет спустя Р.М. Заславская и соавт. [26], применив превентивный метод хронотерапии капотеном в амбулаторных усло-

виях, подтвердили его эффективность. Они получили более выраженный эффект по сравнению с общепринятым лечением при существенно более низкой курсовой дозе препарата. Описанная схема хронотерапии используется в основном при назначении препаратов короткого действия.

В настоящее время в связи с появлением большого количества более эффективных препаратов с пролонгированным действием этот метод модифицировался. Пролонгированные препараты применяются не за 1,5–2 ч до акрофазы, а за 4–6 и более часов [27]. При этом учитывается время суток повышения АД (циркадный профиль), СНС, тип кровообращения. С целью сравнения действия АГП в дневное и ночное время используется коэффициент ночного/дневного действия. Этот коэффициент характеризует активность действия лекарства ночью по сравнению с дневным временем. В зависимости от повышения этого соотношения лекарственные препараты располагаются в следующем порядке: АК, иАПФ, БАБ [27]. Так, пациентам с высокой скоростью подъема АД в утренние часы рекомендуется применение амлодипина и лозартана. При гиперсимпатикотоническом типе вегетативного обеспечения АД лучше назначать амлодипин, при нарушении толерантности к глюкозе – лозартан [28].

По данным литературы последних лет, неоднократно отмечалось, что применение пролонгированных иАПФ у пациентов с АГ, как правило, приводит к снижению АД, нормализации его циркадного ритма (к переходу от *non-dippers* к *dippers*). Причем эти препараты можно назначать один раз в день. Так, по данным В.М. Горбунова и соавт. [29], Е.Ю. Федоровой [30], применение рамиприла вечером (в 21 ч) вызывает более выраженное увеличение СНС АД, а при назначении утром – лучше контролирует утренние и дневные подъемы АД. Следовательно, пациентам с недостаточной СНС АД рамиприл более целесообразно назначать вечером.

АК (амлодипин, пролонгированный верапамил) оказывают более выраженный антигипертензивный эффект при назначении их в вечерние часы [30, 31]. Установлено, что при одноразовом введении верапамила в 16 ч уменьшаются энергетические затраты миокарда, максимально проявляется его отрицательное хронотропное действие, а при введении в 20 ч наиболее выражен вазодилатирующий эффект. Кроме того, имеются сведения о том, что выраженный гипотензивный и отрицательный хронотропный эффекты, сопровождающиеся экономным режимом работы организма, наблюдаются при введении кордипина в утренние часы, моносана – в вечерние [32].

Острой является проблема выбора лекарственных средств для лечения АГ у детей и подростков. Это связано с целым рядом вышеперечисленных факторов и изложенных в рекомендациях ВНОК и АДКР [2]. Большой интерес вызывает метод хронотерапии АГ у детей.

По данным Б.И. Жукова [17], у 82,5% подростков с повышенным АД определялась I степень АГ. У 58,3% мальчиков и у 72,5% девочек с АГ I степени зафиксировано *non-dippers*, а у 8,7% мальчиков отмечалось *over-dippers*. По ДАД у 68,3% мальчиков установлена категория *non-dippers*, у 31,7% – *dippers*, а у девочек категория *non-dippers* определялась в 72,5% случаев, *dippers* – в 27,5%. Эти данные свидетельствуют о том, что у подростков даже с легкой степенью АГ очень часто отмечаются признаки десинхроноза, которые могут обусловить прогрессирование АГ. Для профилактики прогрессирования АГ автор использовал препарат таурина (Дибикор) с нейромодуляторным

действием. Препарат назначался внутрь по 250 мг 3 р./сут в течение месяца. После такого курса терапии у подростков с АГ наблюдались нормализация суточного профиля АД, уменьшение среднесуточного АД, снижение уровня реактивной тревожности.

При обследовании подростков с АГ I степени Н.В. Шахова [33] (так же, как и Б.И. Жуков) обнаружила у них не только повышение АД, но и нарушение суточного профиля АД в виде недостаточного ночного снижения САД и ДАД. Кроме того, она установила нарушение кровообращения в головном мозге с понижением кровотока в его полушариях и повышение тревожности. Для лечения АГ I степени ею использованы эналаприл в рекомендуемых дозах и циннаризин по 25 мг 3 р./сут. После курсовой терапии (примерно 1 мес.) эналаприлом у подростков отмечалось достоверное снижение среднесуточного САД (на 4,7%) и ДАД (на 3,8%), нормализация суточного профиля АД, улучшение кровообращения в головном мозге, повышение кровенаполнения полушарий. Курсовая монотерапия циннаризином привела к снижению среднего уровня САД в основном за счет уменьшения среднедневного САД. При лечении циннаризином улучшался суточный профиль АД, снижался уровень реактивной тревожности, увеличивалось артериальное кровенаполнение головного мозга.

Для лечения подростков с АГ В.И. Петров и М.Я. Ледяев [18] использовали атенолол в суточной дозе $1 \pm 0,2$ мг/кг, эналаприл в суточной дозе $0,2 \pm 0,05$ мг/кг, нифедипин в суточной дозе $1 \pm 0,05$ мг/кг. При однократном назначении в утренние часы атенолола с первых дней лечения наблюдалось снижение среднесуточного САД и ДАД. Атенлол оказывал нормализующее действие на суточный профиль АД за счет более выраженного снижения средненочного, чем среднедневного АД. Препарат вызывал уменьшение ЧСС, ИВ САД на 30,8%.

Курсовая монотерапия эналаприлом, назначаемым однократно вечером, приводила к достоверному снижению среднего суточного, дневного и ночного САД, умеренному снижению среднего суточного и ночного ДАД, ЧСС, величина ударного индекса и сердечного выброса практически не изменялись. К концу курсовой терапии эналаприлом наступила нормализация суточного профиля АД; больше чем на 49% уменьшился ИВ САД и ДАД.

При назначении подросткам с АГ нифедипина с коротким сроком действия авторами был установлен выраженный гипотензивный эффект, который оказался кратковременным. На фоне монотерапии нифедипином отмечалось уменьшение разницы между показателями среднедневного и средненочного АД, увеличилось число подростков с *non-dippers*, что свидетельствует об ухудшении суточного профиля АД.

На основании полученных результатов В.И. Петров и М.Я. Ледяев [18] пришли к выводу, что атенолол более показан подросткам с более высоким среднедневным САД, а эналаприл – с более высоким средненочным САД. Нифедипин с коротким сроком действия, уменьшающий степень ночного снижения АД и тем самым ухудшающий суточный профиль АД, у подростков применять нецелесообразно.

В последние годы отмечается заметное нарастание количества детей, особенно подростков, с абдоминальным ожирением, которое является одним из проявлений метаболического синдрома (МС) [34]. МС включает: инсулинорезистентность с компенсаторной гиперинсулинемией, абдоминальное ожирение, АГ, атерогенную дислипидемию, гиперурикемию, неалкогольную жировую болезнь печени.



Элькар®

ЛЕВОКАРНИТИН

Раствор для приема внутрь 300 мг/мл

Источник дополнительной энергии!

Лечение АГ у детей с МС имеет свои особенности. В связи с тем что БАБ отрицательно влияют на липидный обмен и усиливают инсулинорезистентность, их применение для лечения АГ у этих детей не показано. Не рекомендуется применение короткодействующих АК, а также тиазидных диуретиков. Последние часто приводят к развитию осложнений и побочных эффектов в виде гипокалиемии, гиперурикемии, гиперлипидемии, гипергликемии. Из диуретических препаратов при необходимости можно использовать метаболически нейтральный индапамид.

В настоящее время для лечения АГ у детей и подростков с МС наиболее широко используются иАПФ (в основном 2-го и 3-го класса). Однако при назначении препаратов 2-го класса (эналаприл, фозиноприл) необходимо помнить о том, что они активируются в печени и накапливаются в жировой ткани. ИАПФ 3-го класса (лизиноприл и др.) не откладываются в жировой ткани и не требуют активации в печени, в связи с чем их применение при АГ у детей с МС наиболее оправдано. При вечернем назначении иАПФ происходит более глубокое снижение АД в ночное время [35]. По данным Н.В. Шипицыной [36], лизиноприл в дозе 5–10 мг/сут при АД *dippers* и *over-dippers* следует назначать в 8–10 ч утра, а при АД *non-dippers* и *night-peakers* – в 20–22 ч.

При лечении АГ у детей и подростков с МС оправдано назначение пролонгированных дигидропиридиновых АК (амлодипин, фелодипин). Применение АК обеспечивает адекватный суточный контроль АД. У пациентов с АД *dippers* амлодипин и пролонгированный нифедипин не нарушают суточный профиль АД, независимо от того в какое время суток (утром или вечером) вводится препарат. Однако у пациентов с десинхронозом по типу *non-dippers* эти препараты способствуют нормализации суточного профиля АД [35]. По данным Е.Ю. Федоровой [30], при введении пролонгированного изоптина утром достоверно снижается ДАД, вечером – САД.

В результате анализа доступной литературы можно прийти к обобщающим выводам о времени назначения антигипертензивных препаратов с учетом суточного ритма их наиболее эффективного действия: в вечернее время лучше применять иАПФ, АК, БРА, в утреннее – БАБ.

Заключение

Метод хронотерапии позволяет повысить эффективность используемых препаратов при одновременном уменьшении их доз, что способствует предупреждению побочного действия и, безусловно, удешевляет лечение. Хронотерапия ориентирует на индивидуальный подход в лечении больных. Это особенно важно в педиатрии. Несмотря на перспективность и неоспоримую эффективность хронотерапии, она еще недостаточно активно используется в медицинской практике, и особенно в педиатрии является наиболее слабо разработанной проблемой, в частности в детской кардиологии. В связи с этим в целях более успешного лечения хочется пожелать всем заинтересованным специалистам уделить этой проблеме самое пристальное внимание.

Литература

1. Леонтьева И.В. Проблема артериальной гипертензии у детей и подростков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2006. №5. С.7–8 [Leont'eva I.V. Problema arterial'noj gipertenzii u detej i podrostkov // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2006. №5. S.7–8 (in Russian)].



- Повышает образование энергии в клетках
- Способствует синтезу ацетилхолина
- Нормализует вегетативный статус
- Повышает устойчивость к физическим и психоэмоциональным нагрузкам



