

ПЕДИАТРИЯ

НЕВРОЛОГИЯ

Послеоперационная когнитивная дисфункция у детей: патогенетические механизмы влияния общих анестетиков на развивающийся мозг, развитие отсроченного когнитивного дефицита; стресс у детей: как активировать адаптационные резервы у ребенка

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Функциональные гастроинтестинальные расстройства у детей раннего возраста: классификация, современный взгляд на механизмы развития и возможности терапии; кишечная микробиота и иммунитет; мукозальный гомеостаз

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Современный подход к терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей; возможности внедрения международного протокола по ведению детей с энтеровирусным везикулярным стоматитом на амбулаторном этапе



4 602009 279522



Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ»

Журнал «РМЖ» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам 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 редколлегией, 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 пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа 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 <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. 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 ввести 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.

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 на английском. 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.

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Каприн А.Д., академик РАН

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бабанов С.А., профессор, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Древаль А.В., профессор, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Дутов В.В., профессор, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Заплатников А.А., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Карпов Ю.А., профессор, ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва

Кириенко А.И., академик РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Куташов В.А., профессор, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Лещенко И.В., профессор, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

Логутова Л.С., профессор, ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва

Маркова Т.П., профессор, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Мишушкин О.Н., профессор, ФГБУ ДПО ЦГМА, Москва

Олисова О.Ю., профессор, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Пирадов М.А., академик РАН, ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

Свиштушкин В.М., профессор, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Чичасова Н.В., профессор, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Яковлев С.В., профессор, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Аведисова А.С., профессор, ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

Анциферов М.Б., профессор ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва

Арутюнов Г.П., член-корр. РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Барбараш О.Л., член-корр. РАН, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, директор ФГБНУ «НИИ КПССЗ», Кемерово

Бельская Г.Н., профессор, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Гепле Н.А., профессор, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Игнатова Г.Л., профессор, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Козлов Р.С., профессор, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Колобухина Л.В., профессор, ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

Кривобородов Г.Г., профессор, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Парфенов А.И., профессор, МКНЦ ДЗМ, Москва

Рязанцев С.В., профессор, ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» Минздрава России

Серов В.Н., академик РАН, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Фриго Н.В., д.м.н., ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ, Москва

Шляпников С.А., профессор, ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

Шостак Н.А., профессор, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

PMJ

№ 9, 2018

ООО «ПРАЙМ-МЕДИА»

105082, г. Москва,
ул. Бакунинская, д. 23-41
Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55
Электронная почта:
postmaster@doctormedia.ru
WWW адрес: <http://www.rmj.ru>
для корреспонденции:
п/о 105064, а/я 399

директор

А.М. Шутая

главный редактор

А.Д. Каприн

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинские редакторы

И.А. Королева

Е.В. Каннер

редактор-корректор

В.Н. Калинина

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

Е.А. Соснина

С.А. Борткевича

дизайн

Д.Б. Баранов

В.В. Рочев

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтяпина

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Адрес редакции:

105066, Москва, ул. Спартаковская, д. 16, стр. 1

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, Москва,

ул. Электрозаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 50 000 экз. Заказ № 241787

Распространяется по подписке (индекс 57972)

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 РИНЦ 0,476

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

05.09.2018

Главный редактор номера – профессор А.Л. Заплатников

Содержание

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

Алгоритм диагностики и лечения железодефицитных состояний у детей

Т.М. Васильева, И.Н. Захарова, А.Л. Заплатников, С.И. Лазарева, Е.Б. Мачнева 2

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Современный подход к терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей с применением инозина пранобекса

Е.И. Краснова, Н.И. Хохлова, В.В. Проворова, Л.М. Панасенко, И.В. Куимова 8

Уменьшение лекарственной нагрузки на детский организм: опыт использования эфирных масел для профилактики и лечения острых респираторных инфекций

Л.С. Старостина 13

Оценка возможности внедрения международного протокола по ведению детей с энтеровирусным везикулярным стоматитом на амбулаторном этапе оказания педиатрической помощи

С.А. Царькова, Г.А. Мороз, Н.И. Бируля 17

АЛЛЕРГОЛОГИЯ/ИММУНОЛОГИЯ

Аллергический ринит: подходы к диагностике и лечению

А.А. Чотчаева, А.И. Колотилина, И.А. Корсунский, Г.И. Смирнова, А.И. Асманов, Д.Б. Мунблит 22

Целесообразность неонатального скрининга первичных иммунодефицитных состояний

И.А. Корсунский, М.А. Гордукова, А.С. Смирнова, Д.Б. Мунблит, Н.В. Давыдова, И.Г. Козлов, А.П. Продеус, А.А. Корсунский, А.Г. Румянцев 29

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Функциональные гастроинтестинальные расстройства у детей раннего возраста: современный взгляд на механизмы развития и возможности терапии

Т.В. Казюкова, В.К. Котлуков 33

Кишечная микробиота и иммунитет: иммуномодулирующие эффекты *Lactobacillus rhamnosus GG*

И.А. Оганезова 39

НЕВРОЛОГИЯ/ПСИХИАТРИЯ

Стресс у детей: как активировать адаптационные резервы у ребенка

Е.С. Акарачкова, Д.В. Блинов, О.В. Котова, Л.Р. Кадырова, Д.И. Лебедева, И.М. Мельникова, А.С. Сорокина, Е.В. Травникова, Е.В. Царева 45

Послеоперационная когнитивная дисфункция у детей (обзор литературы)

М.В. Пантелеева, А.М. Овезов, А.С. Котов, А.В. Луговой, А.В. Князев 52

Опыт применения релиз-активных препаратов в лечении психических нарушений у детей раннего возраста

Г.В. Козловская, М.А. Калинина, М.В. Иванов, Л.Ф. Кремнева, Т.А. Крылатова 57

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

К вопросу о патогенезе атеросклероза и коррекции атерогенных нарушений у детей

Е.В. Неудухин, И.Г. Морено 62

Эффективность синбиотиков у детей с атопическим дерматитом

Т.Г. Маланичева, Н.В. Зиятдинова, И.Н. Сердинская 69

Алгоритм диагностики и лечения железодефицитных состояний у детей

Т.М. Васильева^{1,2}, профессор И.Н. Захарова¹, профессор А.Л. Заплатников¹,
к.м.н. С.И. Лазарева², к.м.н. Е.Б. Мачнева¹

¹ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

² ГБУЗ ДГП № 133 ДЗМ, Москва

РЕЗЮМЕ

Железодефицитные состояния (ЖДС) — самые распространенные дефицитные состояния в человеческой популяции, наиболее часто встречающиеся у детей и женщин репродуктивного возраста. В зависимости от степени выраженности дефицита железа в организме выделяют латентное железодефицитное состояние (ЛЖДС) и железодефицитную анемию (ЖДА). Клинические проявления ЖДС неспецифичны, в связи с чем их диагностика основана на выявлении характерных лабораторных изменений, к которым относятся: снижение концентрации в сыворотке крови железа, ферритина и уменьшение индекса насыщения трансферрина железом. При этом, если указанные лабораторные маркеры выявляются при нормальном уровне гемоглобина, констатируют ЛЖДС. В тех же случаях, когда одновременно с лабораторными признаками железодефицита имеет место и гипохромная микроцитарная анемия (критериями которой являются снижение концентрации гемоглобина, уменьшение значений «цветовых индексов» и среднего объема эритроцитов), диагностируют ЖДА. При этом независимо от формы ЖДС основной метод терапии — применение препаратов железа. Выбор конкретных железосодержащих лекарственных средств, а также способ их введения, продолжительность курса лечения и режим дозирования зависят от исходной степени выраженности железодефицита, возраста ребенка и состояния его здоровья в целом.

Ключевые слова: анемия, дети, железодефицитные состояния, железодефицитная анемия, латентное железодефицитное состояние.

Для цитирования: Васильева Т.М., Захарова И.Н., Заплатников А.Л. и др. Алгоритм диагностики и лечения железодефицитных состояний у детей // РМЖ. 2018. № 9. С. 2–7.

ABSTRACT

Algorithm for diagnosis and treatment of iron deficiency in children

T.M. Vasilyeva^{1,2}, I.N. Zakharova¹, A.L. Zaplatnikov¹, S.I. Lazareva², E.B. Machneva¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

² Children's City clinic № 133 of the Moscow City Health Department

Iron deficiency disorders (IDD) are the most common deficiency conditions in the human population, most common in children and women of reproductive age. Depending on the degree of severity of iron deficiency in the body, the latent iron deficiency state (LID) and iron deficiency anemia (IDA) are identified. The clinical manifestations of IDD are non-specific, and therefore their diagnosis is based on the identification of characteristic laboratory changes, which include: a decrease in the serum concentration of iron, ferritin and a decrease in the saturation index of transferrin by iron. In this case, if these laboratory markers are detected at a normal level of hemoglobin, the LID is diagnosed. In the same cases, when hypochromic, microcytic anemia takes place simultaneously with laboratory signs of iron deficiency (the criteria of which are reduction of hemoglobin concentration, decrease in the values of «blood color indices» and average volume of erythrocytes), the IDA diagnosed. At the same time, irrespective of the form of iron deficiency, the main method of therapy is the use of iron preparations. The choice of specific iron-containing drugs, as well as the way they are administered, the duration of the course of treatment and the dosage regimen depend on the initial degree of severity of iron deficiency, the age of the child and the state of the health in general.

Key words: anemia, children, iron deficiency, iron deficiency anemia, latent iron deficiency.

For citation: Vasilyeva T.M., Zakharova I.N., Zaplatnikov A.L. et al. Algorithm for diagnosis and treatment of iron deficiency in children // RMJ. 2018. № 9. P. 2–7.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Железодефицитные состояния (ЖДС) — самые распространенные дефицитные состояния в человеческой популяции, которые наиболее часто встречаются у детей и женщин репродуктивного возраста [1–7]. Так, установлено, что явный или скрытый дефицит железа имеет место практически у половины детей дошкольного возраста и бере-

менных женщин [8]. При этом отмечено, что распространенность ЖДС неодинакова в различных странах и зависит от социальных и экономических условий [1].

Особо следует подчеркнуть, что вопросы своевременной диагностики и адекватного лечения ЖДС имеют наибольшую остроту в детской практике. При этом актуальность проблемы ЖДС в педиатрии обусловлена

не только широким распространением, но и существенным неблагоприятным влиянием дефицита железа на состояние здоровья детей. Доказано, что ЖДС является причиной нарушения функций многих органов и систем организма. Это обусловлено тем, что железо входит в состав многих белков (гемоглобин, миоглобин, цитохромы, железосеропротеиды, оксидазы, гидроксилазы, супероксиддисмутазы и др.), обеспечивающих системный и клеточный аэробный метаболизм и окислительно-восстановительный гомеостаз организма в целом. Так, цитохромы и железосеропротеиды необходимы для транспорта электронов, а гемоглобин — для транспорта кислорода. В свою очередь, такие железосодержащие белки, как оксидазы, гидроксилазы и супероксиддисмутазы, обеспечивают адекватный уровень окислительно-восстановительных реакций в организме [9, 10]. Установлено, что недостаточное содержание в организме железа неблагоприятно сказывается на метаболических процессах, что приводит к нарушению функционирования различных органов и систем. При этом доказано, что прогрессирующее ЖДС сопровождается анемией, нарушением роста и развития детей, в частности психомоторного развития, изменением поведения, снижением интеллекта, дисфункциями иммунитета и другими патологическими проявлениями [1–9, 11–13].

Причины развития ЖДС

Основными причинами ЖДС являются недостаточное поступление железа в организм, плохое его всасывание в кишечнике и повышенные потери. При этом следует отметить, что для определенных этапов роста и развития детского организма имеются характерные факторы риска ЖДС. Так, в антенатальном периоде к дефициту железа в организме плода и новорожденного приводят: нарушение маточно-плацентарного кровообращения, фетоплацентарные и фетоматеринские кровотечения, фетофетальная трансфузия при многоплодной беременности, внутриутробная мелена, недоношенность, а также дефицит железа у матери (длительный латентный). Факторами риска развития ЖДС в интранатальный период являются: преждевременная перевязка пуповины, фетоплацентарная трансфузия, геморрагический синдром различного генеза (кровотечения из-за травматичных акушерских пособий или аномалий развития плаценты и сосудов пуповины) [1, 6].

В постнатальном периоде ведущая роль в развитии ЖДС у детей принадлежит алиментарному фактору. Так, на первом году жизни неадекватное вскармливание ребенка (использование неадаптированных молочных заменителей грудного молока, позднее введение мясных продуктов, недостаточное содержание железа в рационе детей с ускоренными темпами роста — недоношенные, макросоматики, лимфатики) приводит к ЖДС. В последующие периоды детства алиментарный фактор также может играть ведущую роль в развитии ЖДС (нарушение пищевого поведения, веганство, вегетарианство). Особое внимание необходимо обратить на то, что фактором риска ЖДС может стать несбалансированное питание с недостаточным содержанием мясных продуктов в рационе детей, профессионально занимающихся спортом [1, 6].

Нарушение всасывания железа из кишечника может быть обусловлено различными заболеваниями ЖКТ (наследственные и приобретенные синдромы мальабсорбции, хронические воспалительные заболевания кишечника, паразитарные инвазии). Среди основных причин ЖДС,

связанных с повышенными потерями железа из организма, следует отметить длительный легкий геморраж из ЖКТ при гастроинтестинальных проявлениях пищевой аллергии (у детей раннего возраста — наиболее часто на белки коровьего молока), а также кровотечения различной локализации и этиологии. При этом группой особо высокого риска по развитию ЖДС являются девушки в период становления менструальной функции [1, 6].

Клиническая картина ЖДС

Развитие ЖДС имеет стадийный характер. При этом сначала происходит опустошение тканевых запасов железа, в то время как в органах кроветворения его уровень остается в пределах нормативных значений. В результате уменьшения содержания железа в тканях снижается активность железосодержащих ферментов, что проявляется симптомами сидеропении. Клинически при этом можно отметить сухость кожи; ломкость, слоистость, поперечную исчерченность и ложкообразную форму ногтей; глоссит, гингивит, стоматит, дисфагию, диспепсические нарушения. Следует подчеркнуть, что на ранних стадиях ЖДС значимых нарушений эритропоэза нет, что и определяет отсутствие анемического синдрома в этот период. Состояние, при котором недостаток железа в тканях и органах организма не сопровождается анемией, принято называть *латентным железodefицитом*. В случае дальнейшего нарастания дефицита железа в организме уменьшается его содержание и в органах кроветворения. Это приводит к снижению синтеза гемоглобина и развитию анемии. На данном этапе к клиническим проявлениям сидеропении добавляется симптоматика анемического синдрома (вялость, слабость, быстрая утомляемость, снижение физической активности, тахикардия, приглушенность сердечных тонов и т. д.). Стадию ЖДС, при которой уменьшение содержания железа в организме сопровождается нарушением эритропоэза с развитием гипохромной микроцитарной анемии, терминологически определяют как *железodefицитную анемию (ЖДА)* [1–7].

Диагностика ЖДС

Принимая во внимание низкую специфичность клинических проявлений сидеропении и анемического синдрома, критериями диагностики латентного железodefицита (ЛЖДС) и ЖДА являются характерные лабораторные признаки. При этом показано, что для верификации ЖДС могут быть использованы рутинные лабораторные методы исследования, которые доступны для широкой практики (клинический анализ крови, определение в сыворотке крови железа, ферритина и общей железосвязывающей способности с последующим вычислением коэффициента насыщения трансферрина железом). Особо следует отметить, что поскольку ферритин относится к белкам воспаления, то его определение должно проводиться одновременно с С-реактивным белком (СРБ) [1–7, 14, 15].

При этом следует подчеркнуть, что для корректной трактовки клинического анализа крови необходимо оценить все показатели, представленные в гемограмме. Нельзя ограничиваться только анализом уровня гемоглобина, лейкоцитов и СОЭ. Должны быть обязательно интерпретированы такие показатели, как количество эритроцитов и ретикулоцитов, эритроцитарные индексы, «лейкоцитарная формула», абсолютные значения нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, тромбоцитов, а также тромбоцитарные индексы [14–16].

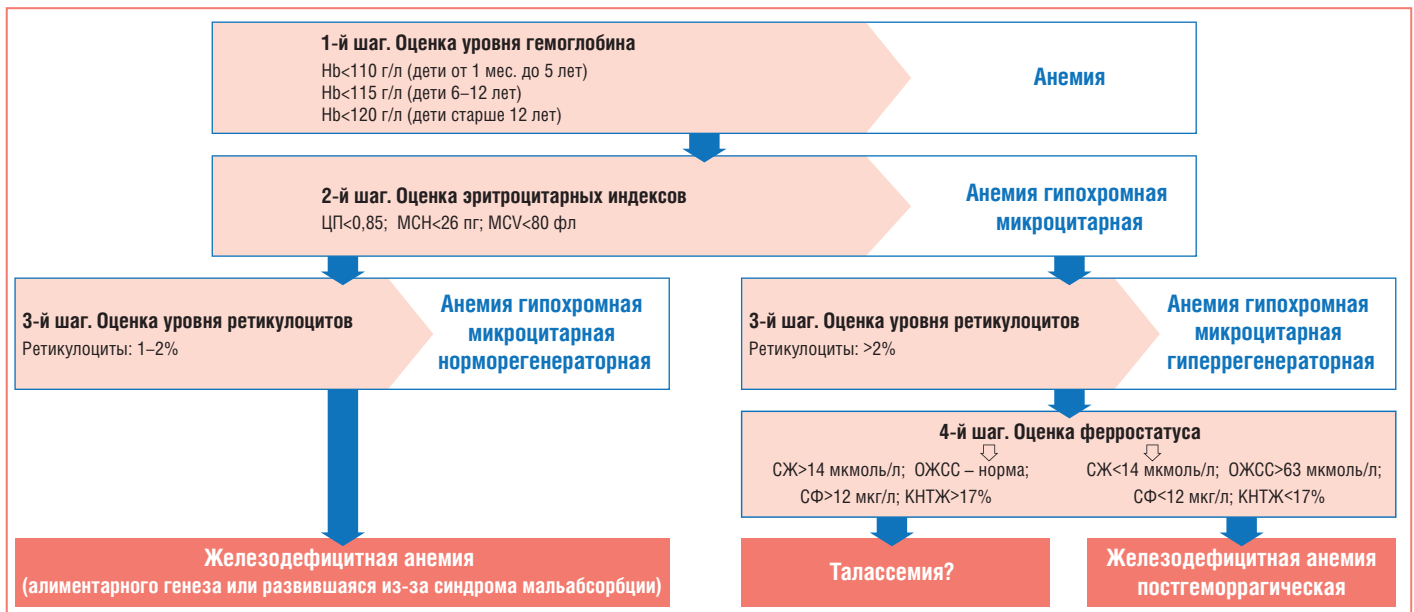


Рис. 1. Алгоритм диагностики ЖДА у детей

Лабораторным критерием анемии является снижение концентрации гемоглобина ниже возрастной нормы. При этом установлено, что нижней границей нормы гемоглобина для детей в возрасте от 1 мес. до 5 лет является уровень 110 г/л, для детей 6–12 лет — 115 г/л, для детей старше 12 лет и подростков — 120 г/л. Следует отметить, что уже на первом этапе расшифровки клинического анализа крови можно не только выявить анемию, но и определить ее тяжесть. Критерием тяжести анемии является степень снижения концентрации гемоглобина (Hb). Так, у детей старше одного месяца жизни используются следующие подходы: снижение Hb до 90 г/л — признак легкой анемии, уровень Hb в пределах 70–90 г/л — маркер среднетяжелой анемии, снижение Hb ниже 70 г/л — критерий тяжелой анемии [6].

Выявление лабораторных признаков анемии определяет необходимость обязательной одновременной оценки значений и других показателей гемограммы. Если при этом анемия сочетается с другими изменениями в клиническом анализе крови (лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения), к курации пациента необходимо привлекать гематолога. В тех же случаях, когда в клиническом анализе имеют место только маркеры анемии, врач-педиатр может продолжить поиск причин заболевания самостоятельно. Для этого следующим диагностическим шагом является оценка эритроцитарных индексов, представленных в анализе крови (рис. 1). При этом в первую очередь обращают внимание на показатели, характеризующие степень насыщения эритроцитов гемоглобином. К ним относятся цветовой показатель (ЦП) и среднее содержание гемоглобина в эритроците — МСН (Mean Corpuscular Hemoglobin). В зависимости от степени насыщения эритроцитов гемоглобином различают анемии нормохромную (адекватное содержание Hb в эритроцитах), гипохромную (недостаточное содержание Hb в эритроцитах) и гиперхромную (избыточное содержание Hb в эритроцитах).

При снижении гемоглобина ниже возрастной нормы и обнаружении признаков гипохромии эритроцитов (ЦП < 0,85, МСН < 26 пг) делают вывод о наличии гипохромной анемии. Одновременный анализ значений среднего объема эритроцитов — МСV (Mean Corpuscular Volume) позволяет дополнительно охарактеризовать выявленную анемию как микроцитарную, нормоцитарную или макро-

цитарную. В тех случаях, когда имеются признаки гипохромной микроцитарной анемии, необходимо проводить дифференциальный диагноз между ЖДА, сидеробластозом и талассемией. Для этого на следующем этапе расшифровки показателей гемограммы оценивают уровень ретикулоцитов (см. рис. 1). Если количество ретикулоцитов при этом соответствует нормативным значениям (1–2%), это значит, что анемия имеет норморегенераторный характер. В этом случае все характеристики анемии — гипохромия (ЦП < 0,85, МСН < 26 пг) и микроцитоз (МСV < 80 фл) эритроцитов, норморегенерация (ретикулоциты 1–2%) — позволяют сделать вывод о наличии у пациента ЖДА (см. рис. 1). При этом особо следует подчеркнуть, что гипохромный микроцитарный норморегенераторный характер анемии типичен для ЖДА алиментарного генеза, а также для тех вариантов ЖДА, которые обусловлены нарушением всасывания железа в кишечнике (синдром мальабсорбции, воспалительные заболевания кишечника, гелиминтозы).

В тех же случаях, когда гипохромная микроцитарная анемия сопровождается повышением уровня ретикулоцитов (>2%), констатируют гиперрегенераторный характер анемии. При этом следует помнить, что указанные характеристики анемии могут быть как при ЖДА, развившейся в результате кровопотери (постгеморрагическая ЖДА), так и при талассемии. Напомним, что талассемии — это группа наследственных заболеваний, обусловленных нарушением синтеза альфа- или бета-цепей гемоглобина, при которых уровень железа в организме не только не снижается, но в ряде случаев даже повышен. Установлено, что талассемия имеет четкую этническую связь. Так, бета-талассемия чаще всего встречается у выходцев из Средиземноморья, Среднего Востока и Индии, а альфа-талассемия — у выходцев из Африки и Юго-Восточной Азии. Учитывая это, при выявлении гипохромной микроцитарной анемии у ребенка с указанной этнической принадлежностью, помимо поиска типичных клинических (легкая иктеричность, гепатоспленомегалия) и лабораторных (мишеневидность эритроцитов) проявлений талассемии, необходимо детализировать семейный анамнез, обращая особое внимание на состояние здоровья ближайших родственников (хроническая анемия, гепатоспленомегалия, холелитиаз с молодого возраста и др.) [17–20].

Таким образом, при выявлении гипохромной микроцитарной гиперрегенераторной анемии необходимо проводить дифференциальный диагноз между ЖДА постгеморрагического генеза и талассемией (см. рис. 1). Поскольку при талассемии, в отличие от ЖДА, содержание железа в организме не снижается, то для уточнения генеза заболевания в этом случае необходимо исследовать ферростатус ребенка. Для этого в сыворотке крови определяют уровень железа (СЖ), ферритина (ФС), общей железосвязывающей способности (ОЖСС), а также вычисляют коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТЖ). Одновременно с ФС целесообразно исследовать СРБ, т. к. ферритин относится к белкам воспаления и его значение может иметь ложноположительный уровень при воспалительном процессе в организме.

Если при обследовании ребенка с гипохромной микроцитарной гиперрегенераторной анемией обнаруживается нормальный или повышенный уровень ЖС, ФС (при нормальных значениях СРБ) и КНТЖ, то необходимо в первую очередь предположить наличие талассемии. Для этого пациента направляют на консультацию к гематологу, который проводит исследование осмотической резистентности эритроцитов, электрофорез гемоглобина, а при необходимости рекомендует генетическое обследование. Если гипохромная микроцитарная гиперрегенераторная анемия сопровождается снижением СЖ (<14 мкмоль/л), ФС (<12 мкг/л), КНТЖ (<17%) и одновременным повышением ОЖСС (>63 мкмоль/л), то имеет место ЖДА постгеморрагического генеза (см. рис. 1).