Рег. № - ЛСП-006143/10

www.elkar.ru

2. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов, Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, Ассоциации детских кардиологов России. Второй пересмотр // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. № 8 (4). С. 253–288 [Diagnostika, lechenie i profilaktika arterial'noj gipertenzii u detej i podrostkov. Rekomendacii Vserossijskogo nauchnogo obshhestva kardiologov, Rossijskogo medicinskogo obshhestva po arterial'noj gipertenzii, Associacii det'skikh kardiologov Rossii. Vtoroj peresmotr // Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. 2009. № 8(4). S. 253–288 (in Russian)].
3. Национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. М., 2004. 36 с. [Nacional'nye rekomendacii po profilaktike, diagnostike i lecheniju arterial'noj gipertenzii. M., 2004. 36 s. (in Russian)].
4. Мутафьян О.А. Артериальная гипертензия и гипотензия у детей и подростков. М., 2002. 144 с. [Mutaf'jan O.A. Arterial'naja gipertenzija i gipotenzija u detej i podrostkov. M., 2002. 144 s. (in Russian)].
5. Силькова Г.М. Эпидемиология артериальной гипертензии (обзор литературы) // Сибирский медицинский журнал. 2007. № 8. С. 5–10 [Sin'kova G.M. Jepidemiologija arterial'noj gipertenzii (obzor literatury) // Sibirskij medicinskij zhurnal. 2007. № 8. S. 5–10 (in Russian)].
6. Оганов Р.Г., Концевая А.В., Калинина А.М. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. №10 (4). С. 4–9 [Oganov R.G., Koncevaia A.V., Kalinina A.M. Jekonomicheskij ushherb ot serdechno-sosudistykh zabolevanij v Rossijskoj Federacii // Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. 2011. №10(4). S. 4–9 (in Russian)].
7. Неудахин Е.В., Морено И.Г. Углубление представлений о некоторых механизмах формирования хронического стресса // Вопросы практической педиатрии. 2016. № 11(5). С. 28–37 [Neudahin E.V., Moreno I.G. Uglublenie predstavlenij o nekotoryh mehanizmah formirovaniya hronicheskogo stressa // Voprosy prakticheskoj pediatrii. 2016. № 11(5). S. 28–37 (in Russian)].
8. Баевский Р.М. Временная организация функций и адаптивно-приспособительная диагностика организма. Теоретические и прикладные аспекты анализа временной организации биосистем. М., 1976. С. 88–111 [Baevskij R.M. Vremennaja organizacija funkcij i adaptacionno-prisposobitel'naja diagnostika organizma. Teoreticheskie i prikladnye aspekty analiza vremennoj organizacii biosistem. M., 1976. S. 88–111 (in Russian)].
9. Оранский И.Е. Природные лечебные факторы и биологические ритмы М., 1988. 288 с. [Oranskij I.E. Prirodnye lecebnye faktory i biologicheskie ritmy M., 1988. 288 s. (in Russian)].
10. Алякринский Б.С., Степанова С.И. По закону ритма. М.: Наука, 1985. 176 с. [Alj-akrinskij B.S., Stepanova S.I. Po zakonu ritma. M.: Nauka, 1985. 176 s. (in Russian)].
11. Воложин А.И., Субботин Ю.К. Синхронизация биоритмов. Болезнь и здоровье: две стороны приспособления. М.: Медицина, 1998. С. 327–331 [Volozhin A.I., Subbotin Ju.K. Sinhronizacija bioritmov. Bolezni i zdorov'e: dve storony prispособlenija. M.: Medicina, 1998. S. 327–331 (in Russian)].
12. Halberg F. Chronobiology // Annual review of physiology. 1969. №31. P. 675–725.
13. Березкин М.В. Хронотоксикология и резистентность организма. Хронобиология и хрономедицина. Тюмень, 1982. С. 47–48 [Berjokzin M.V. Hronotoksikologija i rezistentnost' organizma. Hronobiologija i hronomedicina. Tjumen', 1982. S. 47–48 (in Russian)].
14. Reinberg A. Clinical chronopharmacology. An experimental basis for chronotherapy // Biol. Rhythms and med. cellular. London, 1983. № 4. P. 211–264.
15. Таболин В.А., Лебедев В.П. Хронобиологический подход к выбору лекарств при заболеваниях у детей. Труды II Российского национального конгресса. М., 1996. С. 94–107 [Tabolin V.A., Lebedev V.P. Hronobiologicheskij podhod k vyboru lekarstv pri zabolevanijah u detej. Trudy II Rossijskogo nacional'nogo kongressa. M., 1996. S. 94–107 (in Russian)].
16. Валиев О.М., Исмаилов Ш.И. Циркадный ритм артериального давления у гипертензивных больных и хронофармакотерапия бета-адреноблокаторами. III Всесоюзная конференция по хронобиологии и хрономедицине. Москва Ташкент. 1990. 74 с. [Valiev O.M., Ismailov Sh.I. Cirkadnyj ritm arterial'nogo davlenija u gipertenzivnyh bol'nyh i hronofarmakoterapija beta-adrenoblokatorami. III Vsesojuznaja konferencija po hronobiologii i hronomedicine. Moskva Tashkent. 1990. 74 s. (in Russian)].
17. Жуков Б.И. Оптимизация профилактики, диагностики и лечения первой степени артериальной гипертензии у детей подросткового возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2007. 22 с. [Zhukov B.I. Optimizacija profilaktiki, diagnostiki i lechenija per-voj stepeni arterial'noj gipertenzii u detej podrostkovogo vozrasta: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Volgograd, 2007. 22 s. (in Russian)].
18. Петров В.И., Ледаев М.Я. Рациональный выбор гипертензивных средств при артериальной гипертензии у подростков // Вестник аритмологии. 2000. №19. С. 89–93 [Petrov V.I., Ledjaev M.Ja. Racional'nij vybor gipertenzivnyh sredstv pri arterial'noj gipertenzii u podrostkov // Vestnik aritmologii. 2000. №19. S. 89–93 (in Russian)].
19. Асланян Н.Л., Мадоян С.Х. Ритмологические особенности артериального давления, частоты сердечных сокращений и температуры тела у больных гипертонической болезнью // Проблемы хронобиологии. 1991. №1–2. С.57–71 [Aslanjan N.L., Madojan S.H. Ritmologicheskie osobennosti arterial'nogo davlenija, chastoty serdechnykh sokrashhenij i temperatury tela u bol'nyh gipertonicheskoj boleznju // Problemy hronobiologii. 1991. № 1–2. S. 57–71 (in Russian)].
20. Ольбинская Л.И., Мартынов А.И., Хапаев Б.А. Мониторирование артериального давления в кардиологии. М.: Русский врач, 1998. 99 с. [Ol'binskaja L.I., Martynov A.I., Hapaev B.A. Monitorirovanie arterial'nogo davlenija v kardiologii. M.: Russkij vrach, 1998. 99 s. (in Russian)].
21. Арабидзе Г.Г., Арабидзе Гр.Г. Гипертонические кризы: классификация, диагностика осложнений, лечение // Кардиология. 1999. №10. С.86–91 [Arabidze G.G., Arabidze Gr.G. Gipertonicheskie krizy: klassifika-cija, diagnostika oslozhenij, lechenie // Kardiologija. 1999. №10. S.86–91 (in Russian)].
22. Заславская Р.М. Хронодиагностика и хронотерапия заболеваний сердечно-сосудистой системы. М.: Медицина, 1991. 320 с. [Zaslavskaja R.M. Hronodiagnostika i hronoterapija zabolevanij serdechno-sosudistoj sistemy. M.: Medicina, 1991. 320 s. (in Russian)].
23. Морено И.Г., Неудахин Е.В., Иванова С.В., Гурьева Е.Н. Роль вегетативных и гормонально-метаболических расстройств в развитии первичной артериальной гипертензии у детей и подростков с ожирением // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2016. № 95(3). С.31–38 [Moreno I.G., Neudahin E.V., Ivanova S.V., Gur'eva E.N. Rol' vegetativnyh i gormonal'no-metabolicheskikh rasstrojstv v razvitii pervichnoj arterial'noj gipertenzii u detej i podrostkov s ozhireniem // Pediatrija im. G.N.Speranskogo. 2016. № 95 (3). S.31–38 (in Russian)].
24. Кондрашова М.Н., Хундерякова Н.В., Захарченко М.В., Захарченко А.В. Индивидуальная характеристика человека по паттерну (узору) цитобиологических показателей взаимодействия янтарной кислоты с митохондриями. Матер. симп. «Регуляторы энергетического обмена» / под ред. В.А. Хазанова. Томск, 2007. С.8–16 [Kondrashova M.N., Hunderjakova N.V., Zaharchenko M.V., Zaharchenko A.V. Individual'naja harakteristika cheloveka po patternu (uzoru) citobiologicheskikh pokazatelej vzaimodejstvija jantarnoj kisloty s mitohondrijami. Mater. simpoz. «Regulatory jenergeticheskogo obmena» / pod red. V.A. Hazanova. Tomsk, 2007. S.8–16 (in Russian)].
25. Ольбинская Л.И., Морозова Т.Е., Ладонкина Е.В. Особенности суточных ритмов артериального давления и его вариабельности у подростков с артериальной гипертензией // Кардиология. 2003. №1. С.40–43 [Ol'binskaja L.I., Morozova T.E., Ladonkina E.V. Osobennosti sutochnykh ritmov arterial'nogo davlenija i ego variabel'nosti u podrostkov s arterial'noj gipertenziej // Kardiologija. 2003. №1. S.40–43 (in Russian)].
26. Заславская Р.М., Васькова Л.Б., Болсуновская Ю.Р. Хронофармакология и хрономедицина как новый методологический подход к оптимизации лечения // Пространство и время. 2012. №1. С.195–198 [Zaslavskaja R.M., Vas'kova L.B., Bolsunovskaja Ju.R. Hronofarmakologija i hronomedicina kak novyj metodologicheskij podhod k optimizacii lechenija // Prostranstvo i vremja. 2012. №1. S.195–198 (in Russian)].
27. Ольбинская Л.И., Хапаев Б.А. Роль суточного мониторирования артериального давления в диагностике и лечении кардиологических заболеваний. Хронобиология и медицина / под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта. М.: Триада-Х, 2000. С. 211–229 [Ol'binskaja L.I., Hapaev B.A. Rol' sutochnogo monitorirovanija arterial'nogo davlenija v diagnostike i lechenii kardiologicheskikh zabolevanij. Hronobiologija i medicina. Pod red. F.I.Komarova, S.I.Rapoporta. M.: Triada-H, 2000. S. 211–229 (in Russian)].
28. Ярынкина Е.А. Суточные колебания артериального давления у больных эссенциальной гипертензией и особенности его нейрогуморальной регуляции в утренние часы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2000. 20 с. [Jarynkinja E.A. Sutochnye kolebanija arterial'nogo davlenija u bol'nyh jessencial'noj gipertenziej i osobennosti ego nejrohumoral'noj reguljacii v utrennie chasy: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. 2000. 20 s. (in Russian)].
29. Горбунов В.М., Федорова Е.Ю. и др. Влияние утреннего и вечернего назначения рамиприла на суточный профиль артериального давления у больных артериальной гипертензией // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2009. №1. С.28–32 [Gorbutov V.M., Fjodorova E.Ju. i dr. Vlijanie utrennego i večernego naznachenija ramiprila na sutochnyj profil' arterial'nogo davlenija u bol'nyh arterial'noj gipertenziej // Racional'naja farmakoterapija v kardiologii. 2009. №1. S.28–32 (in Russian)].
30. Федорова Е.Ю. Фармакодинамическое и фармакокинетическое обоснование хронотерапии артериальной гипертензии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2010. 22 с. [Fjodorova E.Ju. Farmakodinamicheskoe i farmakokinetheskoe obosnovanie hronoterapii arterial'noj gipertenzii: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M. 2010. 22 s. (in Russian)].
31. Горбунов В.М., Федорова Е.Ю., Деев А.Д. и др. Влияние хронотерапии различными антигипертензивными препаратами на суточный профиль артериального давления // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011. №7(1). С.6–18 [Gorbutov V.M., Fjodorova E.Ju., Deev A.D. i dr. Vlijanie hronoterapii razlichnymi antigipertenzivnymi preparatami na sutochnyj profil' arterial'nogo davlenija // Racional'naja farmakoterapija v kardiologii. 2011. №7(1). S.6–18 (in Russian)].
32. Чибисов С.М. Основные аспекты хронофармакологии и хронотерапии // Новая аптека. 2001. №3. С.42–49 [Chibisov S.M. Osnovnye aspekty hronofarmakologii i hronoterapii // Novaja apteka. 2001. №3. S.42–49 (in Russian)].
33. Шахова Н.В. Рациональный выбор терапии артериальной гипертензии первой степени у подростков: автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2010. 20 с. [Shahova N.V. Racional'nij vybor terapii arterial'noj gipertenzii pervoj stepeni u podrostkov: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. 2010. 20 s. (in Russian)].
34. Бокова Т.А., Котова Ю.В. Артериальная гипертензия у детей с ожирением и метаболическим синдромом: современные подходы к профилактике и лечению // Лечащий врач. 2013. №6. С.30–32 [Bokova T.A., Kotova Ju.V. Arterial'naja gipertenzija u detej s ozhireniem i metabolicheskim sindromom: sovremennye podhody k profilaktike i lecheniju // Lechashhij vrach. 2013. №6. S.30–32 (in Russian)].
35. Леммер В. Хронофармакология – влияние циркадных ритмов на лекарственную терапию сердечно-сосудистых заболеваний. Хронобиология и хрономедицина: Руководство / под ред. С.И. Рапопорта, В.А. Фролова, Л.Г. Хетагуровой. М.: Медицинское информ. агентство. 2012. С.462–480 [Lemmer V. Hronofarmakologija – vlijanie cirkadnyh ritmov na lekarstvennuju terapiju serdechno-sosudistykh zabolevanij. Hronobiologija i hronomedicina: Rukovodstvo / pod red. S.I.Rapoporta, V.A.Frolova, L.G.Hetagurovoj. M.: Medicinskoe inform. agentstvo. 2012. S.462–480 (in Russian)].
36. Шипицина Н.В. Хронотипы суточных ритмов артериального давления и методы хронотерапии артериальной гипертензии ингибитором АПФ в условиях заполярной вахты: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тюмень, 2013. 24 с. [Shipicina N.V. Hronotipy sutochnykh ritmov arterial'nogo davlenija i metody hronoterapii arterial'noj gipertenzii in-gibitorom APF v uslovijah zapoljarnoj vahty: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Tjumen', 2013. 24 s. (in Russian)].

Антибиотик-ассоциированная диарея: патогенетические аспекты терапии и профилактики

К.м.н. А.А. Плоскирева¹, профессор А.В. Горелов¹, Л.Б. Голден²

¹ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

²ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 2» ДЗ г. Москвы

РЕЗЮМЕ

В статье представлен обзор литературы по современным воззрениям на патогенез, клиническую картину и патогенетическую терапию антибиотик-ассоциированной диареи (ААД). Показана патогенетическая роль дестабилизации системы микробиоценоза в развитии диарейного синдрома. Приведены результаты исследований риска развития ААД. Подробно изложены аспекты патогенетической терапии, направленные на оптимизацию параметров микробиоценоза. Перспективным направлением в терапевтической коррекции нарушений микробиоценоза являются метабитики – препараты, представляющие собой структурные компоненты пробиотических микроорганизмов, и/или их метаболитов, и/или сигнализирующих молекул с известной химической структурой, которая может оптимизировать главные специфические физиологические функции, связанные с деятельностью макроорганизма и его микрофлоры. Эффективность и профиль безопасности терапии метабитиками были изучены в экспериментальных исследованиях и клинической практике. Лекарственным средством, относящимся к метабитикам, является Хилак форте. Комплексный состав препарата обеспечивает широкое терапевтическое воздействие на микробиоценоз желудочно-кишечного тракта. Хилак форте рекомендован пациентам с установленными нарушениями микробиоценоза тонкого и толстого кишечника при ААД или на фоне антибиотикотерапии.

Ключевые слова: антибиотик-ассоциированная диарея, антибактериальные лекарственные средства, пробиотики, метабитики, Хилак форте.
Для цитирования: Плоскирева А.А., Горелов А.В., Голден Л.Б. Антибиотик-ассоциированная диарея: патогенетические аспекты терапии и профилактики // РМЖ. 2017. № 19. С. 1381–1384.

ABSTRACT

Antibiotic-associated diarrhea: pathogenetic aspects of therapy and prevention

Ploskireva A.A.¹, Gorelov A.V.¹, Golden L.B.²

¹Central Research Institute of Epidemiology, Moscow

²Infectious Clinical Hospital No. 2, Moscow

The article reviews the literature on modern views on the pathogenesis, clinical picture and pathogenetic therapy of antibiotic-associated diarrhea (AAD). The pathogenetic role of the destabilization of the microbiocenosis system in the development of diarrheal syndrome is shown. The results of the studies of risk of AAD development are presented. The aspects of pathogenetic therapy aimed at optimizing the parameters of the microbiocenosis are described in detail. A promising area in the therapeutic correction of microbiocenosis disorders is the metabiotic drugs (Hylak forte) that are structural components of probiotic microorganisms and / or their metabolites and / or signaling molecules with a known chemical structure that can optimize the main specific physiological functions, associated with the activity of the macroorganism and its microflora. The effectiveness and safety profile of metabiotic therapy has been examined in experimental studies and clinical practice. A metabiotic drug is Hylak forte. The complex composition of this drug provides a wide therapeutic effect on the gastrointestinal microbiocenosis. Hylak forte is recommended for patients with established disorders of microbiocenosis of the small and large intestine with AAD or during antibiotic treatment.

Key words: antibiotic-associated diarrhea, antibacterial drugs, probiotics, metabiotics, Hylak forte.

For citation: Ploskireva A.A., Gorelov A.V., Golden L.B. Antibiotic-associated diarrhea: pathogenetic aspects of therapy and prevention // RMJ. 2017. № 19. P. 1381–1384.

Структура заболеваемости населения, включающая большую долю инфекционной патологии, и современные стандарты лечения подразумевают широкое использование врачами различных специальностей антибактериальных лекарственных средств (АБТ). История использования АБТ насчитывает не одно столетие. Так, в Древнем Египте заплесневелый хлеб использовался в терапии инфицированных ран. Научно доказаны антимикробные свойства красных почв в Иордании, которые в древности применялись для лечения кожных инфекций и антибактериальный эффект которых обусловлен актиномицетными бактериями, продуцирующими актино-

мицин С₂ и актиномицин С₃ – полипептидные антибиотики. Подтвердилось, в т. ч. гистологически, использование тетрациклинов в древней популяции Х-группы (350–550 г. н. э.) в Суданской Нубии [1–3].

Одно из нежелательных явлений, связанное с АБТ, – антибиотик-ассоциированная диарея (ААД), которая определяется как минимум тремя и более эпизодами неоформленного стула, развившимися на фоне применения АБТ и в течение 4–8 нед. после их отмены, если не выявлена другая причина диареи [4]. В определении ААД значимой является необходимость двухмесячного катамнеза пациентов, применявших АБТ-терапию. В реальной клинической

практике это не регламентируется нормативными документами, что затрудняет активное выявление данной категории больных.

Частота выявления ААД колеблется, по данным разных авторов, в достаточно широких пределах – от 5 до 39% у взрослых [5, 6] и от 11 до 40% у детей [7–9]. Классификация ААД включает два основных вида:

1) ААД, обусловленная *Clostridium difficile* инфекцией (псевдо-мембранозный колит, А04.7 энтероколит, вызванный *C. difficile*);

2) идиопатическая ААД (K52.9 неинфекционный гастроэнтерит и колит неуточненный) [10].

Патогенез ААД, обусловленной *C. difficile* инфекцией, представляет развивается под действием двух основных факторов: АБТ и инфицирование *C. difficile*. Данный вид ААД может протекать в тяжелой форме псевдомембранозного колита и привести к летальному исходу [11]. Идиопатическая ААД развивается на фоне приема АБТ без *C. difficile* инфекции.

Этиология и патогенез

Среди патогенетических механизмов развития как идиопатической, так инфекционной ААД наиболее значимым фактором является дестабилизация системы микробиоценоза ЖКТ. АБТ изменяет состав и метаболическую функцию кишечной микробиоты. При этом, как показали недавние исследования, отдельные группы микробов и продукты их метаболизма могут вносить разный вклад в механизм развития ААД [12].

Дестабилизация в системе микробиоценоза ЖКТ характеризуется изменением иерархической структуры доминирования видов нормальной микрофлоры [13]. Снижение значимости в экосистеме одних видов неизбежно приводит к доминированию других – компонентов условно-патогенной флоры, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella oxytoca*, *C. difficile* и др. [14–17]. В свою очередь, данный процесс приводит к нарушению важных функций микробиоты, таких как обеспечение короткоцепочечными жирными кислотами колоноцитов и участие в метаболизме короткоцепочечных желчных кислот (КЖК), что является ведущим в механизме развития диарейного синдрома при ААД [18, 19]. КЖК являются субстратом в дыхательной цепи колоноцитов, обеспечивая около 60–70% потребностей в энергии для данных клеток. Бутират, один из трех основных КЖК, используется в качестве источника энергии, даже в присутствии конкурирующих субстратов, таких как глюкоза и глютамин, что делает его незаменимым в данной экосистеме. Помимо нарушения трофической функции энтероцитов, снижение уровня КЖК из-за дестабилизации

системы микробиоценоза приводит к нарушению водно-электролитного транспорта в кишечнике, что также служит одним из звеньев патогенеза развития диарейного синдрома при ААД [15].

Риск развития ААД определяется несколькими факторами. Ведущими факторами являются возраст пациента, отягощенный преморбидный фон, наличие коморбидных заболеваний и др. В исследовании, проведенном в Швеции и включавшем 2462 пациента, находящихся на лечении в отделениях различного профиля (инфекционного, ортопедии, хирургии, гериатрии, нефрологии и внутренней медицины), показано, что самая высокая частота ААД зарегистрирована в отделениях нефрологии и гериатрии (6,7 и 7,1% соответственно), а также у коморбидных пациентов. При этом наибольший риск отмечен у пациентов с такими заболеваниями, как сахарный диабет, злокачественные опухоли, хроническая почечная недостаточность и воспалительные заболевания кишечника. Длительность АБТ также является значимым фактором риска развития ААД. В данном исследовании показано, что среди больных, получавших антибиотики в течение 3-х дней, ААД регистрировалась значительно реже, чем среди получавших АБТ более длительно [6]. Наибольший риск характерен также для больных старше 70 лет и младше 5 лет. Повышают вероятность развития ААД пролонгированная госпитализация, инвазивные вмешательства (в частности, эндоскопические исследования, зондовое кормление), применение антацидов [5]. Существенно повышают риск ААД повторные курсы АБТ, комбинации нескольких препаратов, а также использование АБТ, выводящихся с желчью [20].

Риск развития ААД показан для большинства АБТ [5, 21, 22]. Например, цефалоспорины, клиндамицин, пенициллины широкого спектра действия обуславливают повышенный риск [5], ампициллин приводит к развитию ААД у 10% пациентов, а использование других антибиотиков, таких как тетрациклин, макролиды (эритромицин), нитрофурантоин, ко-тримоксазол, фторхинолоны, аминогликозиды (канамицин, гентамицин), – у 2–5% [23].

Важным практическим аспектом является то, что развитие ААД не зависит от способа введения АБТ. При пероральном приеме, помимо влияния АБТ на кишечную микрофлору, происходит местное воздействие непосредственно на слизистую оболочку тонкой кишки; при парентеральном введении АБТ воздействуют на микробиоценоз кишечника, выделяясь со слюной, желчью, секретом тонкой и толстой кишки [20].