ДИАГНОСТИКА ЛАТЕНТНЫХ ЖДС

Лабораторные критерии снижения содержания железа в организме (СЖ<14 мкмоль/л, ФС<12 мкг/л, КНТЖ<17%, ОЖСС>63 мкмоль/л) используются не только для диагностики ЖДА, но и для верификации ЛЖДС (табл. 1). Следует напомнить, что ЛЖДС — это начальная стадия дефицита, при которой истощаются тканевые запасы железа в организме, но еще отсутствуют глубокие нарушения эритропоэза, что и объясняет отсутствие анемического синдрома. В результате этого лабораторные изменения при ЛЖДС характеризуются только особенностями ферростатуса, типичными для железодефицита, и не сопровождаются признаками анемии. Поскольку клинические признаки ЛЖДС неспецифичны, а анемический синдром на ранних стадиях железодефицита в организме отсутствует, то в подавляющем большинстве случаев ЛЖДС не диагностируется. В связи с этим истинная частота распространенности ЛЖДС в детской популяции (в т. ч. в России) остается неуточненной. В то же время результаты проведенных пилотных исследований свидетельствуют о том, что в целевых группах и/или в определенных регионах нашей страны частота ЛЖДС может достигать 40% [5–7, 20–24]. В связи с этим актуальность проведения скрининга для своевременного выявления ЛЖДС не вызывает сомнений. Однако понятно, что в условиях рутинной педиатрической практики скрининг ЖДС, основанный на определении в венозной крови ферростатуса, в подавляющем большинстве случаев не может быть реализован. В связи с этим в настоящее время активно изучаются альтернативные способы ранней диагностики ЛЖДС, основанные на исследовании новых показателей клинического анализа крови [6, 16, 23, 24].

Таблица 1. Лабораторные критерии ЖДС у детей [6]

Лабораторные показатели	Диагностический уровень
Сывороточное железо (СЖ)	<14 мкмоль/л
Общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС)	>63 мкмоль/л
Коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТЖ)	<17%
Сывороточный ферритин (СФ)*	<12 мкг/л

* Исследование СФ должно обязательно проводиться с одновременным определением СРБ

Появление в практическом здравоохранении гематологических анализаторов последнего поколения позволяет при исследовании клинического анализа крови дополнительно определить степень насыщения ретикулоцитов гемоглобином (показатель Ret-Hb) и разницу между содержанием гемоглобина в зрелых эритроцитах и в ретикулоцитах (показатель Delta-Hb) [25]. При этом установлено, что с помощью корректной оценки указанных показателей можно выявить начальные нарушения синтеза гемоглобина при ЛЖДС. Так, если у детей из групп риска по развитию железодефицита отсутствует анемия (концентрация Hb в пределах нормы), а эритроциты характеризуются нормохромией (MCH=26–32 пг) и нормоцитозом (MCV=80–95 фл), то особое внимание необходимо уделить оценке таких показателей, как Ret-Hb и Delta-Hb. При этом выявление снижения среднего содержания гемоглобина в ретикулоцитах (Ret-Hb <26 пг) и увеличения различий в насыщении гемоглобином эритроцитов и ретикулоцитов (Delta-Hb >2 пг) позволяет сделать вывод о том, что у ребенка имеет место значимое ЛЖДС с начальными признаками нарушений эритропоэза. Данное заключение основано на том, что ретикулоциты несут «самую свежую» информацию о состоянии эритропоэза, т. к. они обнаруживаются в кровотоке только в течение первых суток после выхода из костного мозга, средняя же продолжительность жизни эритроцитов составляет 120 дней. Таким образом, выявление низких значений насыщения ретикулоцитов гемоглобином (Ret-Hb <26 пг) и увеличение уровня Delta-Hb, при одновременном отсутствии анемии, гипохромии и микроцитоза эритроцитов, является маркером ЛЖДС (рис. 2). В диагностически сложных случаях для верификации ЖДС могут быть использованы такие лабораторные показатели, как цинк-протопорфирин и растворимые трансферриновые рецепторы, характеризующиеся высокой чувствительностью и специфичностью, однако их определение малодоступно для широкой практики [26, 27].

Терапия ЖДС

В основе терапии ЖДС, как латентных, так и манифестных, лежит рациональное применение препаратов железа. В подавляющем большинстве случаев для лечения ЖДС используют пероральные формы препаратов железа. Следует отметить, что в современном лекарственном арсенале врача-педиатра имеются различные по составу (солевые, гидроксид полимальтозные комплексы) и форме выпуска (таблетки, капсулы, сиропы, капли) препараты железа. Расчет индивидуальных доз препаратов при этом, независимо от формы выпуска, должен проводиться с учетом содержания элементарного железа в лекарственном сред-

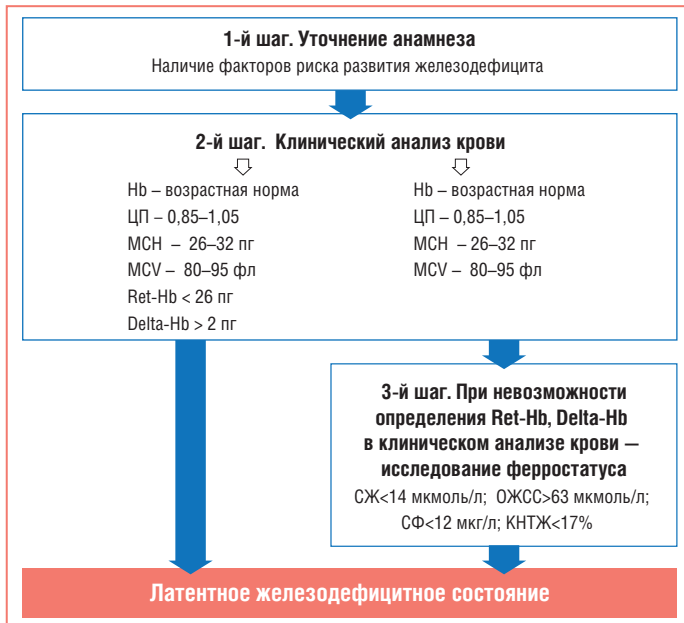


Рис. 2. Алгоритм диагностики ЛЖДС у детей из групп риска

стве. Так, если используются препараты железа в виде гидроксид полимальтозного комплекса, то суточная доза элементарного железа должна составлять 5 мг/кг в сутки. В тех случаях, когда применяют солевые препараты железа, рекомендуются следующие суточные дозы элементарного железа: детям в возрасте до 3-х лет — 3 мг/кг в сутки; детям старше 3-х лет — 45–60 мг/сут; подросткам — до 120 мг/сут. При этом у детей начиная с 6 лет и у подростков для лечения ЛЖДС и ЖДА может с успехом применяться обновленная формула хорошо известного препарата **Тардиферон** [28].

Тардиферон является пролонгированным препаратом, в котором железо представлено в виде сульфата двухвалентного железа [28]. Следует отметить, что результаты исследований фармакокинетических особенностей обновленной формулы препарата Тардиферон [29, 30] свидетельствуют о пролонгированном высвобождении железа в желудочно-кишечном тракте. При этом было показано, что продолжительное высвобождение железа из препарата способствует его оптимальной абсорбции и хорошей переносимости [29, 30]. Подтверждение хорошей переносимости препарата Тардиферон, а также его высокой клиническо-экономической эффективности получено и в серии отечественных исследований [31, 32]. В 1 таблетке препарата Тардиферон содержится 80 мг элементарного железа, что позволяет рекомендовать следующий режим дозирования: детям 6–10 лет — 1 таблетка в сутки; детям старше 10 лет и подросткам — 1–2 таблетки в сутки [28]. Препарат Тардиферон принимают перед едой (не разжевывая), запивая водой, или во время приема пищи. Следует помнить, что препарат Тардиферон не рекомендуется применять одновременно с антацидами и тетрациклинами. Кроме этого, необходимо учитывать, что всасывание в кишечнике железа уменьшается при одновременном использовании продуктов, содержащих полифенолы (бобы, орехи, чай, кофе), фитаты (зерновые, бобовые, овощи, орехи) и большое количество пищевых волокон.

При правильно установленном диагнозе ЖДА, адекватном выборе препаратов железа и корректно подобран-

ной дозе в клиническом анализе крови на 10–14-й день терапии отмечается увеличение ретикулоцитов, а к концу 3–4-й недели лечения — прирост гемоглобина на 10 г/л. Нормализация уровня гемоглобина достигается через 4–8 нед. от начала терапии. В тех случаях, когда на фоне адекватно проводимой терапии в декретируемые сроки в клиническом анализе крови отсутствуют ожидаемые позитивные сдвиги, следует усомниться в правильности диагноза. Учитывая, что гипохромия эритроцитов характерна не только для ЖДА, но и для сидеробластоза и талассемии, необходимо отменить препараты железа и вернуться к диагностическому поиску причин анемии.

Считаем необходимым обратить внимание еще на один очень важный аспект — строгое соблюдение рекомендованной продолжительности применения препаратов железа при лечении ЖДС. К сожалению, на практике эти рекомендации не всегда строго соблюдаются. Нормализация уровня гемоглобина, которая, как правило, отмечается в течение 1–2 мес. от начала лечения, не должна быть поводом для отмены препаратов железа. Это обусловлено тем, что купирование анемии свидетельствует только о нормализации эритропоэза, в то время как дефицит железа в тканевых депо все еще сохраняется. Иными словами, купирование ЖДА — это устранение только верхушки айсберга, тогда как его основная часть (ЛЖДС) скрыта под водой. В связи с этим необходимо четко придерживаться следующего правила: продолжительность лечения препаратами железа определяется выраженностью ЖДС и степенью тяжести анемии. Так, при легкой степени ЖДА курс лечения препаратами железа составляет 3 мес., при среднетяжелой — 4,5 мес., при тяжелой степени — до 6 мес. [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение целесообразно еще раз отметить, что ранняя диагностика ЖДС, их своевременная и адекватная коррекция с помощью препаратов железа позволят существенно снизить риск нарушений функционирования различных органов и систем растущего организма, что не только позитивно скажется на состоянии здоровья ребенка, но и улучшит качество его жизни в целом.

Литература

- Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers. Geneva: World Health Organization, 2001. 114 p.
- Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. Железодефицитные состояния у детей: учеб. пособие. К.: БЭСТ-В, 1997. 33 с. [Korovina N.A., Zaplatnikov A.L., Zakharova I.N. Zhelezodefitsitnyye sostoyaniya u detej: ucheb. posobiye. K.: BEST-V, 1997. 33 s. (in Russian)].
- Казюкова Т.В., Самсыгина Г.А., Левина А.А. и др. Дефицит железа у детей: проблемы и решения // Педиатрия. 2002. № 1. С.17–19 [Kazyukova T.V., Samsygina G.A., Levina A.A. i dr. Defitsit zheleza u detej: problemy i resheniya // Peditriya. 2002. № 1. S.17–19 (in Russian)].
- Захарова И.Н., Коровина Н.А., Малова Н.Е. Современные аспекты диагностики и лечения железодефицитных состояний у детей // Вопросы современной педиатрии. 2002. Т.1. № 1. С.60–62 [Zakharova I.N., Korovina N.A., Malova N.Ye. Sovremennyye aspekty diagnostiki i lecheniya zhelezodefitsitnykh sostoyanij u detej // Voprosy sovremennoj pediatrii. 2002. T.1. № 1. S.60–62 (in Russian)].
- Тарасова И.С. Разработка и научное обоснование скрининга железодефицитных состояний у подростков: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. М., 2013. 67 с. [Tarasova I.S. Razrabotka i nauchnoye obosnovaniye skringinga zhelezodefitsitnykh sostoyanij u podrostkov: avtoref. dis. ... d-ra. med. nauk. M., 2013. 67 s. (in Russian)].
- Диагностика и лечение железодефицитной анемии у детей и подростков: пособие для врачей / под ред. А.Г. Румянцевой, И.Н. Захаровой. М., 2015. 75 с. [Diagnostika i lecheniye zhelezodefitsitnoj anemii u detej i podrostkov: posobiye dlya vrachej / pod red. A.G. Rumyantsevoj, I.N. Zakharovoy. M., 2015. 75 s. (in Russian)].
- Захарова И.Н., Мачнева Е.Б. Лечение и профилактика железодефицитных состояний у детей // РМЖ. 2013. № 14. С.789–792 [Zakharova I.N., Machneva Ye.B. Lecheniye i profilaktika zhelezodefitsitnykh sostoyanij u detej // RMZH. 2013. № 14. S.789–792 (in Russian)].

8. Osendarp S., Murray-Kolb L., Black M. Case study on iron in mental development — in memory of John Beard (1947–2009) // *Nutr. Rev.* 2010. Vol. 68 (Suppl. 1). P.48–52.

9. Iron nutrition in health and disease / Ed. L. Hallberg, N.G. Asp. London: Libbey and Co, 1996.

10. Эллиот В., Эллиот Д. Биохимия и молекулярная биология. М.: Изд-во НИИ Биомедицинской химии РАМН, 2000. С.311–321 [Elliot V., Elliot D. Biokhimiya i molekulyarnaya biologiya. M.: Izd-vo NII Biomeditsinskoy khimii RAMN, 2000. S.311–321 (in Russian)].

11. Lozoff B., Jimenez E., Hagen J. et al. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy // *Pediatrics.* 2000. Vol. 105. P. E51.

12. Lozoff B., Jimenez E., Smith J.B. Double burden of iron deficiency in infancy and low socioeconomic status: a longitudinal analysis of cognitive test scores to age 19 years // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2006. Vol. 160 (11). P.1108–1113.

13. Grantham-McGregor S., Ani C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children // *J. Nutr.* 2001. Vol. 131. P.649–668.

14. Долгов В. В., Луговская С. А., Морозова В. Т., Почтарь М. Е. Лабораторная диагностика анемий. Тверь: Губернская медицина, 2001. [Dolgov V.V., Lugovskaya S.A., Morozova V.T., Pochtar' M. Ye. Laboratornaya diagnostika anemiy. Tver': Gubernskaya meditsina, 2001 (in Russian)].

15. Луговская С. А., Морозова В. Т., Почтарь М. Е., Долгов В. В. Лабораторная гематология. М.: Триада, 2006 [Lugovskaya S.A., Morozova V.T., Pochtar' M. Ye., Dolgov V.V. Laboratornaya gematologiya. M.: Triada, 2006 (in Russian)].

16. Заплатников А. Л., Кузнецова О. А., Воробьева А. С. и др. Алгоритм верификации характера анемии на основе корректной трактовки показателя клинического анализа крови // *PMJ.* 2017. № 12. С.908–912 [Zaplatnikov A.L., Kuznetsova O.A., Vorob'yeva A.S. i dr. Algoritm verifikatsii kharaktera anemii na osnove korrektnoy traktovki pokazatelye klinicheskogo analiza krovi // *RMZh.* 2017. № 12. S.908–912 (in Russian)].

17. Руководство по гематологии (в 3 т.). / под ред. А. А. Воробьева. М.: Нью Диамед, 2002 [Rukovodstvo po gematologii (v 3 t.). / pod red. A. A. Vorob'yeva. M.: Nyu Diamed, 2002 (in Russian)].

18. Анемии у детей: диагностика, дифференциальная диагностика, лечение / под ред. А. Г. Румянцева и Ю. Н. Токарева. 2-е изд. доп. и перераб. М.: МАКС Пресс, 2004. 216 с. [Anemii u detey: diagnostika, differentsial'naya diagnostika, lecheniye / pod red. A. G. Rumyantseva i Yu.N. Tokareva. 2-ye izd. dop. i pererab. M.: MAKS Press, 2004. 216 s. (in Russian)].

19. Уиллоуби М. Детская гематология. Пер. с англ. М.: Медицина, 1981. 672 с. [Uilloubi M. Detskaya gematologiya. Per. s angl. M.: Meditsina, 1981. 672 s. (in Russian)].

20. Пашкина И. В., Шарухо Г. В., Туровинина Е. Ф. и др. О состоянии латентного дефицита железа у детей в Тюменской области // *Медицинская наука и образование Урала.* 2010. № 2. С.104–106 [Pashkina I.V., Sharukho G.V., Turovinina Ye.F. i dr. O sostoyanii latentnogo defitsita zheleza u detey v Tyumenskoj oblasti // *Meditsinskaya nauka i obrazovaniye Urala.* 2010. № 2. S. 104–106 (in Russian)].

21. Кузьмина О. В., Булиева Н. Б. Анализ желездефицитных состояний у детей в возрасте от 9 месяцев до 3 лет // *Научный медицинский вестник Югры.* 2012. № 1–2. С.182–184 [Kuz'mina O.V., Bulyeva N.B. Analiz zhelezodefitsitnykh sostoyanij u detey v vozraste ot 9 mesyatsев do 3 let // *Nauchnyy meditsinskiy vestnik Yugry.* 2012. № 1–2. S. 182–184 (in Russian)].

22. Архестова Д. П. Распространенность желездефицитных состояний, факторы риска их развития у детей первого года жизни в Кабардино-Балкарской Републике: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ставрополь, 2016. 22 с. [Arkhestova D.P. Rasprostranennost' zhelezodefitsitnykh sostoyanij, faktory riska ikh razvitiya u detey pervogo goda zhizni v Kabardino-Balkarskoj Respublike: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Stavropol', 2016. 22 s. (in Russian)].

23. Мачнева Е. Б. Оптимизация диагностики и контроля эффективности терапии желездефицитных состояний у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2016. 25 с. [Machneva Ye.B. Optimizatsiya diagnostiki i kontrolya effektivnosti terapii zhelezodefitsitnykh sostoyanij u detey: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2016. 25 s. (in Russian)].

24. Тарасова И. С., Красильникова М. В., Сметанина Н. С. и др. Трехэтапный скрининг в диагностике желездефицитных состояний — мера вторичной профилактики // *Анемия. Журнал рабочей группы по анемии.* 2006. № 1–2. С. 7–16 [Tarasova I.S., Krasil'nikova M.V., Smetanina N.S. i dr. Trekhetaпnyy skринing v diagnostike zhelezodefitsitnykh sostoyanij — mera vtorichnoy profilaktiki // *Anemiya. Zhurnal rabochey gruppy po anemii.* 2006. № 1–2. S.7–16 (in Russian)].

25. Briggs C., Rogers R., Thompson B., Machin S. New Red Cell Parameters as Potential Markers of Functional Iron Deficiency // *Infusion Therapy and Transfusion Medicine.* 2001. Vol. 28 (5). P.249–308.

26. Mei Z., Parvanta I., Cogswell M. E. et al. Erythrocyte protoporphyrin or hemoglobin: which is a better screening test for iron deficiency in children and women? // *Am. J. Clin. Nutr.* 2003. Vol. 77 (5). P.1229–1233.

27. Beguin Y. Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status // *Clin. Chim. Acta.* 2003. Vol. 329. P.9–22.

28. Тардиферон®. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения // Государственный реестр лекарственных средств РФ [Tardiferon®. Instruksiya po primeniyu lekarstvennogo preparata dlya meditsinskogo primeneniya // Gosudarstvennyy reyestr lekarstvennykh sredstv RF (in Russian)]. [Электронный ресурс]. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4ff0e9896-52f5-4eb9-aca4-04fbd6342374&t= (дата обращения: 30.06.2018).

29. Zaim M., Piselli L., Fioravanti P. et al. Efficacy and tolerability of a prolonged release ferrous sulphate formulation in iron deficiency anaemia: a noninferiority controlled trial // *Eur J Nutr.* 2012. Vol. 51. P.221–229.

30. Leary A., Barthe L., Clavel T. et al. Pharmacokinetics of ferrous sulphate (Tardyferon®) after single oral dose administration in women with iron deficiency anaemia // *Drug Res.* 2015. Vol. 66. P.51–56.

31. Доброхотова Ю. Э., Маркова Э. А. Коррекция желездефицитной анемии у пациенток с акушерско-гинекологической патологией (фармакоэкономический сравнительный анализ) // *PMJ.* 2018. Т.2 (1). С.29–33 [Dobrokhotova Yu.E., Markova E.A. Korrektsiya zhelezodefitsitnoy anemii u patsiyentok s akushersko-ginekologicheskoy patologiyey (farmakoeconomicheskiy sravnitel'nyy analiz) // *RMZh.* 2018. Т.2 (1). S.29–33 (in Russian)].

32. Грибкова И. В., Холонья-Волоскова М. Э., Полякова К. И. и др. Фармакоэкономический анализ применения пероральных препаратов железа для лечения и профилактики желездефицитной анемии беременных // *Акушерство и гинекология.* 2018. Т.3. С.138–144 [Gribkova I.V., Kholovnya-Voloskova M.E., Polyakova K.I. i dr. Farmakoeconomicheskiy analiz primeneniya peroral'nykh preparatov zheleza dlya lecheniya i profilaktiki zhelezodefitsitnoy anemii beremennykh // *Akusherstvo i ginekologiya.* 2018. Т.3. S.138–144 (in Russian)]. [Электронный ресурс]. URL: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.3> (дата обращения: 01.07.2018).

Тардиферон® 80 мг

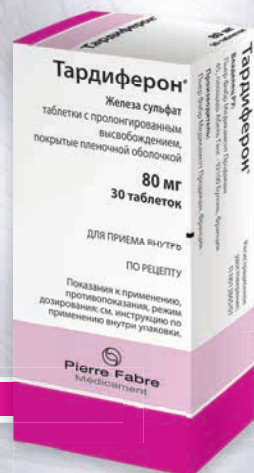
ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА

УНИКАЛЬНАЯ ФОРМУЛА
ЗАМЕДЛЕННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ

КОРРЕКЦИЯ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА
У ДЕТЕЙ С 6 ЛЕТ⁵

- ДВУХВАЛЕНТНОЕ ЖЕЛЕЗО рекомендовано ВОЗ⁶
- ЗАМЕДЛЕННОЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ обеспечивает низкую частоту нежелательных явлений^{3,4}

ОТЛИЧИЕ В ПРЕИМУЩЕСТВАХ



ПЕРЕНОСИМОСТЬ¹

ЭФФЕКТИВНОСТЬ^{1,2}



ПРИВЕРЖЕННОСТЬ^{3,4}



 Pierre Fabre

За информацией обращаться: ООО «Пьер Фабр», 119435, г. Москва, Саввинская набережная, д. 15
Тел.: (495) 789-95-33, факс: (495) 789-95-34. www.pierre-fabre-russia.ru
Информация только для медицинских работников

1. Kalwasser. *European Journal of Clinical Investigation*, 1991; 21: 436-442. 2. Breyman C., Krafft A. *British Journal Of Gynecology - an International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2004, Vol. 111, pp. 1–6. 3. Fadeenko G. D., Kushnir I. E. Tardyferon® in the treatment of iron deficiency anemia: clinical efficacy and safety. *Suchasna Gastroenterologia.* 2009;5(49): 74–80. 4. Palacios. *Gynecological Endocrinology*, 2011; 27(S11): 1126–1130. 5. Инструкция Тардиферон. Регистрационный номер. П N013865/01. 6. WHO. Preventing and controlling iron deficiency anaemia through primary healthcare. World Health Organization 1989.

Современный подход к терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей с применением инозина пранобекса

Профессор Е.И. Краснова, к.м.н. Н.И. Хохлова, к.м.н. В.В. Проворова,
д.м.н. Л.М. Панасенко, д.м.н. И.В. Куимова

ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск

РЕЗЮМЕ

Высокая встречаемость острых респираторных заболеваний (ОРЗ) у детей, рецидивы и реинфекции, формирующие категорию часто болеющих детей (ЧБД) с продолжительно сохраняющейся симптоматикой и осложнениями, возможность летальных исходов, особенно у детей первых 3-х лет жизни, большие затраты государства на лечение пациентов ставят задачу своевременной диагностики и рациональной терапии в ряд наиболее актуальных в педиатрической практике. Наиболее высокий уровень заболеваемости ОРЗ отмечается у детей дошкольного возраста, посещающих организованные коллективы. Список эффективных и безопасных химиотерапевтических средств этиотропной терапии острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у детей весьма ограничен. Среди средств прямого противовирусного действия с возраста 1 года используется осельтамивир (рекомендован ВОЗ при тяжелой и среднетяжелой формах гриппа), с 2-х лет — умифеновир (при легкой и среднетяжелой формах гриппа и других ОРВИ), с 3-х лет — инозин пранобекс (Изопринозин). Наиболее перспективным направлением в лечении ЧБД является профилактика полипрагмазии, т. е. назначение такого препарата, который совмещал бы в себе как противовирусный, так и иммуностропный эффект, в частности инозин пранобекс.

Ключевые слова: инозин пранобекс, изопринозин, острые респираторные вирусные инфекции, противовирусная терапия, часто болеющие дети.

Для цитирования: Краснова Е.И., Хохлова Н.И., Проворова В.В. и др. Современный подход к терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей с применением инозина пранобекса // РМЖ. 2018. № 9. С. 8–12.

ABSTRACT

Current approach to the therapy of acute respiratory viral infections in children with the use of inosine pranobex
E.I. Krasnova, N.I. Khokhlova, V.V. Provorova, L.M. Panasenko, I.V. Kuymova

Novosibirsk State Medical University

The high incidence of acute respiratory diseases (ARD) in children, relapses and reinfections, which form the category of frequently ill children (FIC) with long-lasting symptoms and complications, the possibility of deaths, especially in children of the first 3 years of life, make the timely diagnosis and rational therapy one of the most relevant problem in pediatric practice.

The highest incidence of ARD is observed in pre-school children attending organized groups. The list of effective and safe chemotherapeutic agents of etiotropic therapy for ARVI in children is very limited. The following direct antiviral agents are used in children: from the age of 1 year — oseltamivir (recommended by WHO for severe and moderate forms of influenza), from 2 years — umifenovir (for mild and moderate forms of influenza and other acute respiratory viral infections), from 3 years — inosine pranobex (Isoprinosine). The most promising direction in the treatment of FIC is the prevention of polypharmacy, i. e. prescription the drug, which combines both antiviral and immunotropic effects, e. g., inosine pranobex.

Key words: inosine pranobex, isoprinosine, acute respiratory viral infections, antiviral therapy, frequently ill children.