Клиническая картина ААД может быть представлена незначительными симптомами дискомфорта со стороны

Таблица 1. Клинические формы ААД

Характеристика ААД	Легкая форма ААД	Среднетяжелая форма ААД	Тяжелая форма ААД
Клинические проявления	Незначительные боли и дискомфорт в животе, частота стула не превышает 3–5 р./сут	Стул частый, до 10–15 р./сут, с примесью слизи и крови, наблюдается повышение температуры тела до фебрильных значений, боли в животе умеренные, усиливающиеся при пальпации	Состояние больных очень тяжелое, температура тела повышается до 39° С и более, выраженные симптомы интоксикации, частота стула достигает 20–30 р./сут. Высок риск осложнений (перфорация кишечника, дегидратация и др.)
Связь с АБТ	Отмена АБТ, как правило, приводит к исчезновению симптомов	Отмена АБТ не приводит к полному исчезновению симптомов	Отмена АБТ не приводит к полному исчезновению симптомов
Морфологические изменения	Не характерны	Сегментарный геморрагический колит	Псевдомембранозный колит



Пробиотики в капсулах: зачем ждать 8–10 часов для активации?¹



сразу* готов действовать

1. Аджигайтканова С.К. РМЖ. Болезни органов пищеварения. 2007(2):73. *«Сразу» относится к «готов». Подразумевается, что при приеме Хилак форте не происходит растворение капсулы, так как препарат выпускается в жидкой форме и уже содержит готовые метаболиты, которые активны сразу после приема, в отличие от сухих бактерий в капсулах, которым требуется время на активацию. Инструкция по медицинскому применению препарата Хилак Форте. Регулятор равновесия кишечной микрофлоры. За дополнительной информацией обращаться: ООО «Тева», Россия, 115054, Москва, ул. Валовая, 35, БЦ «WallStreet». Тел. + 7 (495) 644-22-35, факс + 7 (495) 644-22-35, E-mail: info@teva.ru, www.teva.ru.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Хилак форте

Регистрационный номер: П N014917/01. **Торговое название:** Хилак форте. **МНН:** нет. **Лекарственная форма:** капли для приема внутрь. **Фармакотерапевтическая группа:** противодиарейное средство. **Показания к применению:** нарушение физиологической флоры тонкого и толстого кишечника (во время и после лечения антибиотиками или сульфаниламидами, лучевой терапии); синдром недостаточности пищеварения, диспепсии; диарея, метеоризм, запоры; гастроэнтерит, колит; синдром старческого кишечника (хронические, атрофические гастроэнтериты); расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта, вызванные сменой климата; гипо- и анацидные состояния; энтерогенные заболевания желчного пузыря и печени; аллергические кожные заболевания (крапивница, эндогенно обусловленная хроническая экзема); сальмонеллез в стадии реконвалесценции. **Противопоказания:** гиперчувствительность к компонентам препарата. **Способ применения и дозы:** Хилак форте принимают внутрь до или во время приема пищи, разбавляя небольшим количеством жидкости (исключая молоко). **Препарат назначают 3 раза в сутки:** взрослым по 40–60 капель или 2,2–3,3 мл на прием, детям по 20–40 капель или 1,1–2,2 мл на прием, младенцам по 15–30 капель на прием. **Младенцам рекомендуется использовать препарат во флаконах.** После улучшения состояния суточная доза может быть уменьшена наполовину. **Побочные эффекты:** Хилак форте хорошо переносится больными любого возраста. Побочные действия до настоящего времени не наблюдались. Возможны аллергические реакции (кожная сыпь, зуд, крапивница); запор, диарея. **Срок годности:** флаконы — 4 года. После вскрытия флакона — 6 недель. Саше — 2 года. Не применять после истечения срока годности! **Условия отпуска из аптек:** без рецепта. **С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.** Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО
ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

органов пищеварения, развитием диареи и колита различной тяжести, повышением температуры тела, наличием симптомов интоксикации. Для диарейного синдрома характерен часто водянистый характер кала, схваткообразные боли в животе, уменьшающиеся после дефекации. При лабораторном обследовании отмечается лейкоцитоз, лейкоциты, слизь, эритроциты в копрограмме. Развитие эксикоза сопровождается гипопротемией и вторичной эксудативной энтеропатией. Клинические формы ААД представлены в таблице 1 [24].

Профилактика и лечение ААД

По данным большинства специалистов, ведущая роль в профилактике и терапии ААД принадлежит пробиотикам, уровень рекомендаций которых с позиций доказательной медицины самый высокий – А [25]. Опубликованный метаанализ 25 рандомизированных контролируемых исследований с участием 2810 пациентов наглядно показал, что пробиотики более чем наполовину – на 57% – снижают относительный риск ААД [17]. Эти данные подтверждены и в других работах [25–30].

Помимо пробиотиков в настоящее время для профилактики и лечения ААД рассматриваются и другие микробиотаргетные препараты, которые оказывают влияние на метаболическую функцию кишечной микробиоты [12]. В этой связи одним из перспективных направлений в терапевтической коррекции нарушений микробиоценоза являются метабитики – препараты, представляющие собой структурные компоненты пробиотических микроорганизмов, и/или их метаболитов, и/или сигнализирующих молекул с известной химической структурой, которая может оптимизировать главные специфические физиологические функции, метаболические реакции, связанные с деятельностью макроорганизма и его микрофлоры [31]. К ним относят продуцируемые штаммами нормальной микрофлоры бактериоцины и другие антимикробные молекулы, короткоцепочечные жирные кислоты, другие органические кислоты, биогенные поверхностно-активные вещества, полисахариды, пептидогликаны, тейхоевые кислоты, липо- и гликопротеины, витамины, антиоксиданты, нуклеиновые кислоты, различные белки, включая ферменты, и др. [32]. Патогенетическим аспектом фармакологических эффектов метабитиков является действие КЖК – уксусной, пропионовой, масляной. Об их значении для системы микробиоценоза неоднократно говорилось в литературе [33]. Метабитики реализуют свое действие в организме как сигнальные молекулы в системе «микробиоценоз – энтероциты», обеспечивая взаимодействие между микробиомом и клетками человека, метаболические, иммунные и нервно-рефлекторные реакции.

Эффективность и профиль безопасности терапии метабитиками была изучена в экспериментальных исследованиях и клинической практике [34–37].

Лекарственным средством, относящимся к метабитикам, является Хилак форте. В его состав входит пастеризованный раствор метаболитов *Lactobacillus acidophilus* и *helveticus*, *Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis* [38]. В состав препарата входит комплекс метаболитов – продуктов жизнедеятельности микроорганизмов с различным типом метаболизма. Например, *L. acidophilus*, *L. helveticus* и *S. faecalis* характеризуются сахаролитическим типом обмена веществ, а *E. coli* – протеолитическим. Комплексный

состав препарата обеспечивает широкое терапевтическое воздействие на микробиоценоз ЖКТ.

Хилак форте рекомендован пациентам с установленными нарушениями микробиоценоза тонкого и толстого кишечника при ААД или для их профилактики на фоне АБТ. Схема терапии включает прием препарата внутрь до или во время еды, с разбавлением небольшим количеством жидкости (исключая молоко) 3 р./сут взрослым по 40–60 капель, детям по 20–40 капель, младенцам по 15–30 капель на прием [38].

В заключение хотелось бы сказать, что даже рациональная антибактериальная терапия не исключает риска развития антибиотик-ассоциированной диареи, поэтому при назначении антибиотиков необходимо использовать лекарственные средства, снижающие риск усугубления дестабилизационных процессов в микробиоценозе ЖКТ.

Статья подготовлена при поддержке ООО «Тева»,
115054, Россия, Москва, ул. Валовая, 35,
тел. +74956442234, факс +74956442235,
www.teva.ru

На правах рекламы

HLKF-RU-00268-Doc

Литература

- Aminov R.I. A Brief History of the Antibiotic Era: Lessons Learned and Challenges for the Future // Front Microbiol. 2010. Vol. 1. P.134. doi: 10.3389/fmicb.2010.00134. PMID: PMC3109405.
- Falkinham J.O., Wall T.E., Tanner J.R. et al. Proliferation of antibiotic-producing bacteria and concomitant antibiotic production as the basis for the antibiotic activity of Jordan's red // Appl. Environ. Microbiol. Vol. 75. P.2735–2741. 10.1128/AEM.00104-09.
- Nelson M.L., Dinardo A., Hochberg J., Armelagos G.J. Brief communication: mass spectroscopic characterization of tetracycline in the skeletal remains of an ancient population from Sudanese Nubia 350–550 CE // Am. J. Phys. Anthropol.
- Горелов А.В., Усенко Д.В. Современные подходы к профилактике антибиотико-ассоциированной диареи у детей // Cons. Med. Прил. по педиатрии. 2005. 2. С.20–25 [Gorelov A.V., Usenko D.V. Sovremennye podhody k profilaktike antibiotiko-associirovannoj diarei u detej // Cons. Med. Pril. po pediatrii. 2005. №2. С.20–25 (in Russian)].
- McFarland L.V. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea // Dig Dis. 1998. Vol. 16. P.292–307.
- Wiström J., Norrby S.R., Myhre E.B. et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study // J Antimicrob Chemother. 2001. Vol. 47. P.43–50.
- Elstner C.L., Lindsay A.N., Book L.S., Matsen J.M. Lack of relationship of Clostridium difficile to antibiotic-associated diarrhoea in children // Pediatr Inf Dis. 1983. Vol. 2. P.364–366.
- Turck D., Bernet J.P., Marx J. et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2003. Vol. 37. P.22–26.
- Kotowska M., Albrecht P., Szajewska H. Saccharomyces boulardii in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial // Aliment Pharmacol Ther. 2005. Vol. 21. P.583–590.
- Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. Антибиотикоассоциированный колит: патоморфология, клиника, течение // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2007. №3. С.65–70 [Korneeva O.N., Ivashkin V.T. Antibiotikoassociirovannyj kolit: patomorfologija, klinika, techenie // Ros. zhurn. gastrojenterol., gepatol., koloproktol. 2007. №3. С.65–70 (in Russian)].
- Лобзин Ю.В., Захаренко С.М., Иванов Г.А. Современные представления об инфекции Clostridium difficile // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2002. №3. Т.4. С.200–232 [Lobzin Ju.V., Zaharenko S.M., Ivanov G.A. Sovremennye predstavlenija ob infekcii Clostridium difficile // Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2002. №3. Т.4. С.200–232 (in Russian)].
- Silverman M.A., Konnikova L., Gerber J.S. Impact of Antibiotics on Necrotizing Enterocolitis and Antibiotic-Associated Diarrhea // Gastroenterol Clin North Am. 2017. Vol. 46(1). P.61–76. doi: 10.1016/j.gtc.2016.09.010
- Плоскирева А.А., Горелов А.В. Системный подход к оценке микробиоценоза желудочно-кишечного тракта при острых кишечных инфекциях у детей // Современные проблемы науки и образования. 2015. №5. URL: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22040 (дата обращения: 17.04.2016) [Ploskireva A.A., Gorelov A.V. Sistemyj podhod k ocenke mikrobiocenoza zheludочно-kishechnogo trakta pri ostryh kishechnyh infekcijah u detej // Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. 2015. №5. URL: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22040 (data obrashhenija: 17.04.2016) (in Russian)].
- Asha N.J., Tompkins D., Wilcox M.H. Comparative analysis of prevalence, risk factors, and molecular epidemiology of antibiotic-associated diarrhea due to Clostridium difficile, Clostridium perfringens, and Staphylococcus aureus // J Clin Microbiol. 2006. Vol. 44. P.2785–2791.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Клинико-экономический анализ применения генно-инженерных биологических препаратов в лечении полиартикулярного варианта ювенильного идиопатического артрита

В.К. Севостьянов^{1,2}, Е.С. Жолобова^{3,4}

¹ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 122» ДЗ г. Москвы

²ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» ДЗ г. Москвы

³Московский городской центр детской ревматологии ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» ДЗ г. Москвы

⁴ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Проведен сравнительный клинико-экономический анализ генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), применяемых в лечении полиартикулярного варианта ювенильного идиопатического артрита (ЮИА), с целью выбора наиболее предпочтительной альтернативы с экономической точки зрения. В сравнительном исследовании эффективности ГИБП все препараты, показанные к применению у больных полиартикулярным ЮИА, доказали высокую клиническую эффективность в ходе клинических исследований и в реальной клинической практике. На этапе фармакоэкономического исследования проведен анализ прямых затрат на терапию полиартикулярного варианта ЮИА с применением ГИБП, включающий оценку стоимости годового курса фармакотерапии (52 нед.), а также дополнительных затрат, связанных с введением лекарственных средств; прочие виды затрат не различались и были приняты равными. В результате анализа эффективности ГИБП при полиартикулярном варианте ЮИА наиболее предпочтительными с точки зрения минимизации затрат оказались этанерцепт и абатацепт, поскольку требуют наименьших издержек за годовой курс лечения пациента. В реальной клинической практике выбор препарата также должен соответствовать «портрету пациента».

Ключевые слова: генно-инженерная биологическая терапия, клинико-экономический анализ, ювенильный идиопатический артрит.

Для цитирования: Севостьянов В.К., Жолобова Е.С. Клинико-экономический анализ применения генно-инженерных биологических препаратов в лечении полиартикулярного варианта ювенильного идиопатического артрита // РМЖ. 2017. № 19. С. 1385–1390.

ABSTRACT

Clinical and economic analysis of the use of gene-engineering biological preparations in the treatment of polyarticular juvenile idiopathic arthritis

Sevostyanov V.K.^{1,2}, Zholobova E.S.^{3,4}

¹Children's city clinic No.122, Moscow

²Research Institute of Health Organization and Medical Management, Moscow

³Moscow City Center for Children's Rheumatology «Morozovskaya Children's City Clinical Hospital»

⁴First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow

A comparative clinical and economic analysis of genetically engineered biological preparations (GEBP) used in the treatment of polyarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA) was conducted with the aim of selecting the most economically preferable alternative. In searching for data on the comparative efficacy of GEBP, all the drugs used in patients with polyarticular JIA have shown high clinical efficacy in clinical trials and in real clinical practice. At the stage of the pharmacoeconomic study, the direct costs of GEBP therapy for the polyarticular JIA were analysed, including the cost of the annual pharmacotherapy course (52 weeks), as well as additional costs associated with the drugs administration, the other costs were assumed equal. As a result of the analysis of the effectiveness of GEBP used for the treatment of the polyarticular JIA, the most preferred alternative from the point of view of the "cost minimization" analysis are the etanercept and abatacept drugs, since these treatment schemes require the least costs for the annual course of the patient's treatment. In real clinical practice, the choice of the drug should also be carried out in accordance with the «portrait of the patient».

Key words: genetically engineered biological therapy, clinical and economic analysis, juvenile idiopathic arthritis.

For citation: Sevostyanov V.K., Zholobova E.S. Clinical and economic analysis of the use of gene-engineering biological preparations in the treatment of polyarticular juvenile idiopathic arthritis // RMJ. 2017. № 19. P. 1385–1390.

Введение

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – хроническое воспалительное заболевание суставов неизвестной этиологии, характеризующееся сложным аутоиммунным патогенезом, неуклонно прогрессирующим течением, возможным вовлечением в процесс внутренних органов и ча-

стым развитием инвалидности у детей. Заболеваемость ЮИА составляет от 2 до 16 человек на 100 000 детского населения в возрасте до 16 лет. Распространенность ЮИА в мире колеблется от 0,05 до 0,6%. В России распространенность ЮИА у детей и подростков до 18 лет составляет 62,3 человека на 100 000 детского населения, чаще болеют

девочки. Смертность от данной нозологии составляет около 0,5 – 1% [1]. В структуре ЮИА удельный вес полиартикулярного варианта составляет более 30,9% [2].

Для борьбы с данным заболеванием необходимо долгосрочное и дорогостоящее лечение. Ограниченная эффективность традиционных схем лечения показывает острую необходимость в эффективном, безопасном и доступном лечении пациентов на ранних стадиях заболевания. Наиболее значимые достижения в фармакотерапии ревматических заболеваний связаны с внедрением в схемы лечения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). В соответствии с клиническими рекомендациями и стандартами медицинской помощи при ювенильных артритах основным показанием для назначения ГИБП являются недостаточная эффективность или непереносимость базисных противовоспалительных препаратов, в частности метотрексата [3, 4].

Согласно инструкциям по медицинскому применению, среди ГИБП, зарегистрированных на территории Российской Федерации, при полиартикулярном ЮИА применяются:

- ингибиторы фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) (адалimumаб и этанерцепт);
- блокатор костимуляции Т-лимфоцитов (абатацепт);
- блокатор рецепторов интерлейкина-6 (тоцилизумаб).

Однако высокая стоимость данного вида терапии ограничивает его доступность для широкого круга больных. Данный факт обуславливает высокую важность правильного выбора оптимальной схемы биологической терапии с учетом не только клинической эффективности и безопасности применяемых схем лечения, но и с учетом экономических показателей. Так, в современной системе здравоохранения оценка экономической целесообразности применяемых методов лечения проводится на основании результатов клинико-экономического анализа, подразумевающего сравнительную оценку двух и более методов профилактики, диагностики, медикаментозного или немедикаментозного лечения, на основе комплексного учета результатов медицинского вмешательства и экономических затрат на него.

Лабораторией фармакоэкономических исследований Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в 2011 г. проведено сравнительное фармакоэкономическое исследование двух ГИБП, применяемых при активном ювенильном ревматоидном полиартрите – этанерцепта и абатацепта. В ходе данного фармакоэкономического исследования был проведен анализ накопленных Голландским национальным регистром данных по применению препарата этанерцепт у больных ЮИА [5] и двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого клинического исследования эффективности и безопасности препарата абатацепт [6]. Выявлены ответы по критериям ACR 30, 50, 70, после года терапии, которые составили 0,90, 0,75, 0,71 и 0,77, 0,68, 0,50 для препаратов этанерцепт и абатацепт соответственно, и число пациентов, продолжающих лечение данными препаратами – 108 из 146 и 162 из 190 начавших лечение соответственно. Необходимо заметить, что данные, содержащиеся в национальном регистре, являются более ценными, т. к. включают сведения обо всех пациентах, у которых применялась терапия этанерцептом, в то время как в клиническом исследовании участвовали только те пациенты, которые отвечали определенным критериям включения [6].