For citation: Krasnova E.I., Khokhlova N.I., Provorova V.V. et al. Current approach to the therapy of acute respiratory viral infections in children with the use of inosine pranobex // RMJ. 2018. № 9. P. 8–12.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются самыми распространенными в мире заболеваниями. Их частая встречаемость связана с чрезвычайно многообразием респираторных патогенов, формированием узкого типоспецифического иммунитета и высокой восприимчивостью, особенно детского населения. Ежегодно в РФ регистрируется до 50 млн случаев ОРВИ, из них 3–5 млн приходится на грипп [1, 2]. Высокая встречаемость острых респираторных заболеваний (ОРЗ)

среди детей, рецидивы и реинфекции, формирующие категорию часто болеющих детей (ЧБД) с продолжительным сохранением симптоматики и осложнениями, возможность летальных исходов, особенно у детей первых 3-х лет жизни, большие затраты государства на лечение пациентов ставят задачу своевременной диагностики и рациональной терапии в ряд наиболее актуальных в педиатрической практике.

Наиболее высокий уровень заболеваемости ОРЗ отмечается у детей дошкольного возраста, посещающих

организованные коллективы. Почти 50% визитов к врачу-педиатру обусловлено респираторными инфекциями. Последние являются одной из ведущих причин госпитализации, развития септицемии и нарушений функции легких у детей, а также иммунной дисфункции. Последствиями часто повторяющихся ОРВИ могут быть нарушение слуха, нарушение роста и развития ребенка, формирование хронических воспалительных процессов в верхних и нижних дыхательных путях, бронхиальной астмы и др. [2, 3].

Этиология и клиническая картина ОРЗ

ОРВИ имеют разную этиологию, но сходные эпидемиологические, патогенетические и клинические характеристики. Они передаются преимущественно воздушно-капельным путем. Наиболее частыми этиологическими агентами ОРВИ являются вирусы гриппа, парагриппа, риновирусы, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, коронавирусы, бокавирусы, вирусы ЕСНО и Коксаки (тип А и В), вирус Эпштейна — Барр и др. [4].

Похожую клиническую картину имеют ОРЗ бактериальной этиологии. Среди бактериальных агентов — пневмококк (30–40%), гемофильная палочка и *Moraxella catarrhalis* (12–15%), реже атипичные возбудители (микоплазма, хламидии), стрептококки группы А, С и G (20%), стафилококки (10%) и грибы. Ввиду отсутствия в широкой практике доступных методов экспресс-диагностики трудно своевременно установить генез ОРЗ, на основании клинических и эпидемиологических данных вирусную или бактериальную инфекцию можно только предполагать [5]. Часто происходит так, что схожесть клинических проявлений бактериальных и вирусных ОРЗ заставляет врача назначить антибактериальный препарат. По данным Э.И. Земляковой и соавт., которые провели экспертный анализ лечения ОРВИ в Казани, системную антибиотикотерапию получил каждый четвертый ребенок на амбулаторном участке, при этом в половине случаев лечение было необоснованным [6]. На сегодняшний день известны последствия применения антибактериальных препаратов: формирование антибиотикорезистентности, функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта, высокий риск развития антибиотикоассоциированной диареи, дисбиоза кишечника, лекарственных аллергозов и др.

Помимо антибиотиков, арсенал лекарств, применяемых в терапии ОРВИ, настолько широк, что полипрагмазия стала повседневной реальностью. Противовирусные препараты, жаропонижающие, деконгестанты, бронхо- и муколитики, иммуномодуляторы — это далеко не полный перечень средств фармакологического воздействия на детский организм, чрезвычайно чувствительный к различным внешним воздействиям. «Полипрагмазия, т. е. применение большого количества лекарств у одного больного — явление не безобидное, — считает известный отечественный педиатр В.К. Таточенко, — и не только потому, что может вызывать нежелательные явления. Полипрагмазия, предусматривая для каждого симптома свое лекарство, мешает развитию клинического мышления» [7].

Группа часто болеющих детей

Противовирусная и одновременно иммуномодулирующая терапия может понадобиться детям, часто болеющим ОРВИ, у которых иммунитет на этапе становления отличается функциональными особенностями.

Отсутствие в Международной классификации болезней X пересмотра широко используемого в России термина «часто болеющие дети» еще раз подтверждает, что этот термин не является диагнозом, а лишь объединяет в группу диспансерного наблюдения детей, которые чаще, чем их сверстники, болеют ОРЗ из-за временных отклонений в защитных системах организма без стойких органических нарушений в них.

До настоящего времени в мире нет единого мнения об определенном количестве эпизодов ОРЗ, которое бы давало основание отнести ребенка к категории ЧБД. В России в группу ЧБД относят детей по критериям, предложенным А.А. Барановым и В.Ю. Альбицким, а именно по «допустимой» частоте ОРЗ в год в зависимости от возраста ребенка [8]:

0–1 год — 4 и более раз в год;

1–3 года — 6 и более раз в год;

4–5 лет — 5 и более раз в год;

старше 5 лет — 4 и более раз в год.

По данным U.B. Schaad et al. [9], критерием включения в группу ЧБД детей от 0 до 3-х лет считается частота ОРЗ 8 и более в год, старше 3-х лет — 6 и более. По мнению А. Niekerk и М. Esser, число повторных эпизодов ОРЗ должно быть более 15 [10]. В России к ЧБД относятся 15–50% детского контингента (в зависимости от возраста, эпидемиологических и социальных условий). У ЧБД снижается качество жизни, школьная успеваемость, нередко развивается социальная дезадаптация, возникает иммунная дисфункция [11].

Профилактика и лечение ОРВИ у часто болеющих детей

Список химиотерапевтических средств этиотропной терапии, возможных для использования при ОРВИ у детей, весьма ограничен. Среди средств прямого противовирусного действия с возраста 1 года используется осельтамивир (рекомендован ВОЗ при тяжелой и среднетяжелой формах гриппа) [12], с 2-х лет — умифеновир (при легкой и среднетяжелой формах гриппа и других ОРВИ), с 3-х лет — **инозин пранобекс** (например, **Изопринозин**). Инозин пранобекс, как и умифеновир, обладает более широким спектром противовирусного действия, включая вирусы гриппа и другие респираторные вирусы. В практической медицине для лечения ОРВИ важно использование препаратов широкого противовирусного действия, т. к. далеко не всегда можно установить этиологический фактор заболевания. Следует подчеркнуть, что своевременное — с первых часов заболевания — включение противовирусных препаратов в комплексную терапию гриппа и ОРВИ позволяет существенно уменьшить не только выраженность воспалительных процессов и продолжительность заболевания, но и в целом риск развития осложнений.

Одним из самых перспективных направлений в лечении ЧБД является профилактика полипрагмазии, т. е. назначение такого препарата, который совмещал бы в себе как противовирусный, так и иммуностропный эффект, в частности препарата инозин пранобекс. Иммуномодулирующим эффектом обладают производные инозина, метаболита пуринового нуклеозида аденозина [13]. К 1990 г. инозин пранобекс зарегистрирован и разрешен к применению более чем в 70 странах мира под различными торговыми наименованиями как иммуномодулятор с противовирусной активностью. Препарат разрешен в России с 2011 г. для применения в педиатрической практике в возрасте с 3-х лет (регистрационный номер в РФ — П№ 015167/01 от 29.04.2011) [14].

Исследования продемонстрировали высокие показатели эффективности инозина пранобекса в терапии гриппа и других острых респираторных инфекций у детей [15].

Химически инозин пранобекс представляет собой комплекс пара-ацетиламидобензойная кислота, N,N-диметиламино-2-пропанол и инозин (гипоксантин-рибозид) в соотношении 3:3:1. Инозин — пуриновое соединение, составная часть некоторых необходимых в природе веществ: пуриновых коэнзимов, высокоэнергетических фосфатных соединений (АТФ, ГТФ) и циклических пуриновых нуклеотидов.

Очень важно, что прямое противовирусное действие инозина пранобекса реализуется уже к концу первых суток после приема препарата: происходит блокада размножения вирусов за счет повреждения генетического аппарата вирусных частиц посредством связывания с рибосомой клетки и изменения ее пространственного строения. Клеточная РНК получает преимущество перед вирусной РНК в конкуренции за места связывания на рибосомах. Трансляции вирусной РНК при этом не происходит. В итоге подавляется репродукция вирусов. При этом инозин пранобекс не влияет на развитие и функции здоровых клеток организма, и потому препарат обычно хорошо переносится, сохраняя при этом высокие показатели эффективности, что особенно важно в педиатрической практике [13, 16, 17].

Препарат имеет широкий спектр противовирусного действия (подтвержденного *in vivo* и *in vitro*), подавляет репликацию не только РНК, но и ДНК вирусов. Противовирусная активность доказана в отношении вирусов простого герпеса, цитомегаловируса, кори, Т-клеточной лимфомы, полиовирусов, вирусов гриппа А и В, энтеровирусов (ЕСНО) [11, 18].

Инозин пранобекс восстанавливает и усиливает деятельность клеток иммунной системы, повышает способность организма эффективно противостоять инфекциям, обладает не только противовирусным, но и иммуномодулирующим действием. При подавлении репликации вирусов сниженная скорость транскрипции РНК лимфоцитов нормализуется. Инозин пранобекс воздействует на Т-клеточное звено, стимулирует дифференцировку костномозговых предшественников Т-лимфоцитов в зрелые Т-клетки, усиливая их пролиферацию. При этом повышается количество иммунокомпетентных клеток, продукция лимфокинов, в достаточном для полноценного иммунного ответа количестве вырабатываются интерлейкины 1 и 2 и интерферон- γ , повышается функциональная активность NK-клеток. Таким образом, происходит модуляция иммунного ответа по клеточному типу (в частности, повышение функциональной активности Т-хелперов, естественных клеток-киллеров) [14].

Действие на В-клеточное звено выражается усилением пролиферации В-лимфоцитов, увеличением синтеза антител. Воздействуя на клетки врожденного иммунитета (макрофаги, нейтрофилы), инозин пранобекс повышает функциональную активность фагоцитов. Таким образом, препарат обладает бифункциональными свойствами: доказанной противовирусной и иммуномодулирующей активностью [13, 16].

Фармакокинетика инозина пранобекса в достаточной мере изучена. Максимальная концентрация достигается через 1–2 часа после приема препарата. Период полувыведения составляет 3,5 часа для N,N-диметиламино-2-пропанола и 50 мин для пара-ацетиламидобензоата.

Элиминация препарата и его метаболитов из организма происходит в течение 24–48 часов [14]. Во время приема инозина пранобекса не рекомендуется применять иммунодепрессанты, а также лекарства с нефротоксическими свойствами [14].

Препарат разрешен к применению детям с 3-х лет (масса тела до 15–20 кг). Рекомендуются доза Изопринозина детям с 3-х лет (масса тела от 15–20 кг) составляет 50 мг/кг в сутки и делится на 3–4 приема. Максимальная суточная доза для детей — 50 мг/кг в сутки. Продолжительность лечения при острых заболеваниях у детей обычно от 5 до 14 дней. Лечение необходимо продолжать до момента исчезновения клинических симптомов и в течение еще 2-х дней уже при отсутствии симптомов. При необходимости длительность лечения может быть увеличена индивидуально под контролем врача. При хронических рецидивирующих заболеваниях у детей лечение необходимо продолжать несколькими курсами по 5–10 дней с перерывом в приеме в 8 дней. Для проведения поддерживающей терапии доза может быть снижена до 500–1000 мг/сут (1–2 таблетки) в течение 30 дней [14]. Препарат малотоксичен, хорошо переносится [19].

Противопоказания для назначения инозина пранобекса: повышенная чувствительность к компонентам препарата, подагра, мочекаменная болезнь, аритмии, хроническая почечная недостаточность, детский возраст до 3-х лет (масса тела до 15–20 кг) [14]. После 2-х недель применения Изопринозина следует провести контроль концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови и моче. При длительном приеме после 4-х недель применения целесообразно каждый месяц проводить контроль функций печени и почек (активность трансаминаз в плазме крови, креатинин, мочевая кислота). Необходимо контролировать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови при назначении Изопринозина в сочетании с препаратами, увеличивающими уровень мочевой кислоты, или препаратами, нарушающими функцию почек [14].

Клиническая эффективность Изопринозина

Клиническими исследованиями Э. Симованьян и соавт. показано, что своевременное назначение инозина пранобекса детям при ОРВИ способствует сокращению длительности лихорадки, катарального синдрома, частоты осложнений. Иммуномодулирующая активность препарата проявлялась повышением количества иммунокомпетентных клеток, синтеза иммуноглобулинов А, М, G, интерферонов α и γ [11].