Согласно данным Голландского регистра детей с ювенильными артритами, внедрение ГИБП в схемы лечения данного заболевания сопряжено со значительным увеличением стоимости проводимого лечения, средняя стоимость увеличилась с 3720 до 12 187 евро. В то же время в долгосрочной перспективе данные издержки в значительной степени компенсировались за счет сокращения частоты использования ресурсов системы здравоохранения. Так, число и длительность госпитализаций сократились в 9,6 раза, число обращений к врачу – в 2,2 раза, использование лабораторно-инструментальных исследований – в 1,9 раза, потребность в реабилитационных мероприятиях – в 2,2 раза. Кроме того, данная терапия показала значительное преимущество с точки зрения эффективности [5].

Учитывая вышеизложенное, *целью исследования* стало проведение сравнительного клинико-экономического анализа ГИБП, применяемых в лечении полиартикулярного ЮИА в условиях системы здравоохранения Российской Федерации, и выбора наиболее предпочтительной альтернативы с экономической точки зрения.

Результаты анализа эффективности ГИБП, используемых в терапии полиартикулярного ЮИА

В задачи лечения больных ЮИА входит купирование активности суставного синдрома, системных проявлений, предотвращение прогрессирования структурных изменений в суставах и развития инвалидности. Одна из ключевых задач – улучшение качества жизни больных с возможностью получения полноценного образования и желаемой профессии [7]. Основной же целью терапии является достижение ремиссии или неактивной стадии заболевания.

В ходе поиска информации о систематических обзорах рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) были обнаружены данные метаанализа, включающего 3 РКИ по применению ГИБП Абатацепт, Адалimumаб и Этанерцепт в лечении ЮИА [8]. На основании базы данных Medline C.B. Горяиновым и соавт. были отобраны РКИ (D.J. Lovell (2000 [9], 2008[10]) и N. Ruperto (2008[11])), посвященные оценке эффективности и безопасности монотерапии ГИБП – этанерцептом и адалimumабом, а также терапии комбинацией абатацепт/метотрексат в сравнении с плацебо. По результатам анализа публикаций сделано заключение, что применение всех трех ГИБП по сравнению с плацебо вело к уменьшению частоты обострений ЮИА у пациентов, резистентных к предшествующей терапии, а по результатам непрямого сравнения доказательств очевидно, что в настоящее время нет оснований предполагать различия в эффективности данных схем лечения.

Другим обнаруженным нами метаанализом клинических исследований применения ГИБП в лечении ЮИА была работа Marike H. Otten et al. [12], включающая 11 РКИ применения ГИБП в лечении полиартикулярного (адалimumаб, абатацепт и этанерцепт) и системного (тоцилизумаб, анакинра и канакинумаб) ЮИА. По результатам непрямого сравнения авторами сделано предположение, что среди препаратов, применяемых в лечении полиартикулярного ЮИА, этанерцепт может считаться наиболее эффективным ингибитором ФНО- α . Однако при отсутствии перекрестных исследований авторы делают вывод, что на основании имеющихся РКИ, значимо различающихся между собой, в данный момент нет достоверных сведений, позволяющих сделать заключение о преимуществе одного из ГИБП в лечении полиартикулярного ЮИА.

В работе S. Verazza (2013), посвященной изучению возможности прекращения биологической терапии после достижения ремиссии ЮИА, в анализ эффективности ГИБП, помимо данных клинических исследований, были включены данные реальной клинической практики, полученные в т. ч. на основании регистров пациентов, страдающих ЮИА (табл. 1).

Авторами оценена возможность прерывания терапии ГИБП с учетом риска обострения заболевания на фоне постепенного снижения дозы ГИБП или увеличения интервала между приемами, нацеленных на избежание чрезмерных затрат системы здравоохранения, связанных, в т. ч. с развитием нежелательных явлений. Необходимо отметить, что на данный момент наиболее изученной является возможность прерывания и последующего возобновления лечения на фоне терапии этанерцептом, позволяющим возобновить лечение ревматических заболеваний без потери его эффективности. В то же время прерывание лечения другими ГИБП связано с высоким риском выработки нейтрализующих антител, снижающих эффективность проводимого лечения и требующих замены препарата [13, 14].

В ходе информационного поиска были обнаружены также данные реальной клинической практики применения ГИБП в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН, где в период с ноября 2002 г. по сентябрь 2010 г. проводилась терапия биологическими препаратами более чем у 450 детей. Основным критерием эффективности лечения считалось достижение как минимум 50% улучшения по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR pedi), а также оценивалась частота достижения критериев ACR70 и ACR90. Клиническая ремиссия заболевания отмечалась в том случае, если болезнь находилась в неактивном состоянии в течение 6 мес. и более. Так, ГИБП адалимумаб применялся в ревматологическом отделении НЦЗД РАМН в течение более 2-х лет. Были пролечены 55 детей с ювенильным артритом и 1 пациентка с болезнью Бехчета. Средний воз-

раст детей составил $9,4 \pm 2,3$ года, средняя длительность болезни – $4,2 \pm 2,8$ года. В течение года терапию адалимумабом получили 49 детей. До назначения препарата 20 больных лечились инфликсимабом, у 6 из них было отмечено обострение заболевания после его отмены, у 3-х отмечалось развитие тяжелых трансфузионных реакций на инфликсимаб, у 10 – развитие вторичной неэффективности препарата. Анализ эффективности адалимумаба у больных ЮИА показал, что уже через 4 нед. от начала лечения у всех пациентов было зарегистрировано улучшение, соответствующее ACR30, у 38 (70%) – ACR50, а у 30 (55%) больных – ACR70. К 24-й неделе лечения у 27 больных (50%) была зарегистрирована стадия неактивной болезни, а через год у 38 детей (70%) констатирована клинико-лабораторная ремиссия заболевания, которая сохранялась на втором году лечения. Также в ревматологическом отделении НЦЗД РАМН впервые в стране проводилось «открытое нерандомизированное наблюдательное исследование по оценке качества жизни у пациентов с ЮИА, получавших лечение этанерцептом в комбинации с метотрексатом». В исследовании было включено 25 больных с суставной формой ЮИА в возрасте от 4-х лет до 17,5 года (средний возраст – $8,2 \pm 2,38$). Результаты исследования показали, что высокая терапевтическая эффективность этанерцепта быстро обеспечивала снижение активности заболевания. Через 4 нед. от начала лечения улучшение ACR30 наблюдалось у 17 (70%) пациентов, ACR50 – у 10 (40%). К 12-й неделе терапии улучшение ACR30 и ACR50 было зарегистрировано у 25 (100%) и 23 (90%) больных соответственно, а у 8 (30%) отмечалось улучшение ACR70. На 24-й неделе лечения 30% и 50% улучшение сохранялось у всех пациентов, а 70% было достигнуто уже у 13 (52%) больных. ГИБП тоцилизумаб применялся в ревматологическом отделении НЦЗД РАМН для лечения тяжелых форм ЮИА с июля 2009 г., представлены результаты лечения 33 больных, из них 32 – с системным ЮИА, 1 – с суставной формой заболевания. Средняя длительность болезни составила $5,1 \pm 1,2$ года, средний возраст дебюта – $2,4 \pm 1,1$ года. При оценке эффективности тоцилизумаба по критериям ACR уже через один месяц от начала терапии 30% улучшение было достигнуто у 27 (82%) больных, 50% – у 12 (45%). Через 6 мес. от начала лечения 30% улучшение было зафиксировано у всех больных, а 16 (50%) пациентов по своему состоянию соответствовали критерию ACR90 [15].

Сравнительное исследование эффективности и безопасности инфликсимаба, этанерцепта и абатацепта, проведенное на базе Университетской детской клинической больницы Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, не выявило статистически достоверных различий в достижении ремиссии у пациентов с суставной формой ЮИА, получающих ГИБП [16, 17]. Наиболее быстрый эффект отмечен в группе инфликсимаба, когда уже к 6-му месяцу терапии у половины детей наступила стойкая ремиссия. Однако к 24-му месяцу отмечалось снижение эффективности препарата. Наиболее стойкий ответ, высокий коэффициент приверженности терапии и высокие показатели индекса LUNDEX были в группе этанерцепта. Этанерцепт и инфликсимаб также обладали более высоким профилем безопасности по сравнению с абатацептом.

Как видно из обнаруженных данных, все ГИБП, показанные к применению у больных полиартикулярным ЮИА, в ходе клинических исследований и в реальной клинической

Таблица 1. Частота достижения ремиссии ЮИА

Источник данных	ГИБП	Тип данных	Число пациентов	Частота достижения ремиссии
Ruperto, 2008	Абатацепт	Клиническое исследование	190	30%
De Benedetti, 2012	Тоцилизумаб	Клиническое исследование	112	28%*
Ruperto, 2012	Канакинумаб	Клиническое исследование	176	31%*
Otten, 2011	Этанерцепт	Национальный регистр пациентов	262	37–49%
Papsdorf, 2011	Этанерцепт	Национальный регистр пациентов	787	47,6%
Solari, 2013	Этанерцепт	Одноцентровое исследование	173	50,3%

* Данные, полученные у пациентов с системным артритом, по результатам открытой фазы клинического исследования

практике доказали высокую клиническую эффективность. Однако не обнаружено данных по сравнению всех ГИБП, применяемых в лечении полиартикулярного ЮИА, или данных, демонстрирующих какие-либо клинические преимущества одного из них у оцениваемой группы пациентов. Сравнительные данные об эффективности и безопасности ГИБП не были обнаружены в рамках национальных рекомендаций по лечению ревматоидного артрита [18]. Данные рекомендации поддерживают положения Европейской противоревматической лиги (EULAR) по применению ГИБП, рекомендации Национальной ассоциации ревматологов и Американского колледжа ревматологов, заключающих, что нет статистически значимых различий в эффективности и токсичности ГИБП, применяемых в лечении ревматических заболеваний [19, 20].

Результаты анализа затрат

На следующем этапе данного фармакоэкономического исследования был проведен анализ прямых затрат на проведение генно-инженерной биологической терапии полиартикулярного варианта ЮИА, включающий оценку стоимости годового курса фармакотерапии (52 нед.), а также оценку дополнительных затрат, связанных с введением ГИБП (изучаемые ГИБП различаются по частоте и способу введения), прочие виды затрат не различались и были приняты равными. Необходимо отметить, что все расчеты

проводились с учетом реальной клинической практики применения ГИБП, согласно реестру больных ЮИА на базе программы поддержки пациентов с ревматическими заболеваниями в г. Москве. Реестр формировался на основании данных окружных детских специалистов-ревматологов и городской комиссии по контролю над применением ГИБП, выписок из историй болезни. Начало ведению реестра положено в июне 2015 г. В настоящее время лечение ГИБП получают 309 пациентов, из них этанерцепт – 137 (44,3%), адалимумаб – 81 (26,2%), тоцилизумаб – 62 (20,1%) и абатацепт – 29 (9,4%) пациентов. Реестр содержит данные о возрасте и весе пациентов, применяемых схемах лечения, режимах дозирования используемых лекарственных препаратов (табл. 2). Пациенты с полиартикулярным вариантом ЮИА составляют 50,1% (157 человек). Увеит, ассоциированный с ЮИА, наблюдается у 68 пациентов.

Анализ стоимости терапии ГИБП проводился на основании средних оптовых цен, представленных в базе данных «Фарминдекс» от 23.01.2017. Анализ затрат проводился отдельно для 3-х возрастных групп пациентов: от 2 до 6 лет, от 6 до 12 лет и от 12 до 17 лет. Результаты анализа стоимости годового курса лечения представлены в таблице 3.

Как видно из представленных данных, наименьшей стоимостью годового курса лечения в группе пациентов в возрасте до 6 лет обладает этанерцепт – 298 894,7 руб. в год, что на 58,5% и 21,4% ниже аналогичных расходов на адалимумаб и тоцилизумаб соответственно. В то же время в группах от 6 до 12 и от 12 до 17 лет наименьшую стоимость годового курса демонстрирует абатацепт – на 9,5 – 60,0% меньше в сравнении с применяемыми аналогами. Однако необходимо отметить, что применение абатацепта и тоцилизумаба связано с дополнительными расходами на внутривенное введение препарата и пребывание в дневном стационаре лечебно-профилактического учреждения. На сегодняшний день экономически целесообразными являются стационарсберегающие технологии, когда инфузии ГИБП проводятся в условиях дневного стационара педиат-

Таблица 2. Данные пациентов с ЮИА

Применяемый ГИБП	Число пациентов (%)	Возраст			Пациентов с увеитом (%)
		Медиана	Min	Max	
Адалимумаб	81 (26,2%)	13	4	17	47 (69,1%)
Этанерцепт	137 (44,3%)	10	2	17	4 (5,9%)
Тоцилизумаб	62 (20,1%)	10	2	17	8 (11,8%)
Абатацепт	29 (9,4%)	15	7	17	9 (13,2%)
Всего	309 (100%)				68 (100%)

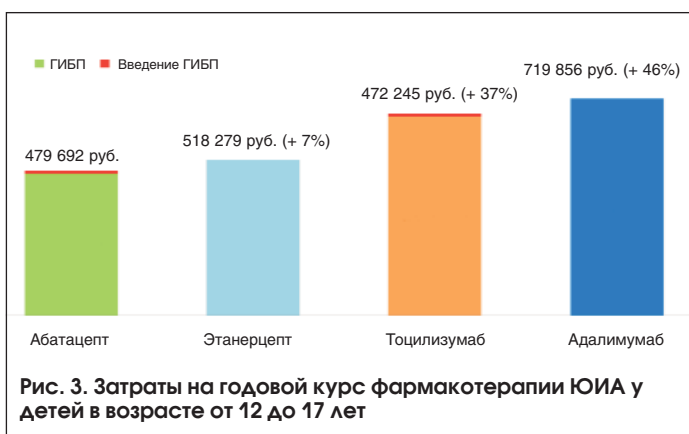
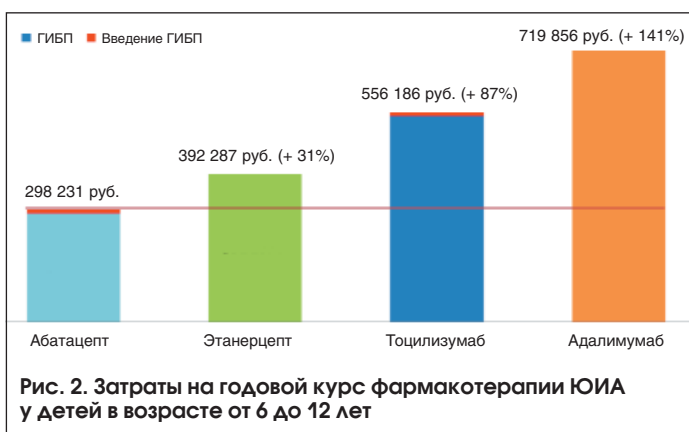
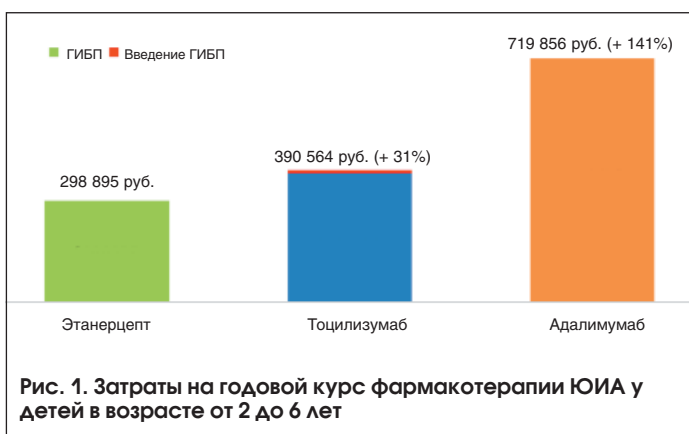
Таблица 3. Режимы дозирования и стоимость ГИБП для лечения полиартикулярного варианта ЮИА

МНН (ТН)	Форма выпуска	Режимы дозирования	Стоимость упаковки	Возрастная группа	Средний возраст	Средний вес	Средние расходы на ГИБП (в год)
Абатацепт	250 мг №1	10 мг/кг	15 643,2 руб.	до 6 лет	не применяется		
		0–2–4 нед., затем каждые 4 нед.		6–12 лет	10,2	31,7	287 834,9 руб.
				12–17 лет	15,2	50,1	469 296,0 руб.
Адалимумаб	40 мг №2	24 мг/м ²	55 373,5 руб.	2–6 лет	5,0	32,9	719 855,5 руб.
		1 раз в 2 нед.		6–12 лет	9,4	33,8	719 855,5 руб.
				12–17 лет	15,2	59,4	719 855,5 руб.
Тоцилизумаб	80 мг №1 200 мг №1	В/в 1 раз в 4 нед. в дозе: для пациентов с массой тела <30 кг – 10 мг/кг	8608,09 руб. 26 513,8 руб.	2–6 лет	4,5	17,3	380 168,2 руб.
		для пациентов с массой тела ≥30 кг – 8 мг/кг		6–12 лет	9,4	32,9	545 790,3 руб.
				12–17 лет	15,6	47,0	661 849,3 руб.
Этанерцепт (Энбрел)	10 мг №4 25 мг №4 50 мг №4	0,4 мг/кг 2 р./нед.	14 896,4 руб. 26 425,1 руб. 40 618,4 руб.	2–6 лет	4,5	16,6	298 894,7 руб.
		0,8 мг/кг 1 р./нед.		6–12 лет	9,5	34,0	392 286,8 руб.
				12–17 лет	15,2	53,7	518 279,1 руб.

МНН – международное непатентованное наименование, ТН – торговое наименование

рического профиля, в кабинете антицитокиновой терапии специально обученной медицинской сестрой. Тариф на оплату медицинской помощи, оказываемой в условиях дневного стационара педиатрического профиля, составляет 799,67 руб. (Приложение 10 к тарифному соглашению на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2017 год от 29.12.2016). В то же время адалимумаб и этанерцепт требуют подкожного введения и согласно инструкции по медицинскому применению могут применяться самостоятельно или при помощи близких больного. Результаты анализа суммарных затрат, включающих как стоимость ГИБП, так и дополнительные расходы на введение препаратов представлены на рисунках 1–3.

Как видно из данных, представленных на рисунке 1, наименьшей стоимостью годового курса лечения у пациентов в возрасте до 6 лет характеризуется этанер-



цепт – 298 895 руб. В данной группе пациентов, применение тоцилизумаба связано с необходимостью увеличения расходов более чем на 30%, а адалимумаба – более чем в 2 раза.

В группе пациентов в возрасте от 6 до 12 лет наименьшую стоимость годового курса лечения демонстрирует абатацепт (в среднем 298 231 руб. в год), в то же время лечение пациентов, страдающих полиартикулярным ЮИА, с применением этанерцепта обойдется на 31% дороже, а тоцилизумаба и адалимумаба – на 87 и 141% соответственно.

В группе пациентов в возрасте от 12 до 17 лет применение этанерцепта и абатацепта значительно не различалось с точки зрения расходов системы здравоохранения (518 279 и 479 692 руб. соответственно), в то время как адалимумаб и тоцилизумаб потребуют увеличения стоимости годового курса лечения на 46 и 37% соответственно.

В конечном итоге с учетом результатов анализа эффективности генно-инженерной биологической терапии полиартикулярного варианта ЮИА, демонстрирующих отсутствие значимых различий в эффективности и безопасности изучаемых ГИБП, наиболее предпочтительной альтернативой с точки зрения минимизации затрат являются этанерцепт и абатацепт, т. к. требуют наименьших издержек за годовой курс лечения.

В реальной клинической практике выбор препарата должен учитывать также «портрет пациента». Так, если у пациента выявлен активный увеит или высокий риск развития увеита, то предпочтение в выборе препарата будет отдаваться адалимумабу. По данным нашего реестра, 69,1% пациентов, страдающих ассоциированным с увеитом ЮИА, получают терапию адалимумабом (см. табл. 2). Это обусловлено высокой эффективностью терапии данным препаратом как в отношении активности суставного синдрома, так и в отношении активности увеита [21–24]. У пациентов с активным артритом и спондилоартритом, страдающих воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), предпочтение в выборе терапии также будет отдано адалимумабу, поскольку на сегодня получено большое количество данных об эффективности этого препарата в лечении как кишечных, так и внекишечных проявлений ВЗК, в то время как этанерцепт при данной патологии неэффективен [25].

Необходимо отметить, что, согласно современным российским и международным рекомендациям по лечению ювенильного артрита, препаратами первого ряда среди ГИБП являются ингибиторы ФНО- α , в то время как блокатор костимуляции абатацепт рекомендован к применению лишь при их неэффективности [19, 26]. Абатацепт также может быть препаратом первой линии в случаях прогрессирующего полиартрита с низкой лабораторной активностью, серопозитивного по ревматоидному фактору полиартрита, т. к. сопоставимая с ингибиторами ФНО- α эффективность достигается только через год от начала терапии [17]. Абатацепт также предпочтительно использовать при необходимости контролировать приверженность пациента терапии.

Таким образом, учитывая полученные результаты, необходимо признать наиболее предпочтительными препаратами с точки зрения фармакоэкономики этанерцепт – в качестве препарата первой линии и абатацепт – в качестве второй линии биологической терапии полиартикулярного варианта ЮИА.

Заключение

Внедрение современных ГИБП в схемы лечения ЮИА позволяет существенно повысить эффективность проводимого лечения, однако их высокая стоимость препятствует их активному использованию в нашей стране. В этой связи актуальным становится поиск современных, эффективных и безопасных схем лечения ЮИА, применение которых будет наиболее оправдано с экономической точки зрения в условиях отечественной системы здравоохранения. Как показывает выполненный нами анализ, использование этанерцепта в первой линии биологической терапии и, согласно клиническим рекомендациям, абатацепта – во второй линии, как правило, позволяет решить задачи по оптимизации медицинской помощи больным данной нозологией, значительно сокращает издержки здравоохранения в сравнении с применением других биологических препаратов. Так, применение этанерцепта в первой линии биологической терапии позволит сократить стоимость годового курса лечения больного полиартикулярным ЮИА в среднем на 28–141% в сравнении с адалимумабом и на 23–31% – в сравнении с тоцилизумабом, при сопоставимой с абатацептом стоимости годового курса лечения у пациентов в возрасте от 12 до 17 лет и наименьшую стоимость терапии у пациентов в возрасте до 6 лет. В свою очередь, абатацепт, рекомендуемый в качестве второй линии терапии, наиболее экономичная альтернатива у пациентов в возрасте от 6 до 12 лет. Подобная стратегия позволит значительно повысить число пациентов, обеспеченных необходимой для них терапией ГИБП без выделения дополнительных ресурсов системы здравоохранения. В целом фармакоэкономические данные необходимо использовать при выборе препарата для лечения полиартикулярного варианта ЮИА, однако основными критериями выбора препарата, безусловно, является особенность клинической картины – «портрет пациента», в т. ч. наличие увеита.

Литература

1. Ювенильный ревматоидный артрит. Педиатрия. Национальное руководство. Интернет-ресурс. Дата обращения: 25.07.2013 г. <http://www.sifxpert.net/glava-21/> [Juvenil'nyj revmatoidnyj artrit. Peditrija. Nacional'noe rukovodstvo. Internet-resurs. Data obrashhenija: 25.07.2013 g. <http://www.sifxpert.net/glava-21/> (in Russian)].
2. Малиевский В.А. Ювенильные артриты: эпидемиология, медико-социальные и экономические последствия, качество жизни: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М. 2006. 38 с. [Malievskij V.A. Juvenil'nye artrity: jepidemiologija, mediko-social'nye i jekonomicheckie posledstviya, kachestvo zhizni: avtoreferat dis. ... d-ra med. nauk. M. 2006. 38 s. (in Russian)].
3. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Валиева С.И. и др. Биологическая терапия в педиатрической ревматологии // Вопросы современной педиатрии. 2011. Т. 10. №1. С. 5–16 [Baranov A.A., Alekseeva E.I., Valieva S.I. i dr. Biologicheskaja terapija v peditricheskoj revmatologii // Voprosy sovremennoj peditrii. 2011. T. 10. №1. S. 5–16 (in Russian)].
4. Ювенильный артрит: клинические рекомендации для педиатров / под ред. А.А. Баранова, Е.И. Алексеевой. Научный центр здоровья детей РАМН, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова. М.: ПедиатрЪ. 2013. 120 с. [Juvenil'nyj artrit: klinicheskie rekomendacii dlja peditrov / pod red. A.A. Baranova, E.I. Alekseevoj; Nauchnyj centr zdorov'ja detej RAMN, Pervyj MGUMU im. I.M. Sechenova. M.: Peditr. 2013. 120 s. (in Russian)].
5. Prince F.H.M., de Becker-Grob E.W., Twit M. et al. An analysis of the costs and treatment success of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: results from the Dutch Arthritis and Biological in Children register // Rheumatology. 2011. Vol. 50. P. 1131–1136.
6. Ягудина Р.И., Зинчук И.Ю., Куликов А.Ю. Фармакоэкономический анализ применения генно-инженерных биологических препаратов при ювенильном ревматоидном артрите // Фармакоэкономика. 2011. №4. С. 18–22 [Jagudina R. I., Zinchuk I. Ju., Kulikov A. Ju. Farmakojeconomicheskij analiz primeneniya genno-inzhenernyh biologicheskikh preparatov pri juvenil'nom revmatoidnom artrite // Farmakoekonomika. 2011. №4. S. 18–22 (in Russian)].
7. Шелепина Т.А. Качество жизни подростков с ювенильным артритом, обучающихся в школе и на дому // Современная ревматология. 2012. № 2. С. 77–80 [Shelipina T.A. Kachestvo zhizni podrostkov s juvenil'nyim artritom, obuchajushihся v shkole i na domu // Sovremennaja revmatologija. 2012. № 2. S. 77–80 (in Russian)].
8. Горяинов С.В., Авксентьева М.В., Омеляновский В.В. Клиническая эффективность биологических препаратов при ювенильном ревматоидном артрите: не прямое сравнение // Медицинские технологии, оценка и выбор. 2011. №4(6). С. 9–16 [Gorjajnov S.V., Avksent'eva M.V., Omel'janovskij V.V. Klinicheskaja jefektivnost' biologicheskikh preparatov pri juvenil'nom revmatoidnom artrite: nepriamoe sravnenie // Medicinskie tehnologii, ocenka i vybor. 2011. №4(6). S. 9–16 (in Russian)].
9. Lovell D. J., Giannini E. H., Reiff A. et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis // Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group // N Engl. J. Med. 2000. Vol. 342(11). P. 763–769.
10. Lovell D. J., Ruperto N., Goodman S. et al. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Pediatric Rheumatology International Trials Organisation. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis // N Engl. J. Med. 2008. Vol. 359(8). P. 810–820.
11. Ruperto N., Lovell D. J., Quartier P. et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organization; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial // Lancet. 2008. Vol. 372(9636). P. 383–391.
12. Marieke H. Otten, Janneke Anink, Sandra Spronk. Efficacy of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review using indirect comparisons // Ann Rheum Dis. 2013. Vol. 72. P. 1806–1812. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201991
13. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Этанерцепт. Интернет-ресурс. [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View.aspx?idReg=73306&isOld=1&t=\(in Russian\)\]](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View.aspx?idReg=73306&isOld=1&t=[Instrukcija po medicinskomu primenjeniju lekarstvennogo preparata Jetanercept. Internet-resurs. <a href=).
14. Amy S. Paller, Elaine C. Siegfried. Long-term etanercept in pediatric patients with plaque psoriasis. 2010 the American Academy of Dermatology, Inc. doi:10.1016/j.jaad.2010.04.004
15. Баранов А.А., Алексеева Е.И. Биологическая терапия ювенильного ревматоидного артрита / Инновационное развитие здравоохранения. С. 251–258 [Baranov A.A., Alekseeva E.I. Biologicheskaja terapija juvenil'nogo revmatoidnogo artrita / Innovacionnoe razvitie zdavoohranenija. S. 251–258 (in Russian)].
16. Zholobova E.S., Loskutova O.Y., Gaistyan L.A. Comparative efficacy of biological agents in Juvenile Idiopathic Arthritis treatment // International Journal of Rheumatic Diseases. 2014. Vol. 17 (Suppl. 2). P. 6–29.
17. Жолобова Е.С., Лоскутова О.Ю., Галстян Л.А. и др. Оценка эффективности и безопасности генно-инженерных биологических препаратов (инфликсимаба, этанерцепта, абатацепта) у детей с суставным вариантом ювенильного идиопатического артрита // Педиатрия. 2017. № 96(3). С. 79–85 [E.S. Zholobova, O.Ju. Loskutova, L.A. Galstjan, i dr. Ocenka jefektivnosti i bezopasnosti genno-inzhenernyh biologicheskikh preparatov (infliksimaba, jetanercepta, abatacepta) u detej s sustavnym variantom juvenil'nogo idiopaticeskogo artrita // Peditrija. 2017. № 96(3). S. 79–85 (in Russian)].
18. Интернет-ресурс. Проект клинических рекомендаций Союза педиатров России «Юношеский артрит у детей». <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=325#/text> [Internet-resurs. Proekt klinicheskikh rekomendacij Sojuz peditrov Rossii «Junosheskij artrit u detej». <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=325#/text> (in Russian)].
19. Beukelman et al. 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Features // Arthritis Care & Research. 2011, April. Vol. 63. №4. P. 465–482.
20. Smolen J.S., Landewe R., Bijlisma J. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update FREE // Ann Rheum Dis. 2017. Vol. 76. P. 1136. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210715
21. Исаева К.Б., Алексеева Е.И., Денисова Р.В. и др. Опыт применения адалимумаба у пациентки с ранним дебютом ювенильного идиопатического артрита и увеитом // Вопросы современной педиатрии. 2014. №13(4). С. 156–161 [Isaeva K.B., Alekseeva E.I., Denisova R.V., i dr. Opyt primeneniya adalimumaba u pacientki s rannim debutom juvenil'nogo idiopaticeskogo artrita i uveitom // Voprosy sovremennoj peditrii. 2014. № 13(4). S. 156–161 (in Russian)].
22. Жолобова Е.С., Галстян Л.А., Николаева М.Н., Лоскутова О.Ю. Эффективность адалимумаба при лечении ювенильного идиопатического артрита с увеитом // Педиатрия. 2014. №3. С. 67–71 [Zholobova E.S., Galstjan L.A., Nikolaeva M.N., Loskutova O.Ju. Jefektivnost' adalimumaba pri lechenii juvenil'nogo idiopaticeskogo artrita s uveitom // Peditrija. 2014. №3. S. 67–71 (in Russian)].
23. Севостьянов В.К., Жолобова Е.С. Генно-инженерная биологическая терапия у детей с ювенильным идиопатическим артритом и другими ревматическими заболеваниями в городе Москве // Педиатрия. 2016. №95(3). С. 51–55 [Sevost'janov V.K., Zholobova E.S. Genno-inzhenernaja biologicheskaja terapija u detej s juvenil'nyim idiopaticeskim artritom i drugimi revmaticeskimi zabolevanijami v gorode Moskve // Peditrija. 2016. №95(3). S. 51–55 (in Russian)].
24. Севостьянов В.К., Жолобова Е.С. Увеит, ассоциированный с ювенильным идиопатическим артритом, по данным регистра детей на генно-инженерной биологической терапии в городе Москве // PMJ. 2017. №12. С. 924–928 [Sevost'janov V.K., Zholobova E.S. Uveit, associirovannyj s juvenil'nyim idiopaticeskim artritom, po dannym registra detej na genno-inzhenernoj biologicheskoj terapii v gorode Moskve // RMZh. 2017. №12. S. 924–928 (in Russian)].
25. Барышников Е.Н., Лазебник Л.Б., Парфенов А.И. Адалимумаб в терапии болезни Крона // ЭпКГ. 2009. №5. С. 92–98 [Baryshnikov E. N., Lazebnik L. B., Parfenov A. I. Adalimumab v terapii bolezni Krona // JekG. 2009. №5. S. 92–98 (in Russian)].
26. Интернет-ресурс. Проект клинических рекомендаций Союза педиатров России «Юношеский артрит у детей» <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=325#/text> [Internet-resurs. Proekt klinicheskikh rekomendacij Sojuz peditrov Rossii «Junosheskij artrit u detej» <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=325#/text> (in Russian)].

Инновационные средства ухода за кожей детей с атопическим дерматитом

К.м.н. Н.Б. Мигачева¹, профессор Е.В. Орлов¹, к.м.н. С.И. Чаплыгина^{1,2}, Э.А. Хлопова², О.А. Тямбина¹, Л.Н. Насырова¹, Е.А. Осипова¹

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ГБУЗ СО «Детская городская клиническая больница № 1 им. Н.Н. Ивановой», Самара

РЕЗЮМЕ

Атопический дерматит (АтД) является самым распространенным заболеванием среди хронических дерматозов и одной из наиболее актуальных проблем педиатрии. В последние годы появились топические нестероидные препараты для ухода за кожей, обладающие противовоспалительным действием и сравнимые по эффективности с лекарственными противовоспалительными препаратами.

Цель исследования: оценить эффективность новых инновационных средств ухода за кожей серии Атопик («Атопик крем успокаивающий» и «Атопик крем для интенсивного ухода») у детей с легким и среднетяжелым течением атопического дерматита.

Материал и методы: к участию приглашались дети с легким и среднетяжелым течением атопического дерматита в возрасте от 1 года до 12 лет. Было выполнено три визита. Первый – скрининговый (1-й день наблюдения): всем участникам были даны рекомендации по питанию и уходу за кожей с использованием «Атопик крема для ежедневного ухода». Второй визит – базовый (14-й день наблюдения): в ходе рандомизации пациенты были разделены на 2 группы: дети 1-й группы получили в качестве дополнительного ухода за кожей «Атопик крем успокаивающий», а дети 2-й группы – «Атопик крем для интенсивного ухода». Третий визит – заключительный (28-й день наблюдения) – был посвящен анализу результатов. В качестве основного объективного критерия использовался индекс EASI. Кроме того, изучались показатели влажности рогового слоя кожи и трансэпидермальной потери влаги (ТЭПВ), интенсивность зуда оценивалась с помощью Визуальной аналоговой шкалы (VAS).

Результаты исследования: В первой группе детей клиническая эффективность исследуемого продукта подтверждалась значительным снижением индекса EASI, отмечалась положительная динамика при анализе показателя VAS, значения ТЭПВ также отличались на заключительном визите, изменения показателя влажности рогового слоя в течение периода наблюдения оказались статистически недостоверными. Во второй группе детей по большинству исследуемых показателей (за исключением влажности рогового слоя) также наблюдалась выраженная положительная динамика.