Чудакова Т. К. и соавт. провели сравнительное исследование эффективности инозина пранобекса у детей, больных гриппом и ОРВИ. Основную группу составили 20 детей, получавших Изопринозин в течение 5 дней в дозе 50 мг/кг в сутки. Группу сравнения из 20 детей лечили римантадином. В основной группе установлено сокращение продолжительности лихорадки на 1 сут, насморка на 2,6 сут, кашля на 2 сут, фаринготонзиллита на 1 сут. Применение инозина пранобекса способствовало сокращению продолжительности стационарного лечения на 1,5 сут, предотвращало развитие осложнений, что снижало потребность в антибактериальной и симптоматической терапии [20].

Помимо ОРВИ, доказана эффективность инозина пранобекса в лечении герпетических инфекций, кори, папилломавирусной инфекции [21].

герпетический кератит, опоясывающий лишай, ветряная оспа, инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейн-Барр; цитомегаловирусная инфекция; корь; тяжелое течение; папилломавирусная инфекция; папилломы гортани/голосовых связок; 4-11 день, для детей – 50 мг/кг/сутки. Побочное действие (Полная информация – см. Инструкцию по применению): Тошнота, рвота, боль в эпигастрии; временное повышение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы в плазме крови.

Все дети болеют!



ИЗОПРИНОЗИН

**БЕРЕЖНОЕ* ЛЕЧЕНИЕ ОРВИ
без лишней медикаментозной нагрузки****



За дополнительной информацией обращаться: Общество с ограниченной ответственностью «Тева» Россия, 115054, Москва, ул. Валуева, д. 35 | Тел. +7 495 6442234 | Факс +7 495 6442235/36 | www.teva.ru | Инозин пранобекс, таблетки 500 мг | возможны побочные действия, необходимо ознакомиться с инструкцией. Разрешен с 3 лет (масса тела от 15-20 кг). *Инозин пранобекс является веществом, которое не оказывает влияния на функции здоровых клеток и имеет благоприятный профиль безопасности (1,2,4,5). **Инозин пранобекс обладает неспецифическим противовирусным действием и иммуномодулирующей активностью, способствует снижению продолжительности симптомов заболевания и снижает потребность в применении антибактериальных препаратов и других иммуномодуляторов (1-5).
1. Л.В. Оскада, В.В. Зубов, Е.В. Образцова, Е.С. Эман, В.П. Дреневский. Илопринозин в терапии ОРВИ у часто болеющих детей. Детские инфекции. 2010, №4, С. 35-41.
2. Л.В. Оскада, Е.В. Образцова. Эффективность молекулы инозин пранобекс в терапевтической и педиатрической практике. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы №4/2012, С. 26-32.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Илопринозин (инозин пранобекс), таблетки 500 мг П N015167/01.
4. Л.В. Оскада, Е.В. Образцова. Результаты изучения включения препарата инозин пранобекс в терапию острых респираторных вирусных инфекций у детей. Лечащий врач, ноябрь, 2012.
5. М.Ю. Елисеева, В.Н. Шарев, К.Н. Маски, Л.В. Оскада, И.Ф. Баранский, Т.В. Царева, О.А. Мынбаев. Вспомогательная иммунокоррекция у пациентов с иммунодефицитом и часто болеющих детей. Справочник паллиативного врача. № 9. 2010. С. 7-14.

РУ Номер ПН015167/01 от 18.09.2008. Лиц.: ОС-99-02-000920 от 09 сентября 2009, ОС-99-02-002024 от 18 октября 2011

ISPR-RU-00341-DOK_PHARM



Реклама

См. инструкцию по применению. Инозин пранобекс в. Лекарственная форма, таблетки 500 мг. Фармакологическое средство. Показания к применению: лечение гриппа и других ОРВИ, инфекции, вызываемые вирусом Нереса-Стерха 1-го, 2-го, 3-го и 4-го типов, герпетический и лабиальный герпес, 50 мг/кг в сутки, разделенная на 3-4 приема. Взрослым – по 6-8 таблеток в сутки. При тяжелых формах инфекционных заболеваний доза может быть увеличена индивидуально до 100 мг/кг массы тела в сутки. Максимальная суточная доза для взрослых – 4 г/сутки. Побочное действие (Полная информация – см. Инструкцию по применению): Тошнота, рвота, боль в эпигастрии; временное повышение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы в плазме крови.

М. И. Елисеева и соавт. представили систематический обзор и метаанализ данных из 7 источников литературы, посвященных оценке эффективности вспомогательной иммунотерапии с использованием инозина пранобекса, который был назначен 2500 пациентам (детям и взрослым) с рецидивирующими ОРВИ [22]. Проведенные клинические исследования доказали, что инозин пранобекс обладает высокой степенью эффективности в лечении детей с вирусными инфекциями. Результаты данного метаанализа свидетельствовали о значительном снижении частоты новых эпизодов ОРВИ у больных после курса инозина пранобекса, особенно у ЧБД и контингента с иммунодефицитом. Назначение инозина пранобекса в комплексной терапии способствовало уменьшению основных клинических симптомов и общей продолжительности заболевания.

Обнадёживающие результаты применения инозина пранобекса в проанализированных источниках литературы позволили авторам сделать вывод о целесообразности иммунотерапии при лечении ОРВИ у лиц с теми или иными изменениями иммунного статуса.

Л. В. Осидак и соавт. [3] изучили результаты постмаркетингового клинического исследования эффективности Изопринозина в терапии ОРВИ у детей по картам наблюдения 2503 пациентов, получавших (2311 детей) или не получавших (группа сравнения — 192 человека) данный препарат. В работе использовался Изопринозин в таблетках по 500 мг. Препарат назначали согласно инструкции по 50 мг/кг массы тела в сутки в 2–3 приема.

Период наблюдения составил 4 мес. Изучение эффективности Изопринозина проводилось силами 121 врача в рамках программы «Здоровый ребенок» в 13 городах России: Москве, Нижнем Новгороде, Санкт-Петербурге, Барнауле, Ростове-на-Дону, Новосибирске, Волгограде, Самаре, Дзержинске, Воронеже, Перми, Ярославле, Бердске. В составе исследовательской группы были педиатры, реабилитологи, участковые и подростковые терапевты, аллергологи-иммунологи. Все пациенты получали лечение в амбулаторных условиях.

В обеих группах у пациентов доминировали проявления назофарингита на фоне тех или иных симптомов интоксикации (лихорадка, головная боль или миалгия, адинамия, вялость, недомогание, снижение аппетита). У каждого третьего ребенка, преимущественно у получавших Изопринозин, выявлен ларингит или трахеит, бронхит наблюдался чаще у пациентов группы сравнения. В 13,03% и 8,9% случаев соответственно развивались поражения ЛОР-органов (в основном синусит и отит). Применение Изопринозина у детей всех возрастных групп способствовало сокращению продолжительности всех симптомов заболевания: лихорадки, интоксикации и катаральных проявлений в носоглотке. Сокращалась общая продолжительность заболевания. Особенно значимые результаты получены у детей с осложненным преморбидным фоном, пациентов с атопией, хроническими инфекциями ЛОР-органов и респираторного тракта. Побочные явления наблюдались редко и были представлены тошнотой (3,25%), сухостью кожных покровов (0,74%) и экзантемой аллергического характера (0,74%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленные данные убедительно доказывают, что инозин пранобекс может являться препаратом выбора при ОРВИ у детей, особенно в тех случаях, когда требуется комплексный противовирусный и иммуно-

модулирующий эффект, что весьма актуально при повторных ОРВИ и в группе часто болеющих детей. Назначение препарата на ранних этапах вирусной инфекции помогает избежать полипрагмазии в динамике болезни, т. к. его использование может способствовать более быстрому купированию основных симптомов и облегчению течения заболевания, что избавит врача от необходимости назначения большого количества симптоматических средств. ▲

Статья создана при поддержке ООО «Тева». За дополнительной информацией обращаться: ООО «Тева» Россия, 115054, Москва, ул. Валовая, д. 35. Тел.: +7(495)644-22-34, факс: +7(495)644-22-35. www.teva.ru. ISPR-RU-00499-DOK

Отпускается по рецепту. Предназначено для информирования специалистов здравоохранения. Не предназначено для демонстрации пациентам.

Литература

1. Шамшева О. В. Грипп и ОРВИ у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2017. 112 с. [Shamsheva O. V. Gripp i ORVI u detej. M.: GJeOTAR-Media. 2017. 112 s. (in Russian)].
2. Зайцева О. В. Острые респираторные инфекции и их осложнения в детской практике // Практика педиатра. 2011. № 2. С. 64–67 [Zajceva O. V. Ostrye respiratornye infekcii i ih oslozhnenija v detskoj praktike // Praktika pediatri. 2011. № 2. S. 64–67 (in Russian)].
3. Осидак Л. В., Образцова Е. В. Результаты изучения включения препарата инозина пранобекса в терапию острых респираторных вирусных инфекций у детей // Лечащий врач. 2012. № 10. С. 1–5 [Osidak L. V., Obrazcova E. V. Rezul'taty vkljucheniya preparata inozin pranobeksa v terapiju ostryh respiratornyh virusnyh infekcij u detej // Lechashhij vrach. 2012. № 10. S. 1–5 (in Russian)].
4. Острые респираторные инфекции у детей и подростков. Практическое руководство для врачей / под ред. Л. В. Осидак. СПб., 2014. 259 с. [Ostrye respiratornye infekcii u detej i podrostkov. Prakticheskoe rukovodstvo dlja vrachej / pod red. L. V. Osidak. SPb., 2014. 259 s. (in Russian)].
5. Краснова Е. И., Лоскутова С. А., Панасенко Л. М. Современный подход к противовирусной терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей. Как избежать полипрагмазии? // Лечащий врач. 2014. № 10. С. 56–60 [Krasnova E. I., Loskutova S. A., Panasenko L. M. Sovremennij podhod k protivovirusnoj terapii ostryh respiratornyh virusnyh infekcij u detej. Kak izbezhat' polipragmazii? // Lechashhij vrach. 2014. № 10. S. 56–60 (in Russian)].
6. Землякова Э. И., Шакирова Э. М., Сафина Л. З. Экспертный анализ лечения острых респираторных инфекций участковыми педиатрами // Практическая медицина. 2012. № 7. С. 121–125 [Zemljakova E. I., Shakirova E. M., Safina L. Z. Ekspertnyj analiz lechenija ostryh respiratornyh infekcij uchastkovymi pediatrami // Prakticheskaja medicina. 2012. № 7. S. 121–125 (in Russian)].
7. Таточенко В. К. Рациональная терапия ОРЗ // Лечащий врач. 2011. № 8. С. 2–56 [Tatochenko V. K. Racional'naja terapija ORZ // Lechashhij vrach. 2011. № 8. S. 2–56 (in Russian)].
8. Альбицкий В. Ю., Баранов А. А., Камаев И. А., Огнева М. Л. Часто болеющие дети. Нижний Новгород: Изд-во НГМА. 2003. 180 с. [Al'bickij V. Ju., Baranov A. A., Kamaev I. A., Ogneva M. L. Chasto bolejušie deti. Nizhnij Novgorod: Izd-vo NGMA. 2003. 180 s. (in Russian)].
9. Schaad U. B., Esposito S., Razi C. H. Diagnosis and management of recurrent respiratory tract infections in children: A practical guide // Arch. Pediatr. Infect. Dis. 2016. Vol. 4. e31039. doi: 10.5812/pedinfec.31039
10. Niekerk A., Esser M. A diagnostic approach to recurrent respiratory tract infections in childhood: could it be primary immunodeficiency? // Current Allergy and Clinical Immunology. 2015. Vol. 28. № 4. P. 308–312.
11. Симованьян Э. Н., Бадальянц Э. Э., Сизякина Л. П. Совершенствование программы лечения острых респираторных инфекций у детей // Педиатрическая фармакология. 2013. Т. 10. № 1. С. 83–89 [Simovan'jan E. N., Badal'janc E. E., Sizjakina L. P. Sovershennost' programmy lechenija ostryh respiratornyh infekcij u detej // Pediatricheskaja farmakologija. 2013. T. 10. № 1. S. 83–89 (in Russian)].
12. Fiore A. E., Fry A., Shay D. et al. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza — recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // MMWR Recomm Rep. 2011. Vol. 60 (1). P. 1–24.
13. Beran J., Šaláková E., Špaždel M. Inosine pranobex is safe and effective for the treatment of subjects with confirmed acute respiratory viral infections: analysis and subgroup analysis from a Phase 4, randomised, placebo-controlled, double-blind study // BMC Infectious Diseases. 2016. Vol. 16. P. 648–658.
14. Инструкция по медицинскому применению препарата Изопринозин [Instruktsiya po meditsinskomu primeneniju preparata Izoprinozin (in Russian)]. (Электронный источник). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ff21c1bb-c84a-492a-915e-97cd8444db94&t= (дата обращения: 03.07.2018)

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

Уменьшение лекарственной нагрузки на детский организм: опыт использования эфирных масел для профилактики и лечения острых респираторных инфекций

К.м.н. Л.С. Старостина

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Проблема острых респираторных инфекций (ОРИ), особенно во время сезонных вспышек заболеваемости, актуальна во всем мире. Первым органом-мишенью является слизистая оболочка верхних дыхательных путей, а наиболее частыми проявлениями ОРИ становятся риниты, риносинуситы и другие заболевания органов дыхательной системы. В статье обсуждаются особенности течения ОРИ у детей разных возрастов, возможности предотвращения развития ОРИ, их осложнений и сокращения длительности их течения с помощью различных методов, в т. ч. и такого проверенного временем метода, как ароматерапия. Отмечены преимущества применения эфирных масел для лечения ОРИ, в частности их пассивной ингаляции. Подробно рассматривается состав композиции эфирных масел Масло Дыши, приводятся результаты клинических исследований данного препарата. Он доказал свою эффективность в качестве средства для профилактики или средства в составе комплексной терапии ОРИ у детей разного возраста: способствует сокращению длительности заболевания, облегчает его течение и снижает потребность в антибиотиках и назальных сосудосуживающих средствах.