Выводы: улучшение течения АтД у пациентов обеих групп проявлялось снижением выраженности большинства клинических симптомов заболевания, уменьшением распространенности кожного процесса, облегчением кожного зуда, что подтверждалось положительной динамикой объективных показателей состояния кожи и, по мнению родителей, сопровождалось уменьшением симптомов беспокойства, тревожности наблюдаемых детей и нормализацией ночного сна.

Ключевые слова: атопический дерматит, дети, средства ухода за кожей, Атопик.

Для цитирования: Мигачева Н.Б., Орлов Е.В., Чаплыгина С.И. и др. Инновационные средства ухода за кожей детей с атопическим дерматитом // РМЖ. 2017. № 19. С. 1391–1395.

ABSTRACT

Innovative skin care products for children with atopic dermatitis

Migacheva N.B.¹, Orlov E.V.¹, Chaplygina S.I.^{1,2}, Khloпова E.A.², Tyambina O.A.¹, Nasyrova L.N.¹, Osipova E.A.¹

¹Samara State Medical University

²Children's City Clinical Hospital № 1 named after. N.N. Ivanova, Samara

Atopic dermatitis (AD) is the most common disease among chronic dermatoses and one of the most urgent problems in pediatrics. In recent years, topical nonsteroidal skin care products with an anti-inflammatory effect have appeared. They are comparable with anti-inflammatory drugs by their effectiveness.

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of «Atopik» new innovative skin care products («Atopik Soothing Cream» and «Atopik Cream for Intensive Care») for children with mild to moderate atopic dermatitis.

Patients and methods: the patients were children aged from 1 year to 12 years with a mild and moderate atopic dermatitis. Three visits were performed: the first one was screening (the first day of observation), during which all participants were given recommendations on nutrition and skin care using «Atopik cream for daily care». The second one was the basic (the 14th day of observation), the patients were randomized and divided into 2 groups: the children of the 1st group received «Atopik cream soothing» as an additional skin care, and the children of the second group – «Atopik cream for intensive care». The third visit was the final (the 28th day of observation). The EASI index was used as the main objective criterion. In addition, we studied the moisture parameters of the stratum corneum and transepidermal moisture loss (TEML), the intensity of itching was assessed using the Visual Analog Scale (VAS).

Results of the study. In the first group of children, the clinical efficacy of the test product was confirmed by a significant decrease of the EASI index, a positive trend was observed in the analysis of the VAS index, the values of the TEML also differed at the final visit, changes in the moisture content of the stratum corneum during the follow-up period were statistically unreliable. In the second group of children, in the majority of the studied parameters (except for the moisture level of the stratum corneum), a pronounced positive dynamics was also observed.

Conclusions: Improvement of the course of AtD in patients of both groups was manifested by a decrease in the severity of the majority of clinical symptoms of the disease, a decrease in the prevalence of the skin process, relief of itching, which was confirmed by a positive dynamics of objective indicators of skin condition and, in the parents' opinion, was accompanied by a decrease in symptoms of anxiety of the observed children and normalization of the night sleep.

Key words: atopic dermatitis, children, skin care products, Atopic.

For citation: Migacheva N.B., Orlov E.V., Chaplygina S.I. et al. Innovative skin care products for children with atopic dermatitis // RMJ. 2017. № 19. P. 1391–1395.

Атопический дерматит (АтД), являясь самым распространенным заболеванием среди хронических дерматозов, представляет одну из наиболее актуальных проблем педиатрии, несмотря на выдающиеся достижения современной науки, поскольку занимает лидирующее положение в структуре детской аллергопатологии и составляет до 70% всех обращений к педиатрам по поводу аллергических заболеваний [1, 2]. Клинические проявления болезни возникают, как правило, в раннем детском возрасте у лиц с генетической предрасположенностью и связаны с формированием хронического аллергического воспаления в коже [3]. В последние годы отмечается неуклонный рост заболеваемости АтД, что, наряду с хроническим течением и значительным нарушением качества жизни маленьких пациентов и членов их семей, продолжает поддерживать неизменный интерес ученых и практикующих врачей к решению проблемы [4]. Более того, АтД часто является одним из первых шагов в реализации «атопического марша», когда вслед за поражением кожи у детей в старшем возрасте почти в половине случаев развиваются симптомы респираторной аллергии – аллергического ринита и/или бронхиальной астмы [5].

Не вызывает сомнения, что АтД относится к мультифакторным заболеваниям, а патогенетическую основу его составляют иммуноопосредованные реакции [6, 7]. В то же время среди множества обсуждаемых в научной литературе патогенетических механизмов АтД одним из наиболее важных в настоящее время считается нарушение барьерной функции кожи. Большинство исследований подтверждают, что дисфункция эпидермального барьера на фоне измененного иммунного ответа может играть важнейшую роль в патофизиологии АтД, а также в последующем формировании эпикутанной сенсibilизации и реализации «атопического марша» [8, 9]. При этом в патогенезе АтД задействованы как врожденные (генетические), так и приобретенные дефекты функционирования рогового слоя [10].

В связи с пониманием решающей роли дефекта эпидермального барьера в патогенезе развития и поддержания воспалительного процесса при АтД в настоящее время основой ведения пациентов считается длительное использование средств ухода за кожей, которые могут включать

смягчающие и увлажняющие препараты (эмоленты), а также средства, восстанавливающие защитные свойства кожи [11–13]. Кроме того, в последние годы появились топические нестероидные препараты для ухода за кожей, обладающие противовоспалительным действием, которые даже выделены в отдельный класс увлажняющих средств. По своей эффективности они сравнимы с лекарственными противовоспалительными препаратами (в т. ч. с топическими кортикостероидами низкой потенции) и представляют собой перспективную группу для использования пациентами с АтД не только в период ремиссии, но и при обострениях легкой и среднетяжелой степени в качестве базисной терапии [14].

Космецевтики подобного типа зарегистрированы и в Российской Федерации, они отличаются по форме выпуска (кремы, стики, эмульсии, бальзамы), объему, стоимости, разрешены для использования в качестве базового ухода у пациентов с АтД начиная с раннего возраста. Однако к настоящему времени не было проведено клинических исследований эффективности косметических средств с противовоспалительными свойствами у детей с АтД легкой и средней степеней тяжести в качестве базисной терапии.

Цель настоящего исследования: оценить эффективность новых инновационных средств ухода за кожей серии Атопик («Атопик крем успокаивающий» и «Атопик крем для интенсивного ухода») у детей с легким и среднетяжелым течением АтД.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе кафедры педиатрии ИПО Самарского государственного медицинского университета, одобрено этическим комитетом СамГМУ. К участию в исследовании приглашались дети с легким и среднетяжелым течением АтД в возрасте от 1 года до 12 лет, закончившие курс лечения в Самарском городском центре аллергодерматозов на базе ДГКБ № 1 им. Н.Н. Ивановой в 2015–2016 гг., соответствовавшие критериям включения, родители которых подписали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии со стандартом надлежащей клинической практики – Good Clinical Practice.

Основными критериями включения в исследование были возраст ребенка от 1 года до 12 лет, наличие клинического диагноза АтД легкой или средней степени тя-

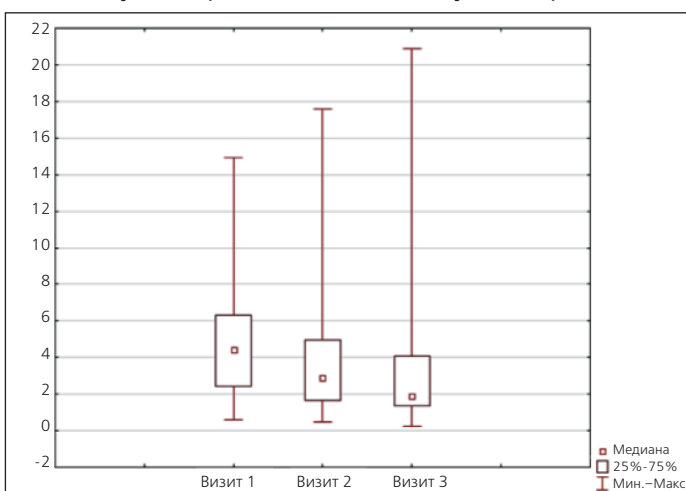


Рис. 1. Значение показателя EASI у пациентов, получавших «Атопик крем успокаивающий»

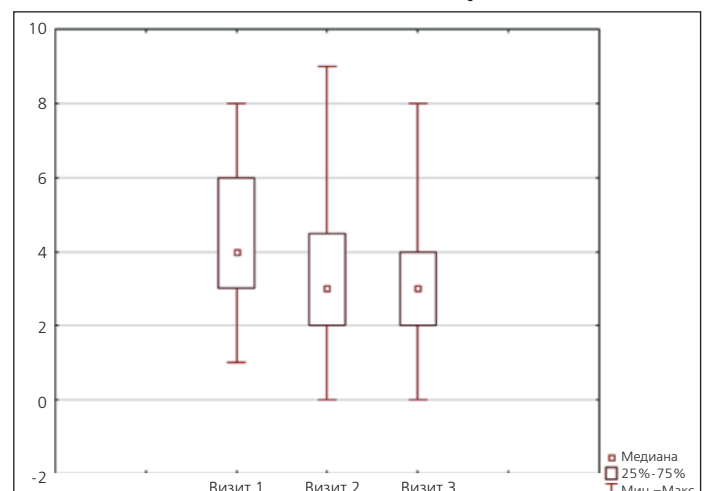


Рис. 2. Значение показателя VAS у пациентов, получавших «Атопик крем успокаивающий»

жести, определяемого индексом EASI (Eczema Area Severity Index – комплексный показатель, включающий определение распространенности кожного процесса и локальную балльную оценку объективных симптомов: эритемы, инфильтрации, эксфолиации и лихенификации) от 2 до 21 баллов, распространенного более чем на 5% площади тела в начале наблюдения, а также анамнез заболевания не менее 3-х месяцев от начала исследования. Критериями исключения являлись: наличие любых других кожных заболеваний (включая вторичные инфекции кожи) или клинических состояний, способных влиять на течение АтД; потребность в проведении системной терапии АтД; использование топических кортикостероидов в течение 7 дней, топических ингибиторов кальциневрина, а также системных кортикостероидов, иммуносупрессантов и антибиотиков в течение 14 дней до начала наблюдения. Кроме того, в исследование не включались дети с подтвержденной ВИЧ-инфекцией, наличием тревожных и депрессивных состояний, хронических заболеваний вне периода их ремиссии, а также пациенты, которые (по мнению исследователя) не соответствовали требованиям комплаентности с точки зрения соблюдения протокола наблюдения.

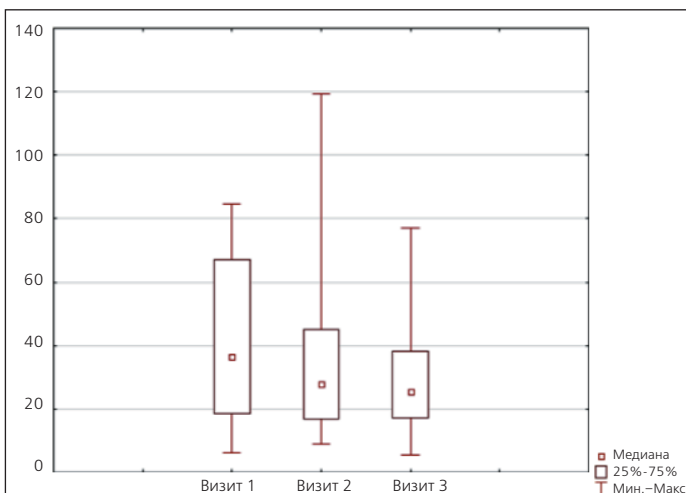


Рис. 3. Значение показателя ТЭПВ у пациентов, получавших «Атопик крем успокаивающий»

Таким образом, в период с декабря 2015 г. по ноябрь 2016 г. в исследование были включены 74 ребенка (38 мальчиков и 36 девочек), средний возраст которых составил 3 года 8 мес. На первом (скрининговом) визите (1-й день наблюдения) проводился общеклиническое обследование, сбор анамнеза и заполнение информационной карты пациентов. В соответствии с протоколом исследования всем участникам были даны рекомендации по питанию и уходу за кожей с использованием «Атопик крема для ежедневного ухода», который наносился на очищенную подсушенную кожу всего тела 2 р./день. Через 2 нед. все дети были приглашены на второй (базовый) визит (14-й день наблюдения), во время которого проводилась комплексная оценка состояния пациентов, а также дополнительно анализировались критерии включения/исключения из исследования, что дало возможность обеспечить относительно равный исходный уровень состояния кожи участников. Во время базового визита проводилась рандомизация пациентов, после чего они были разделены на 2 группы: дети 1-й группы получили в качестве дополнительного ухода за кожей «Атопик крем успокаивающий», а дети 2-й группы – «Атопик крем для интенсивного ухода». Оба крема предназначены для ухода и восстановления сухой, чувствительной и раздраженной кожи, насыщены эмолентами, которые интенсивно увлажняют и смягчают кожу, создают защитную пленку и снижают трансэпидермальную потерю влаги (ТЭПВ). Входящий в состав обоих кремов витамин Е – природный антиоксидант – защищает кожу от агрессивного воздействия внешних факторов. Кроме того, в состав «Атопик крема успокаивающего» входят D-пантенол, обеспечивающий интенсивное увлажнение и ускоренную регенерацию кожи, а также дополнительные противовоспалительные компоненты – натуральный альфа-бисаболол и STIMU-TEX AS, способный предупреждать развитие аллергических реакций, вызванных высвобождением гистамина. Эти средства рекомендовали наносить в течение следующих 14 дней дополнительно к общему лечению 2 р./день на пораженные участки кожи не менее чем через 30 мин после использования ежедневного увлажняющего крема, после чего пациенты приглашались на третий (заключительный) визит (28-й день наблюдения).



УЛУЧШАЕТ СОСТОЯНИЕ КОЖИ И САМОЧУВСТВИЕ МАЛЫША

- Полноценный уход за кожей при атопическом дерматите
- Самые необходимые средства
- Доказанные эффективность и безопасность¹
- Для детей с грудного возраста



¹Отчеты о результатах клинических испытаний косметических средств «Атопик крем для базового ухода», «Атопик крем для ежедневного ухода», «Атопик крем увлажняющий», «Атопик крем-стик успокаивающий». Научно-исследовательский клинический институт педиатрии РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России, Центр коррекции развития детей раннего возраста, Москва, 2015; Кафедра дерматологии Кубанского Государственного Медицинского Университета Минздрава России, Детское отделение ГБУЗ ККВД, Краснодар, 2015

РЕКЛАМА

Не являются лекарственными средствами

www.atopicbaby.ru

В ходе каждого визита (1, 14 и 28-й дни наблюдения), помимо общеклинического обследования и заполнения информационных карт, у всех участников исследования оценивались объективные и субъективные показатели, характеризующие течение АтД и состояние кожного покрова наблюдаемых пациентов. Так, в качестве основного объективного критерия нами использовался индекс EASI – на 4-х участках тела, среднее значение которого может варьировать от 0 до 72 баллов. Кроме того, мы изучали показатели влажности рогового слоя кожи и ТЭПВ с использованием прибора DermaLabCombo (CORTEX). Помимо объективной оценки состояния кожи, мы оценивали интенсивность зуда у наших пациентов с помощью Визуальной аналоговой шкалы (VAS), варьирующей от показателя «Нет зуда» до показателя «Самый сильный зуд» (от 0 до 10 баллов), которая заполнялась детьми старше 7 лет самостоятельно, а вместо детей до 7 лет – родителями.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы STATISTICA (data analysis software system), version 10, StatSoft, Inc. (2011). Нормальное распределение определялось при помощи теста Колмогорова–Смирнова. Так как ни одно из распределений не являлось нормальным, для оценки достоверности изменений значений внутри групп использовался непараметрический W-критерий Вилкоксона. Полученные результаты считались статистически достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты исследования

Комплексное клиническое обследование и анализ информационных карт пациентов показал, что к началу наблюдения все участники соответствовали критериям проводимого исследования и находились в подостром периоде заболевания. Основными клиническими проявлениями у них являлись сухость кожи, эритема, отек, эксфолиация, лихенификация, выраженный кожный зуд и связанные с ним нарушения сна. В общей группе до начала исследования индекс EASI варьировал от 2-х до 16,9 балла, среднее его значение оказалось равным $4,9 \pm 3,26$ балла. Что касается оценки субъективных симптомов, то среднее значение показателя VAS в наблюдаемой группе в начале исследования составило $4,84 \pm 1,93$ балла, что соответствует значительной выра-

женности данного симптома даже у пациентов с нетяжелым течением АтД.

Все дети имели соответствующие возрасту физические характеристики (рост, вес, температура тела, артериальное давление), у 12 из них (16%) выявлялись сопутствующие заболевания (патология желудочно-кишечного тракта, рецидивирующий трахеобронхит, аллергический ринит). Мы проанализировали лечение, которое получали наши пациенты по поводу АтД в течение последнего месяца до начала наблюдения: лишь 32 ребенка (43,2%) не получали никакой медикаментозной терапии, 35 детей (47,3%) получали системные антигистаминные препараты, 18 детей (24,3%) – топические кортикостероиды, 3 ребенка (4,1%) – топические ингибиторы кальциневрина.

Подавляющее большинство участников исследования (98,6%) знали о необходимости постоянного использования средств ухода за кожей у больных АтД, однако на практике оказалось, что до начала исследования систематически применяли эмоленты и следовали всем правилам их использования лишь 18 пациентов, что составило 24,3% от общего числа участников. В ходе исследования пациенты получили исчерпывающую информацию о принципах базового ухода за кожей при АтД и достаточное количество крема для использования (в соответствии с группой наблюдения), что дало нам возможность добиться высоких показателей комплаентности – лишь 2 из включенных в исследование 74 пациентов выбыли из исследования в связи с несоблюдением протокола. Еще 4 пациента прервали участие в исследовании в связи с нежелательными явлениями, не связанными с использованием тестируемых продуктов. Таким образом, в окончательный анализ были включены результаты наблюдения за 68 пациентами, благополучно завершившими участие в проводимом исследовании.

В процессе наблюдения мы фактически оценивали эффективность базового ухода за кожей с использованием специальных продуктов («Атопик крем успокаивающий» и «Атопик крем для интенсивного ухода») в качестве монотерапии у детей с легким и среднетяжелым течением АтД. В результате оказалось, что у пациентов обеих групп отмечалась значительная положительная динамика клинических проявлений заболевания с точки зрения как объективных (уменьшение выраженности эритемы, отека, эксфолиаций, лихенификации и распространенности кожного

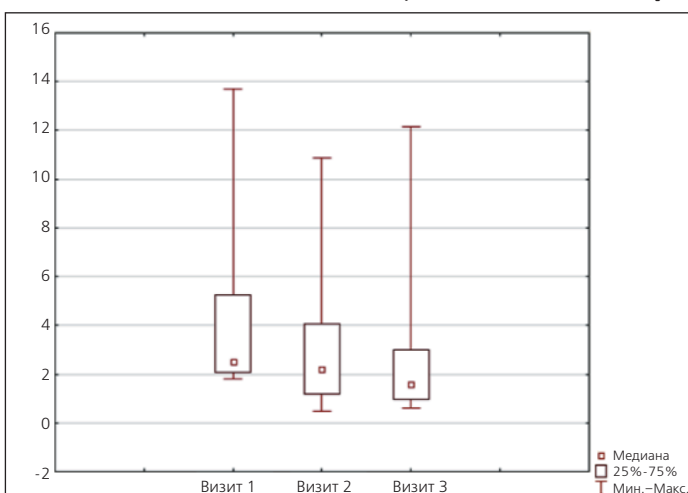


Рис. 4. Значение показателя EASI у пациентов, получавших «Атопик крем для интенсивного ухода»

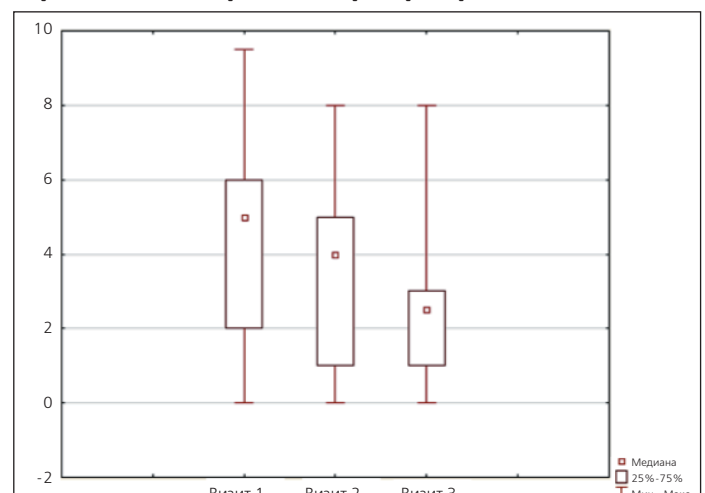


Рис. 5. Значение показателя VAS у пациентов, получавших «Атопик крем для интенсивного ухода»

процесса), так и субъективных (облегчение кожного зуда) критериев.

В группе детей, получавших в качестве базового ухода «Атопик крем успокаивающий», клиническая эффективность исследуемого продукта подтверждалась значительным снижением индекса EASI, который статистически значимо отличался на 2-м (базовом) и 3-м (заключительном) визитах с достоверностью $p < 0,006$ и $p < 0,002$ соответственно (рис. 1). Положительная динамика отмечалась и при анализе показателя VAS (рис. 2). При этом почти у половины участников данной группы (15 человек) клиническое улучшение к концу периода наблюдения превысило 30%. Значения ТЭПВ у детей данной группы отличались на заключительном визите с достоверностью $p < 0,0024$ (рис. 3). Изменения показателя влажности рогового слоя в течение периода наблюдения оказались статистически недостоверными.

В группе детей, получавших «Атопик крем для интенсивного ухода», по большинству исследуемых показателей (за исключением влажности рогового слоя) также наблюдалась выраженная положительная динамика. Так, значения индекса EASI и VAS достоверно отличались на 2-м (базовом) и 3-м (заклучительном) визитах (рис. 4, 5), а клиническое улучшение более 30% отмечалось у большей части участников данной группы (у 21 пациента). Кроме того, на заключительном визите у детей данной группы статистически значимо уменьшились значения ТЭПВ ($p < 0,01268$) (рис. 6).

Выводы

Таким образом, улучшение течения АТД у пациентов обеих групп проявлялось снижением выраженности большинства клинических симптомов заболевания (эритема, отек, экскориации, лихенификация), уменьшением распространенности кожного процесса, облегчением кожного зуда, что подтверждалось положительной динамикой объективных показателей состояния кожи и, по мнению родителей, уменьшением симптомов беспокойства, тревожности и нормализацией ночного сна. В ходе наблюдения нами не было отмечено серьезных желательных явлений, связанных с использованием изучаемых продуктов, родители пациентов отмечали хорошую переносимость и отсутствие дискомфорта при нанесении кремов на кожу.

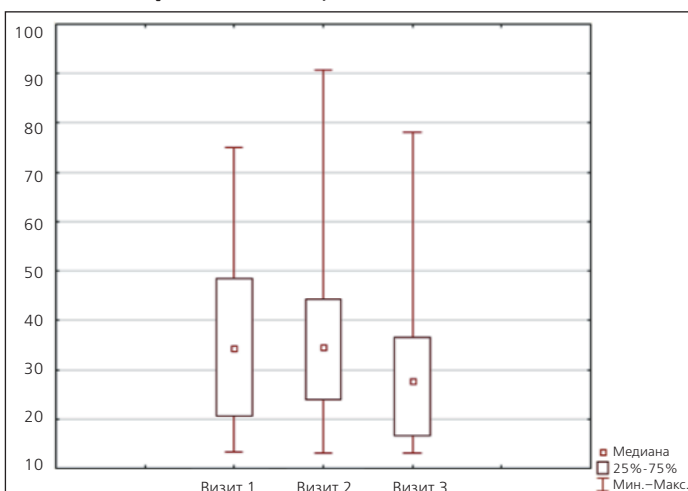


Рис. 6. Значение показателя ТЭПВ у пациентов, получавших «Атопик крем для интенсивного ухода»

Заключение

Проведенное нами исследование подтверждает, с одной стороны, значение дефекта эпидермального барьера в развитии и поддержании клинических симптомов АТД, а с другой стороны – протективную роль современных инновационных продуктов ухода за кожей в ведении таких пациентов. Очевидно, что продукты серии Атопик подтвердили свою высокую эффективность и безопасность в качестве средств базового ухода за кожей при АТД, даже в случае применения их без использования топических лекарственных препаратов с противовоспалительным действием у детей с легким и среднетяжелым течением заболевания. Полученные результаты дают возможность рекомендовать более широкое включение средств «Атопик крем успокаивающий» и «Атопик крем для интенсивного ухода» в ежедневную клиническую практику как врачей-специалистов (дерматовенеролог, аллерголог-иммунолог), так и врачей первичного звена, которые осуществляют наблюдение за пациентами с АТД (педиатры, терапевты, врачи общей практики).

Литература

1. Drucker A.M., Wang A.R., Li W.Q. et al. The Burden of Atopic Dermatitis: Summary of a Report for the National Eczema Association // *J Invest Dermatol.* 2017. Vol. 137(1). P.26–30.
2. Аллергия у детей: от теории – к практике [монография] / под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. М.: Союз педиатров России. 2010–2011. 668 с. [Allergija u detej: ot teoriji – k praktike [monografija] / pod red. L.S. Namazovoj-Baranovoj. M.: Sojuz pediatrov Rossii. 2010–2011. 668 s. (in Russian)].
3. Детская аллергология. Руководство для врачей / под ред. А.А. Баранова, И.И. Балалолкина. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2006. 687 с. [Detskaja allergologija. Rukovodstvo dlja vrachej / pod red. A.A. Baranova, I.I. Balabolkina. M.: GjeOTAR-Media. 2006. 687 s. (in Russian)].
4. Шамов Б.А., Маланичева Т.Г., Денисова С.Н. Современные особенности атопического дерматита и бронхиальной астмы у детей: монография / под ред. А.Г. Шамовой. Казань: Медицина. 2010. 328 с. [Shamov B.A., Malanicheva T.G., Denisova S.N. Sovremennye osobennosti atopicheskogo dermatita i bronhial'noj astmy u detej: monografija / pod red. A.G. Shamovoj. Kazan': Medicina. 2010. 328 s. (in Russian)].
5. Shen C.Y., Lin H.K., Lin C.H. et al. The natural course of eczema from birth to age 7 years and the association with asthma and allergic rhinitis: a population-based cohort study // *Allergy and Asthma Proceedings.* 2013. Vol. 34(1). P.78–83.
6. Wollenberg A., Feichtner K. Atopic dermatitis and skin allergies – update and outlook // *Allergy.* 2013. Vol. 68(12). P.1509–1519.
7. Darlenski R., Kazandjieva J., Hristakieva E., Fluhr J.W. Atopic dermatitis as a systemic disease // *Clinical Dermatology.* 2014. Vol. 32(3). P.409–413.
8. Kubo A., Nagao K., Amagai M. Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases // *J Clin Invest.* 2012. Vol. 122. P.440–447.
9. Kezic S., Novak N., Jakasa I. et al. Skin barrier in atopic dermatitis // *Front Biosci.* 2014. Vol. 1(19). P.542–556.
10. Valdman-Grinshpoun Y., Ben-Amitai D., Zvulunov A. Barrier-restoring therapies in atopic dermatitis: current approaches and future perspectives // *Dermatol Res Pract.* 2012. Vol. 2012/923134. doi: 10.1155/2012/923134
11. Wollenberg A., Oranje A., Deleuran M. et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and pediatric patients // *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2016. Vol. 30(5). P.729–747.
12. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. 768 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendacii. Dermatovenerologija 2015: Bolezni kozhi. Infekcii, peredavaemye polovym putem. 5-e izd., pererab. i dop. M.: Delovoj jekspress, 2016. 768 s. (in Russian)].
13. Nowicki R., Trzeciak M., Wilkowska A. et al. Atopic dermatitis: current treatment guidelines // *Postepy Dermatol Alergol.* 2015. Vol. 32(4). P.239–249.
14. Reynertson K.A., Garay M., Nebus J. et al. Anti-inflammatory activities of colloidal oatmeal (*Avena sativa*) contribute to the effectiveness of oats in treatment of itch associated with dry, irritated skin // *J Drugs Dermatol.* 2015. Vol. 14(1). P.43–48.

85 лет в системе непрерывного профессионального образования врачей-педиатров.

К юбилею кафедры педиатрии РМАНПО



В декабре 2017 г. исполнится 85 лет с момента образования первой в России кафедры, основным направлением деятельности которой стало усовершенствование врачей-педиатров. Непрерывное профессиональное образование – важный фактор, который позволяет специалисту поддерживать необходимый профессиональный уровень в течение всей его трудовой деятельности. При этом следует подчеркнуть, что особую актуальность непрерывное профессиональное образование имеет в системе здравоохранения.

В России впервые повышение квалификации врачей было организовано в Санкт-Петербургской Военно-медицинской академии, в которой с конца XIX в. проводили циклы усовершенствования врачей по основным клиническим дисциплинам, среди которых, однако, отсутствовала педиатрия. Последипломная подготовка детских врачей сложилась позже. У истоков ее создания стоял выдающийся детский врач Георгий Несторович Сперанский.

В начале XX в. Г.Н. Сперанским впервые в России были открыты детская консультация и дом грудного ребенка, где врачи проходили усовершенствование в качестве временных сотрудников. При этом вопросы о необходимости создания целостной системы подготовки педиатрических кадров и их последипломного усовершенствования неоднократно поднимались Г.Н. Сперанским на страницах профессиональных изданий и во время дискуссий на всероссийских съездах врачей. Благодаря настойчивости инициативной группы ученых-медиков, в которую входил Г.Н. Сперанский, в России в 1930 г. был открыт Центральный институт усовершенствования врачей (в настоящее время – Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, РМАНПО), в котором в 1932 г. Г.Н. Сперанским была организована кафедра повышения квалификации практикующих врачей-педиатров.

Целеустремленность и энтузиазм, которые проявил Георгий Несторович при организации и становлении кафедры и всей системы последипломного повышения квалификации врачей-педиатров, вызывают глубокое восхищение и заслуженное уважение. Сам исключительно аккуратный и добросовестный, он неукоснительно требовал этого же и от своих коллег. Авторитет Г.Н. Сперанского и успешная работа всего коллектива позволили кафедре быстро приобрести статус Всесоюзного учебно-методического центра по специализации и усовершенствованию педиатров.

Необходимость проведения занятий на базе многопрофильной больницы, оказывающей в числе прочего неотложную помощь, обусловила перевод кафедры из НИИ педиатрии АМН, где она базировалась вначале, в детскую городскую больницу № 9 г. Москвы. Более 30 лет на этой базе успешно осуществлялось послевузовское усовершенствование педиатров. Благодаря Г.Н. Сперанскому, имя которого теперь носит больница, в ней были построены новые корпуса, значительно расширена лабораторная служба.

С 1985 г. и до настоящего времени кафедра педиатрии работает в ДГКБ им. З.А. Башляевой (Тушинской) – одной из крупнейших многопрофильных детских больниц Москвы, на которой сегодня базируются многие кафедры педиатрического факультета РМАНПО.

Действительный член АМН СССР, профессор Г.Н. Сперанский возглавлял кафедру педиатрии почти 30 лет. Под его руководством кафедра не только оставалась ведущим в стране учебно-методическим центром повышения квалификации практических педиатров, но и начала проводить циклы усовершенствования для главных специалистов и профессорско-преподавательского состава других ГИДУВов и ФУВов.

С 1961 по 1966 г. кафедру возглавляла профессор Р.Л. Гамбург – прекрасный клиницист, известный педиатр-кардиолог и педагог. Особый вклад в развитие кафедры внес профессор М.П. Матвеев, который был ее руководителем на протяжении 17 лет. Профессора М.П. Матвеева отличали интеллигентность, эрудированность, широкий научный кругозор и талант клинициста.

В 1960-1970-е годы раскрылись клиническое мастерство и педагогический талант Н.А. Коровиной, Л.П. Гаврюшовой, С.В. Левицкой, З.Н. Вихиревой, А.В. Чебуркина, Р.А. Тюркян, Э.Б. Мумладзе, И.М. Колобашкиной, Т.М. Твороговой, А.И. Пименова, Л.В. Будаковой, которые во многом определяли лицо кафедры в последующие годы.

В 1983-1984 гг. кафедрой заведовал профессор Г.И. Клайшевич, высококвалифицированный педиатр-кардиолог и прекрасный педагог. Профессор Г.И. Клайшевич стоял у истоков организации педиатрического факультета ЦИУВ и был первым деканом этого факультета.

В разные годы на кафедре преподавали такие известные педиатры, как академики В.А. Таболин, Ю.Е. Вельтищев, профессора А.С. Розенталь, С.Г. Звягинцева, О.Г. Соломатина, а также известный детский нефролог профессор М.С. Игнатова.

С 1984 по 2008 г. кафедру педиатрии возглавляла профессор Н.А. Коровина – заслуженный врач РФ, лауреат международной премии «Профессия – жизнь» в номинации «Выдающийся наставник», лауреат премии им. А.А. Киселя. Под ее руководством коллективу кафедры, невзирая на сложные перестроечные годы и период противоречивых реформ, удалось полностью сохранить традиции, заложенные академиком Г.Н. Сперанским. Были разработаны новые формы усовершенствования врачей-педиатров (короткие тематические се-

мины, прерывистые циклы и др.). Профессор Н.А. Коровина не только внесла большой вклад в систему последипломного образования врачей-педиатров, но и оказала неоценимую помощь в организации отечественной педиатрической нефрологической службы, являясь более 20 лет главным детским нефрологом Минздрава России и главным детским нефрологом Москвы.

С 2008 г. кафедрой руководит д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный педиатр ЦФО России И.Н. Захарова. Сохраняя традиционные для кафедры циклы повышения квалификации врачей, профессор И.Н. Захарова активно внедряет новые формы непрерывного профессионального образования – интерактивные семинары, вебинары, симпозиумы и клинические разборы с привлечением ведущих ученых-педиатров из России, стран ближнего и дальнего зарубежья. Под руководством профессора И.Н. Захаровой разработаны и утверждены новые программы по обучению врачей в интернатуре (по специальности «Педиатрия»), клинической ординатуре (по специальностям «Педиатрия» и «Детская кардиология»), аспирантуре (по специальности «Педиатрия»), а также программы профессиональной переподготовки по указанным специальностям. Благодаря инициативе профессора И.Н. Захаровой, которая стала организатором и вдохновителем профессиональной «Ассоциации по содействию повышения квалификации врачей-педиатров», кафедра принимает активное участие в учебных мероприятиях, согласованных с Координационным советом НМО Минздрава России.