Ключевые слова: педиатрия, клинические исследования, ингаляция, профилактика ОРИ, эфирные масла, ароматерапия, Масло Дыши.

Для цитирования: Старостина Л.С. Уменьшение лекарственной нагрузки на детский организм: опыт использования эфирных масел для профилактики и лечения острых респираторных инфекций // ПМЖ. 2018. № 9. С. 13–17.

ABSTRACT

Reducing the drug load on children: the experience of using essential oils for the prevention and treatment of acute respiratory infections

L.S. Starostina

Sechenov University, Moscow

The problem of acute respiratory infections (ARI), especially during seasonal outbreaks, is relevant all over the world. The first target organ is the mucous membrane of the upper respiratory tract, and the most frequent manifestations of ARI are rhinitis, rhinosinusitis and other diseases of the respiratory system. The article discusses the features of the ARI course in children of different ages, the possibilities of preventing the development of ARI, their complications and reducing of their duration with the help of various methods, including such a trusted method as aromatherapy. The advantages of using essential oils for the treatment of ARI, in particular, their passive inhalation, are noted. Details of the composition of the essential oil Dyshi Oil, the results of clinical studies of this product are given. It has proved its effectiveness as a means for prevention or as a part of complex ARI therapy in children of different ages: it helps to reduce the duration of the disease, facilitates its course and reduces the need for antibiotics and nasal vasoconstrictors.

Key words: pediatrics, clinical studies, inhalation, ARI prevention, essential oils, aromatherapy, Dyshi Oil.

For citation: Starostina L.S. Reducing the drug load on children's body: the experience of using essential oils for the prevention and treatment of acute respiratory infections // RMJ. 2018. № 9. P. 13–17.

Эфирные масла (ЭМ) — это душистые легколетучие вещества, которые содержатся в различных частях растений: цветах, корнях, листьях, плодах, семенах, соцветиях. Эти вещества быстро испаряются и находятся в воздухе в виде паров. ЭМ обладают антисептическими, бактерицидными и антивирусными свойствами.

Люди научились выделять душистые вещества из растительного сырья, по дошедшим до нас сведениям, уже в V тысячелетии до н. э. Древнейшим документом, в кото-

ром говорится о целебных свойствах запахов растений, является глинописная табличка, найденная в Шумере. В ней упоминаются мирт, чабрец, смола деревьев, описаны способы пользования растительными лекарствами. В странах Востока (Китай, Индия, Персия) сложились свои традиции использования ароматов. Известно, что при строительстве храмов в раствор добавляли ЭМ, что создавало ощущение прохлады, способствовало дезинфекции воздуха в помещении. В Египте использовали ЭМ не только для бальзамирова-



Рис. 1. Ароматерапия в Древнем Египте

ния тел, но и для лечения депрессий и нервных расстройств (рис. 1). Широко применялись ЭМ и как антисептики.

Большое количество лекарственных растений, их свойства и применение описал в своих трудах Гиппократ. В «Афоризмах», в частности, он упоминает о том, что «ароматические бани полезны при лечении расстройств женских органов».

Несмотря на то что вдыхание паров лекарственных растений применяли давно, в медицинской практике оно стало использоваться только с 1858 г., когда М. Салес-Жирон создал аппарат для ингаляций. Термин «ароматерапия» (использование запаха в качестве лекарства) впервые ввел в обиход французский химик Р. М. Гаттефоссе в 1928 г.

Популярность ароматерапии со временем по разным причинам была утрачена, но в последние годы интерес к ней стал возрождаться. В настоящее время ЭМ применяются для профилактики и лечения острых респираторных инфекций (ОРИ).

Наиболее частым проявлением ОРИ является ринит, т. к. именно слизистая оболочка полости носа — первый орган-мишень основных вирусных инфекций. Недостаточность защиты слизистых верхних дыхательных путей у детей раннего возраста, связанная с поздним началом синтеза иммуноглобулина А (IgA) и продукции секреторного IgA, на протяжении всего периода детства остается одной из причин повышенной чувствительности детей к респираторным инфекциям, вследствие этого довольно быстро развивается реакция слизистой оболочки — воспалительный процесс. Инфекционный ринит сопровождается отеком и выделениями в полость носа.

В связи с особенностями анатомо-функционального строения органов дыхания (узость и малый вертикальный размер носовой полости) у новорожденных и детей раннего возраста даже небольшое набухание слизистой оболочки вызывает затруднение (вплоть до прекращения) носового дыхания. Ребенок начинает дышать ртом часто и поверхностно, вследствие этого резко затрудняется и даже становится невозможным акт сосания, нарушается сон, ребенок становится беспокойным, может терять в весе, присоединяются гастроинтестинальные расстройства (рвота, жидкий стул), повышается температура тела. Чем меньше возраст ребенка, тем пагубнее ринит сказывается на его самочувствии. Выраженное длительное затруднение носового дыхания приводит к гипоксии, а в дальнейшем к расстройству функции центральной нервной системы и задержке развития ребенка. Дыхание через рот способствует аэрофагии с метеоризмом и еще большим нарушениям общего состояния ребенка. Таким образом, ринит у детей,

особенно раннего возраста, остается весьма актуальной, требующей особого внимания проблемой [1].

При неосложненном остром рините отоларингологи и педиатры рекомендуют применять симптоматическую терапию: тепловые отвлекающие процедуры, воздействующие на рефлексогенные зоны (ножные и ручные ванночки), препараты для элиминационной терапии и средства, уменьшающие отечность слизистой оболочки полости носа. Чаще всего для этой цели используют топические деконгестанты. Следует отметить, что использование этих препаратов не должно превышать 5–7 дней, они должны с осторожностью применяться у новорожденных и грудных детей [1, 2]. Сложность применения топических деконгестантов связана с негативным восприятием детьми самого процесса закапывания капель. Кроме того, может возникнуть раздражение слизистой оболочки полости носа, а при запрокидывании головы лекарственное вещество может попасть на слизистую оболочку задней стенки глотки. Этих недостатков лишены ингаляции.

Ингаляция (от лат. *inhalio* — вдыхаю) — метод введения лекарственных препаратов в виде газов или паров в дыхательные пути. В жизни мы часто сталкиваемся с различными видами естественной ингаляции, вдыхая запахи цветов, моря, леса и др. Искусственная ингаляция осуществляется с помощью специальных распылителей — ингаляторов. Этот метод активно используется при лечении заболеваний ЛОР-органов и нижних дыхательных путей.

Неоспоримым преимуществом ингаляционного метода терапии является возможность его использования для детей любого возраста, в т. ч. и новорожденных, т. к. он безопасен и удобен. Введение лекарственного вещества происходит максимально физиологично — вместе с вдыхаемым воздухом. Активные компоненты препаратов оказывают топическое действие непосредственно на слизистую оболочку органов дыхания, быстро достигается купирование застойных и воспалительных реакций. При ингаляции не возникают мацерация кожных покровов и раздражение слизистой оболочки, развивающиеся при длительном применении лекарственных средств в виде капель или спреев. Однако искусственная ингаляция имеет свои ограничения в применении, т. к. для нее необходим специальный аппарат — ингалятор. При использовании лицевой маски у детей раннего возраста возможно возникновение мацерации кожи в месте контакта маски с кожей. Кроме того, в современных ингаляторах — небулайзерах нельзя использовать масляные растворы. Однако именно препараты на основе эфирных масел обладают преимуществом, которое отсутствует у водных растворов лекарственных средств, — смягчающим действием микрочастиц масел на слизистые оболочки.

В настоящее время применяется пассивная ингаляция — вдыхание активного вещества после его нанесения на салфетки, одежду (шарфы, воротник и др.) или на специальные пластыри. Этот способ исключает негативную реакцию ребенка на введение лекарственного вещества (отсутствуют неприятная процедура закапывания в нос и раздражающее действие на слизистую оболочку, нет потери части лекарственного средства, которое вытекает из полости носа ребенка). Пассивная ингаляция ЭМ позволяет непрерывно использовать препараты без применения ингалятора, проводить профилактику ОРИ не только дома, но и в детском саду, школе, общественных местах (кинотеатр, транспорт) и др.

Одним из препаратов для пассивной ингаляции является композиция ЭМ Масло Дыши. Преимуществом данного средства является его комплексный состав (композиция мятного, эвкалиптового, каеపుтового, винтергринового, можжевельного, гвоздичного масел и левоментола), позволяющий проводить профилактику ОРВИ (табл. 1).

Каждый компонент данного состава обладает своими уникальными эффектами, однако есть и схожие свойства, что при суммации усиливает их действие.

- 1. Мята** — одно из древнейших лекарственных средств. О лечебных свойствах этого растения писали Гиппократ, Парацельс, Авиценна. Мятую находили в египетских гробницах, построенных за 1 тыс. лет до н. э., она культивировалась в Китае и Японии. Мятное масло обладает тонизирующими, противовоспалительными, антисептическими, иммуномодулирующими и бронхолитическими свойствами. Оно оказывает положительное влияние на дыхательную систему: восстанавливает функции мерцательного эпителия слизистой оболочки дыхательных путей, мукоцилиарный клиренс. При инфекционно-воспалительных заболеваниях носоглотки и верхних дыхательных путей мятное масло традиционно используется в качестве сильного антисептика. Кроме того, запах мяты способствует улучшению общего самочувствия: помогает снять головную боль, избавляет от ощущения дискомфорта, способствует облегчению дыхания при заложенности носа.
2. Подобными свойствами обладает **левоментол**, который выделяют из мятного масла. Используется для снятия симптомов простудных заболеваний (головной боли, насморка) за счет анальгетического и спазмолитического свойств. Также левоментол оказывает антибактериальное, противовоспалительное и болеутоляющее действие.
- 3. Эвкалипт** повышает устойчивость к инфекционным заболеваниям, обладает противовирусной и антибактериальной активностью. Используется в терапии инфекций дыхательных путей, ринита, гайморита. Оказывает противовоспалительное, жаропонижающее и иммуностимулирующее действие. ЭМ эвкалипта является одним из самых популярных компонентов антисептических препаратов, рекомендуется к применению при простуде и гриппе.
- 4. Каеపుтовое масло** получают из свежих почек и листьев каепута (*Melaleuca leucadendron*) — вечнозеленого дерева семейства миртовых (эвкалиптовых). На Востоке традиционно применяется как средство для лечения простудных заболеваний, головной и зубной боли. Оказывает противовоспалительное и тонизирующее действие. Применяется для лечения воспалений уха, носоглотки (ангины, фарингиты, риниты), а также органов дыхания (бронхит, пневмония). Используется в качестве антисептика.
- 5. Гвоздичное масло** получают из цветочных бутонов вечнозеленого гвоздичного дерева (*Eugenia caryophyllata*) семейства миртовых. Цветочные бутоны издавна служат лекарством и бактерицидным средством, а также пряностью и натуральным ароматизатором. Используется в качестве антисептика благодаря своей высокой антибактериальной и противовирусной активности, при профилактике гриппа и ОРВИ во время эпидемий. Гвоздичное мас-

Таблица 1. Состав композиции эфирных масел Масло Дыши

Состав	Содержание в 10 мл, %
Масло мятное (без ментола)	35,45
Масло эвкалиптовое	35,45
Масло каепутовое	18,50
Левоментол	4,10
Масло винтергриновое	3,70
Масло можжевельное	2,70
Масло гвоздичное	0,10

ло обладает выраженными противовоспалительным и болеутоляющим свойствами. Применяется при лечении заболеваний верхних дыхательных путей, пневмонии, бронхита.