За время существования кафедры педиатрии в ее структуре, учебных планах и программах происходили весьма заметные изменения, специализированные отделы становились самостоятельными подразделениями. Так, отдел неврологии (доцент С.Э. Ганзбург) был преобразован в кафедру детской неврологии, которую впоследствии возглавила профессор М.Б. Цукер. Аналогично были образованы кафедра детских инфекций (профессор М.Е. Сухарева) и единственная в СССР кафедра развития и воспитания ребенка (профессор Н.М. Аксарина).

Стремительное развитие микропедиатрии, которому способствовали профессор С.Г. Звягинцева, В.А. Таболин, доценты А.М. Большакова, А.В. Чебуркин, определило необходимость создания курса, а затем и первой в СССР кафедры неонатологии. Ее организатором и руководителем стал профессор В.В. Гаврюшов, впоследствии возглавивший ЦИУВ (1988–1994).

Весьма важным этапом развития кафедры педиатрии стало проведение тематических и специализированных циклов. Для этого впервые были разработаны программы для проведения циклов по кардиоревматологии детского возраста (1957), физиологии и патологии детей раннего возраста (1960), нефрологии детского возраста (1967), гастроэнтерологии детского возраста (1974).

С 1962 г. и по настоящее время кафедра проводит выездные циклы по актуальным вопросам педиатрии. За этот период было организовано более 150 выездных циклов, при этом сотрудники кафедры работали практически во всех бывших республиках Союза и во многих регионах России. В последние годы в соответствии с современными требованиями на кафедре проводятся сертификационные циклы и профессиональная переподготовка по специальностям «Педиатрия», «Детская кардиология», «Нефрология» и «Гастроэнтерология». По заданию Минздрава РФ кафедра пе-

диатрии возглавила работу по созданию программ последипломного образования педиатров и тестов для сертификационного экзамена по данным специальностям. В настоящее время на кафедре проводятся 12–15 циклов в год, на которых ежегодно повышают квалификацию более 500 педиатров, а также обучаются клинические ординаторы и аспиранты из России и стран ближнего и дальнего зарубежья. Продолжают регулярно проводиться семинары для профессоров и преподавателей медицинских академий, университетов и научно-исследовательских институтов. Особо следует отметить регулярно проводимые международные семинары с участием мировых ведущих ученых-педиатров.

С момента основания кафедры большое внимание уделяется научной работе. Научные исследования проводятся по наиболее актуальным проблемам педиатрии. В 1950-е годы большое внимание уделялось заболеваниям органов дыхания (Р.Л. Гамбург, С.Г. Звягинцева). Под руководством Г.Н. Сперанского и Р.Л. Гамбург в лечении детей с пневмонией впервые в СССР был использован пенициллин, разработанный в лаборатории академика З.В. Ермольевой. Изучались вопросы ревматизма и пороков сердца, заболеваемость которыми у детей в 1950–1960-е годы была очень высокой (О.Г. Соломатина, Г.И. Клайшевич, Л.П. Гаврюшова).

С 1960-х годов одним из важных научных направлений кафедры стала нефрология. М.С. Игнатова, М.П. Матвеев, Н.А. Коровина внесли существенный вклад в развитие детской нефрологии в нашей стране. Значительные научные достижения были получены при изучении гормональной терапии в ревматологии и нефрологии. Совместная научная работа с учеными-педиатрами Словакии завершилась изданием монографии «Гломерулонефрит у детей» (1990, Н.А. Коровина, Л.П. Гаврюшова, М. Шашенка).

Результаты научных исследований, проведенных в конце XX – начале XXI в. под руководством профессоров Н.А. Коровиной, И.Н. Захаровой, А.Л. Заплатникова, легли в основу многочисленных глав и разделов в национальных руководствах и монографиях. Только в последние годы сотрудниками кафедры опубликовано более 40 монографий и пособий для практических врачей. При этом традиционно большое внимание уделяется вопросам физиологии и патологии раннего возраста, иммунологии и нутрициологии, гастроэнтерологии и нефрологии. Результаты исследований сотрудники кафедры не только представляют на научных форумах и публикуют в научных изданиях, но и включают в лекции и семинары, проводимые на циклах для практических врачей.

История кафедры педиатрии РМАНПО, которая в декабре 2017 г. будет отмечать 85-летний юбилей, подтверждает правильность курса, выбранного академиком Г.Н. Сперанским. Его соратники, работавшие на кафедре в последующие периоды, а также ученики, продолжающие дело патриарха отечественной педиатрии в настоящее время, стараются сохранить и приумножить научно-педагогический потенциал кафедры, основной задачей которой по-прежнему является повышение профессионального уровня врачей-педиатров.

*Д.м.н., профессор А.Л. Заплатников,
д.м.н., профессор И.Н. Захарова*

С юбилеем кафедры педиатрии РМАНПО поздравляют многочисленные ученики, курсанты, коллеги и редколлегия РМЖ!



СВЕЖИЙ ПОДХОД

сайт для практикующих
врачей

www.RMJ.RU

Полные тексты статей по заболеваниям органов и систем у детей и подростков в разделе «Педиатрия».

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы в разделе «Избранное» после регистрации в личном кабинете!

Правила оформления статей, представляемых к публикации в РМЖ

Журнал «РМЖ» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем направлениям клинической медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлекгией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.

2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.

3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.

4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в п. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины: федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.)

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте www.legmed.ru. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо вводить разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт – Times New Roman, размер шрифта – 12, объем оригинальной статьи – до 10 страниц, обзора литературы – до 15 страниц.

Во **введении** следует кратко обозначить состояние проблемы, актуальность исследования, сформулировать цель работы и обосновать необходимость проведения исследования или наблюдения.

При описании **материала и методов** исследования следует изложить, каким образом был осуществлен набор пациентов (в т. ч. в контрольные группы), указать их возраст, пол и другие характеристики, влияющие на результат, описать методы, аппаратуру (в скобках указать ее производителя и страну или город), а также все процедуры в деталях. Торговое наименование лекарственного препарата и фирму-производителя можно привести в этом разделе в скобках после его международного непатентованного наименования.

Необходимо изложить **результаты** исследования в тексте, таблицах и на рисунках в логической последовательности, не повторять в тексте данные из таблиц или рисунков. На все приводимые рисунки и таблицы должна быть ссылка в тексте статьи. Следует указывать статистическую достоверность различных полученных результатов.

При **обсуждении** результатов выделяют новые и важные аспекты данного исследования, возможность применения полученных результатов, в т. ч. в дальнейших исследованиях, а также их ограничения. Результаты исследования критически сравниваются с другими исследованиями в данной области.

Заключение и/или выводы работы нужно связать с целями исследования, при этом следует избегать необоснованных заявлений, не подтвержденных фактами.

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно ГОСТ Р 7.0.5.-2008. Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке

оригинала (русском), но и быть транслитерированы. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Статью из журнала следует оформлять по образцу:

Фамилия, инициалы автора. Название статьи // Название журнала. 2001. Т. 5, № 7. С. 11–23.

Authors Name. Article Title // Journal Title. 2007. Vol. 5(7). P. 21–54.

Если статья написана коллективом авторов (более 4 человек), ее следует помещать в списке литературы по фамилии первого автора, при этом указывают еще двух авторов, а далее ставить «и др.» (et al.). Если авторов всего 4, то перечисляют все фамилии.

Ссылку на **книгу** следует оформлять следующим образом: имя автора (имена авторов), название работы, место издания, издательство, год издания, количество страниц.

Для коллективных монографий и сборников добавляется имя редактора (имена редакторов). Монографию, написанную коллективом авторов (более 4 человек), помещают в списке по заглавию книги. Через косую черту после заглавия указывают фамилии трех авторов, а дальше ставят «и др.»

Если описывается фрагмент более крупного документа и имеется указание на конкретный выпуск, том, часть и т. п., то они следуют после года издания. В конце описания – диапазон страниц.

Вид документа (дис., материалы конф., энцикл., сб. ст., избр. тр. и т. п.) помещается после названия, отделяясь двоеточием. Пробела перед двоеточием нет. Одно слово не сокращается («справочник», но «справ. пособие»; «учебник», но «учеб. для вузов»).

Электронные публикации, которым международной организацией International DOI Foundation (<http://www.doi.org>) присвоен цифровой идентификатор объекта (Digital Object Identifier, или doi), описываются аналогично печатным изданиям, с указанием doi без точки после него. В этом случае URL не приводится, поскольку doi позволяет однозначно идентифицировать объект в базах данных, в отличие от сетевого адреса, который может измениться.

Например:

D'Addato A.V. Secular trends in twinning rates // J Biosocial Sci. 2007. Vol. 39 (1). P. 147–151. doi:10.1017/s0021932006001337.

Если такого цифрового идентификатора нет, то следует указывать обозначение материалов для электронных ресурсов [Электронный ресурс].

Электронный адрес и дату обращения к документу в сети Интернет приводят всегда.

Например:

Белосу Н.А. Прагматическая реализация коммуникативных стратегий в кон- фликтном дискурсе [Электронный ресурс] // Мир лингвистики и коммуникации: Электрон. научн. журн. 2006. № 4. URL: http://www.tverlingua.by.ru/archive/005/5_3_1.htm (дата обращения: 15.12.2007).

Таблицы должны быть наглядными, компактными и содержать статистически обработанные материалы. Для создания таблиц следует использовать стандартные средства MS Word или Excel. Каждую таблицу нужно набирать через 1,5 интервала на отдельной странице и нумеровать последовательно в порядке первого ее упоминания в тексте. Каждая таблица должна иметь короткое название, а каждый столбец в ней – короткий заголовок (можно использовать аббревиатуры, расшифрованные в сносках). Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы. Указать, какие статистические параметры использовались для представления вариативности данных, например, стандартное отклонение или средняя ошибка средней арифметической. В качестве рекомендуемой альтернативы таблицам с большим числом данных следует применять графики. Название таблицы и приведенные сноски должны быть достаточны для понимания представленной в таблице информации без чтения текста статьи.

Рисунки должны быть представлены и в тексте, и самостоятельными файлами и удовлетворять следующим требованиям: расширение файла *.tif, *.jpg, *.png, *.gif; разрешение – не менее 300 dpi (пиксели на дюйм); рисунок должен быть обрезан по краям изображения; ширина рисунка – от 70 до 140 мм, высота – не более 200 мм.

Диаграммы и графики должны быть редактируемыми, черно-белыми или цветными. В гистограммах допустимо чередовать сплошную заливку и узор (штриховка, ромбики и т. п.), в графиках – использовать хорошо различимые маркеры и пунктиры. Все цифровые данные и подписи должны быть хорошо различимыми. Каждый рисунок следует сопровождать краткой подписью, которая вместе с приведенными на рисунке обозначениями должна быть достаточной для того, чтобы понять представленную на рисунке информацию без чтения текста статьи.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: postmaster@doctormedia.ru

директор
В.П. Смирнов
исполнительный директор
А.М. Шутая
шеф-редактор
Ж.Г. Оганезова
медицинские редакторы
Е.В. Каннер
А.А. Делендик
редактор-корректор
В.Н. Калинина
коммерческий директор
О.В. Филатова

отдел рекламы
Е.Л. Соснина
С.А. Борткевича

дизайн
Ю.В. Перевиспа
Е.В. Тестова

отдел распространения
М.В. Казаков
Е.В. Федорова
Е.А. Шинтяпина

техническая поддержка
версия в Интернет
К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»
Адрес: 107023, Москва,
ул. Электrozаводская, д. 20, стр. 3
Тираж 50000 экз. Заказ № 221482
Распространяется по подписке

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-41718
выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций

За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов без письменного разрешения редакции не допускается

Цена свободная

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК и включен в РИНЦ

Двухлетний импакт-фактор 0,593

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

28.09.2017

Реклама



IX РОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ И ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ – ПРОБЛЕМА XXI ВЕКА»

13–14 ДЕКАБРЯ 2017

Место проведения:

Бизнес-центр отеля
«Парк Инн Пулковская»,
Санкт-Петербург, пл. Победы, 1.
Ст. метро «Московская»

Регистрация

участников Форума:

13 декабря с 8.30
14 декабря с 8.30

В РАМКАХ ФОРУМА ПЛАНИРУЕТСЯ ПРОВЕДЕНИЕ ШКОЛ:

- Школа по аллергологии и иммунологии
 - Школа по нутрициологии и гастроэнтерологии
 - Школа по детской пульмонологии
 - Школа по детским инфекционным болезням
 - Школа по детской кардиологии и ревматологии
 - Школа по детской и подростковой дерматологии, косметологии
 - Школа повышения квалификации врача-педиатра
- А также состоится Рабочее совещание по проблемам аллергологии, иммунологии и вакцинопрофилактики в педиатрии

Участие для специалистов БЕСПЛАТНОЕ

В рамках Форума реализуется модель последипломного образования для врачей в формате непрерывного медицинского образования (НМО).

Онлайн-регистрация, заявки на участие в научной программе на сайте www.pediatriya-spb.ru
контакты: +7 (911) 848-66-97, conference@pediatriya-spb.ru



саб® симплекс

СИМЕТИКОН

- ✓ Устраняет пузырьки газа и затрудняет их образование
- ✓ Разрешён с первых дней жизни
- ✓ Не всасывается и полностью выводится из организма
- ✓ Может применяться длительно
- ✓ Может приниматься до, во время или после кормления
- ✓ Хорошо смешивается с жидкостями - например, с молоком

Малыш снова спокоен и безмятежен!

WWW.SABSIMPLEX.RU



PP-SAB-RUS-0081, 30.03.2017

Реклама



Хорошо без колик. С первых дней.^{1,2}



ООО «Пфайзер»: 123112, Москва, Пресненская наб., 10, БЦ «Башня на набережной» (блок С)

Тел. +7 (495) 287 50 00, факс +7 (495) 287 53 00

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Саб Симплекс П N014203/01.

2. Кешишян Е.С., Бердникова Е.К. Эффективность использования препаратов Симетикона (Саб Симплекс) у детей раннего возраста с явлениями кишечных колик, с повышенным газообразованием, срыгиванием // Врачебный контроль за здоровьем ребенка: настольная книга врача-педиатра / [Блохин Б. М. и др.]; Департамент здравоохранения г. Москвы, 2010

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Саб® Симплекс.

Международное непатентованное название: Симетикон. **Лекарственная форма:** Суспензия для приема внутрь. **Фармакотерапевтическая группа:** ветрогонное средство. **Показания к применению:** Применяется в качестве симптоматической терапии при усиленном газообразовании, метеоризме (в том числе в послеоперационном периоде). Противопоказания: Повышенная чувствительность к активному веществу симетикону или к любому из вспомогательных компонентов препарата, обструктивные заболевания желудочно-кишечного тракта, кишечная непроходимость. **Беременность и кормление грудью:** Саб® Симплекс можно применять во время беременности и кормления грудью. **Способ применения и дозы:** Внутрь. **Повышенное газообразование.** Новорожденные и дети грудного возраста (до 1 года жизни), получающие кормление из детской бутылочки: в каждую бутылку добавляют 15 капель (0,6 мл) суспензии. Саб® Симплекс хорошо смешивается с другими жидкостями, например, молоком. **Дети от года до 6 лет:** по 15 капель (0,6 мл) во время или после еды. При необходимости, дополнительно 15 капель на ночь. **Дети от 6 до 15 лет:** 20 - 30 капель (0,8 - 1,2 мл). **Взрослые:** 30 - 45 капель (1,2 - 1,8 мл). Эту дозу следует принимать каждые 4 - 6 ч; при необходимости она может быть увеличена. Саб® Симплекс лучше всего принимать во время или после еды, при необходимости, перед сном. Саб® Симплекс можно давать новорожденным перед кормлением с чайной ложки. Перед применением следует активно встряхнуть флакон. Чтобы суспензия начала поступать из пипетки, флакон следует перевернуть вверх дном и постучать по дну. Длительность применения зависит от динамики жалоб. Саб® Симплекс при необходимости можно принимать в течение длительного времени. **Побочное действие:** Возможны аллергические реакции. **Передозировка:** Случаи передозировки препаратом не известны. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Не установлено. **Особые указания:** Препарат Саб® Симплекс может применяться, в том числе и у больных сахарным диабетом, т.к. не содержит углеводов. **Форма выпуска:** Суспензия для приема внутрь 69,19 мг/мл. По 30 мл во флаконы светозащитного стекла с капельным устройством (25 капель в 1 мл). Каждый флакон вместе с инструкцией помещают в картонную пачку. **Условия хранения:** при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке. **Условия отпуска из аптек:** без рецепта. **Перед применением препарата необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению П N014203/01.**

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ СЛЕДУЕТ
ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ, ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

Сиалор® аква

МОРСКАЯ ВОДА

**Препарат для ежедневной гигиены
полости носа самых маленьких**

- Очищает слизистую от бактерий и вирусов, увеличивая сопротивляемость в период простуд
- Сбалансированный солевой состав морской воды
- Общий объем препарата 100 мл

0+



Сиалор® рино

ОКСИМЕТАЗОЛИН

Препарат от заложенности носа с рождения

- Действующее вещество Сиалор® рино оксиметазолин начинает действовать быстро, в течение нескольких минут*
- Эффективность до 12 часов
- 5 курсов лечения в одной упаковке

1-6 лет

0-1 года



* Согласно инструкции по применению лекарственного препарата Сиалор® рино ЛП 001418

www.sialor.ru


RENEWAL