- 6. Винтергриновое масло** получают из листьев гаультерии лежачей (*Gaultheria procumbens*) — растения из семейства вересковых. Основные свойства масла — противовоспалительное и болеутоляющее. Применяют винтергриновое масло при хронических респираторных заболеваниях.
- 7. Можжевельное масло** получают из свежих или слегка подсушенных ягод можжевельника обыкновенного (*Juniperus communis*) — кустарника из семейства кипарисовых, растущего в Европе и Азии. По бактерицидным свойствам хвоя можжевельника не имеет себе равных. Один гектар можжевельного леса за сутки способен оздоровить воздух целого города. В Средней Азии повязки, пропитанные можжевельным ЭМ, накладывали на свежие и гноящиеся раны, а также стерилизовали им кетгут — нити, которыми эти раны зашивали. Можжевельное масло применяется как противобактериальное и противогрибковое средство, оказывает смягчающее и противовоспалительное действие, повышает сопротивляемость организма [3].

За период с 2011 по 2016 г. на базе российских медицинских вузов были проведены клинические исследования, оценивающие эффективность, безопасность, переносимость композиции ЭМ Масло Дыши.

В ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера (Пермь) было проведено клиническое исследование, в котором в течение полугодия наблюдались дети в возрасте 5 лет: группа (89 человек), получавшая стандартную профилактику острых респираторных заболеваний (ОРЗ), и 2 группы с дополнительным 2–3-кратным применением Масла Дыши (90 и 89 человек соответственно). В исследовании показано:

- ♦ Применение Масла Дыши 2 р./сут позволило снизить заболеваемость детей в 2 раза по сравнению с контрольной группой, а 3 р./сут — в 11 раз.
- ♦ На фоне применения Масла Дыши увеличилось содержание секреторного IgA в носоглоточных смывах. С учетом того, что секреторный иммуноглобулин достигает максимальной концентрации только к 10–12 годам, повышение его содержания у детей 5 лет способствует стимуляции местного иммунного ответа и соответственно профилактике ОРЗ.
- ♦ Ингаляции не привели к изменениям показателей общего анализа крови и не влияли на уровень общего IgE, что говорит об отсутствии у данной композиции аллергизирующих свойств [4].

В ИГМА (Ижевск) было проведено исследование эффективности Масла Дыши в профилактике ОРЗ и облегчении явлений ринита у детей 3–4 лет, посещающих детский сад. Исследование показало, что на фоне ингаляций:

- 42,5% детей болели реже обычного, в т. ч. каждый третий ребенок из группы часто болеющих детей;
- у 25% заболевших детей ОРЗ протекали в легкой степени;
- более чем у 80% детей уменьшились тяжесть и длительность симптомов ринита, что снизило потребность в применении деконгестантов и местных (назальных) антибиотиков [5].

Также была показана эффективность Масла Дыши в профилактике ОРЗ в исследовании на базе ТГМА (Тюмень). Среди здоровых дошкольников старшей группы детского сада (3–4 года), проходивших профилактический курс ингаляций Маслом Дыши в течение 6 мес., отмечено снижение числа случаев ОРВИ на 65% по сравнению с группой контроля. Препарат также продемонстрировал свою эффективность и в комплексной терапии ОРВИ. У детей при применении Масла Дыши не отмечено осложнений болезни, в то время как у 71% детей группы сравнения ОРВИ сопровождалась осложнениями [2].

В исследовании, проводившемся в детском дошкольном учреждении Ярославля, было показано, что у старших дошкольников ингаляции Маслом Дыши способствовали снижению кратности и длительности ОРЗ:

- индекс острой заболеваемости и средняя длительность заболевания снизились в 2,2 и 3,4 раза соответственно по сравнению с данными за аналогичный период предшествующего года;
- в 5 раз реже наблюдались осложнения.

Также отмечено уменьшение патологических симптомов у детей с функциональными и органическими патологиями носоглотки, что привело к снижению потребности в антибактериальной терапии и консультациях специалистов [6]. Эти результаты дают основания рекомендовать к использованию Масла Дыши для профилактики и лечения респираторной патологии у дошкольников с рецидивирующими ОРЗ.

В РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва) было проведено исследование эффективности и переносимости применения ингаляционной терапии Маслом Дыши для снижения инфекционной заболеваемости у часто болеющих детей в возрасте 5–11 лет. В исследовании принял участие 101 ребенок: 51 человек — основная группа, 50 человек — контрольная группа. Отмечено:

- полугодовая заболеваемость ОРЗ сократилась на 63% в группе, получавшей дополнительно ингаляции Маслом Дыши, и на 46% у детей, получавших базовую терапию в дневном стационаре;
- легкое течение заболевания наблюдалось у 70% детей основной группы и у 47% детей контрольной группы;
- средняя продолжительность ОРЗ в основной группе составила $7,3 \pm 2,3$ дня, в контрольной — $9,3 \pm 4,3$ дня.

Не зафиксировано ни одного случая нежелательных явлений, в т. ч. у детей с atopическим дерматитом [7].

Также проводились исследования эффективности ингаляций Маслом Дыши с целью профилактики ОРЗ у младших школьников. На базе РязГМУ (Рязань) оценивалась заболеваемость ОРЗ у здоровых детей 7 лет, поступивших в школу. Отмечено снижение заболеваемости в 3,1 раза, количество учебных дней, пропущенных по причине болезни, сократилось в 3 раза [8].

В исследовании, проведенном на базе ОрГМУ (Оренбург), приняли участие 116 детей 7–8 лет: 1-я группа (29 человек) применяла Масло Дыши в классе, 2-я группа (27 человек) пользовалась им дома, 3-я группа (30 человек) — и в классе, и дома. Контрольная группа (30 человек) Масло Дыши не использовала. Лучшие показатели выявлены в 3-й группе:

- количество заболевших детей: в 3-й группе — 6,7%, в 1-й группе — 20,7%, во 2-й группе — 25,9%, в контрольной — 60%;
- осложнений в 3-й группе не наблюдалось. В 1-й группе осложнения ОРВИ отмечены у 6,9% детей, во 2-й группе — у 7,4% (трахеит), в контрольной группе — у 83,3% (бронхиты, трахеиты и пневмонии);
- количество пропущенных по болезни дней: в 3-й группе — в среднем 6,1 дня, в 1-й группе — 9,8, во 2-й группе — 11,2, в контрольной группе — 16,9 [9].

По результатам проведенных исследований можно сделать вывод, что применение Масла Дыши приводит к снижению заболеваемости в группах детей и стимуляции местного иммунитета в виде увеличения концентрации секреторного IgA. Кроме того, полученные результаты свидетельствуют о безопасности, низкой реактогенности, хорошей переносимости и низкой аллергенности препарата, что позволяет рекомендовать Масло Дыши для профилактики ОРВИ, а также в комплексной и монотерапии ОРВИ.

В представленных выше исследованиях принимали участие дети старше 3-х лет. Наряду с этим проведены исследования, в которых изучалось применение ЭМ у младенцев, поскольку инструкция к препарату не предусматривает возрастных ограничений. Так, Е.Н. Котова с соавт. (РНИМУ им. Н.И. Пирогова) использовали указанную композицию в качестве монотерапии при легких формах ринита у детей первого года жизни, которая оказалась эффективна в 86,4% случаев [10].

При лечении ринита у детей от 3-х до 15 лет (исследование на базе РНИМУ им. Н.И. Пирогова) использовалась монотерапия Маслом Дыши. По результатам исследования выявлено снижение отека на 70%, гиперемии слизистой оболочки полости носа — на 82%, нарушений носового дыхания — на 58%, количества выделений из носа — на 82% [11].

В другом исследовании (ПИМУ, Нижний Новгород) оценивали эффективность терапии у детей (в возрасте 3–14 лет) на фоне ингаляций Маслом Дыши и у детей, получавших стандартную терапию (контрольная группа). Уменьшение заложенности носа отмечали к 3-му дню ингаляций, в то время как в контрольной группе — к 7-му дню лечения, полная ликвидация заложенности наблюдалась на 19-й день, в контрольной группе — на 29-й. Продолжительность ОРЗ в группе применения Масла Дыши была в 1,6 раза короче, чем в группе контроля. Также отмечено, что у большинства детей был повышен уровень эозинофилов в крови, что подтверждает аллергический процесс в организме обследуемых. У 37 детей (82%) был повышен и уровень сегментоядерных нейтрофилов, что свидетельствует о наличии воспалительного процесса. Установлено, что у 24 (80%) детей основной группы, которые получали ингаляции Маслом Дыши, значительно снизились показатели аллергического и бактериального воспаления в крови: средний уровень эозинофилов в крови достоверно снизился с $10,3 \pm 0,2$ до $2,5 \pm 0,2$ %, сегментоядерных нейтрофилов — с $52,3 \pm 1,1$ до $37,3 \pm 0,8$ %. В контрольной группе

данные показатели практически не изменились. По результатам исследования сегментоядерных нейтрофилов, эозинофилов в назальном секрете, периферической крови можно говорить о снижении воспалительного и аллергического процессов в организме детей, получавших ингаляции ЭМ, что доказывает высокую эффективность Масла Дыши в комплексной терапии ОРЗ у детей [12].

Результаты приведенных выше исследований дают основания рекомендовать к использованию Масло Дыши для профилактики и лечения респираторной патологии у детей, в т. ч. с часто рецидивирующими ОРЗ.

В отличие от других средств, применяемых для профилактики и стандартной терапии ОРЗ, ингаляции ЭМ можно проводить каждый день в течение нескольких месяцев подряд (например, в течение всего сезона простуд). Ингаляции Маслом Дыши не вызывают привыкания, не раздражают и не сушат слизистую носа. Масло Дыши может использоваться для профилактики как индивидуально, так и в организованных детских коллективах.

Учитывая высокую эффективность композиции Масло Дыши в профилактике ОРИ, компания-производитель подготовила улучшенный вариант использования препарата, что позволит применять его в общественных местах, транспорте, дошкольных и школьных учреждениях. В ближайшее время в аптеках появится Масло Дыши с браслетом. В упаковку с флаконом Масла Дыши будет вложен специальный войлочный браслет, на который можно будет нанести масло и надеть затем на руку ребенка или взрослого. Таким образом, Маслом Дыши станет пользоваться еще удобнее и проще.

Выводы

Применение композиции ЭМ Масло Дыши у детей в сезон простуд позволяет снизить число ОРИ на 50–65%, уменьшить риск осложнений в 3 раза сократить количество дней, пропущенных в школе по болезни. Ингаляции Маслом Дыши способствуют развитию местного иммунного ответа. Применение в комплексной терапии ОРИ ингаляций Маслом Дыши позволяет сократить длительность заболевания в 1,6 раза, облегчить течение заболевания и снизить потребность в антибиотиках и назальных сосудосуживающих средствах. Поэтому Масло Дыши может быть рекомендовано для профилактики и комплексной терапии ОРИ у детей разного возраста.

Литература

1. Радциг Е.Ю., Ермилова Н.В., Заварохин С.И., Евсикова М.М. Инфекционный ринит: можно ли ускорить нормализацию носового дыхания? // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2016. № 95(5). С. 86–90 [Radciġ E.Yu., Ermilova N.V., Zavarohin S.I., Evsikova M.M. Infekcionnyj rinit: možhno li uskorit' normalizaciyu nosovogo dyhaniya? // Peditriya im. G.N. Speranskogo. 2016. № 95(5). С. 86–90 (in Russian)].
2. Петрушина А.Д., Никогосян А.С., Кайб И.Д. и др. Использование ингаляций эфирными маслами в комплексной терапии и для профилактики ОРВИ у детей // Вопросы современной педиатрии. 2012. Т. 11. № 2. С. 180–183 [Petrushina A.D., Nikogosyan A.S., Kayb I.D. i dr. Ispol'zovanie ingalyacij ehfirnymi maslami v kompleksnoj terapii i dlya profilaktiki ORVI u detej // Voprosy sovremennoj peditrii. 2012. Т. 11. № 2. С. 180–183 (in Russian)].
3. Инструкция к препаратам линейки Дыши [Instruktsiya k preparatam lineyki Dyshi (in Russian)]. (Электронный ресурс). URL: <https://maslo-dishi.ru/upload/iblock/fld/Maslo-Dyshi.pdf> (дата обращения: 16.07.2018).

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

Оценка возможности внедрения международного протокола по ведению детей с энтеровирусным везикулярным стоматитом на амбулаторном этапе оказания педиатрической помощи

Профессор С.А. Царькова¹, Г.А. Мороз², Н.И. Бируля²

¹ ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург

² МАУ ДГКБ № 11, Екатеринбург

РЕЗЮМЕ

В статье рассмотрена возможность внедрения международного протокола по ведению детей с энтеровирусным везикулярным стоматитом (ЭВС) на амбулаторном этапе оказания педиатрической помощи в Российской Федерации. Широкая распространенность данного заболевания и высокая устойчивость возбудителя в окружающей среде дают основание признавать его эпидемиологическую опасность, особенно для организованных детских коллективов, и необходимость пересмотра и доработки законодательно принятых мер по профилактике и лечению ЭВС. В протоколе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по лечению и профилактике ЭВС у детей содержится перечень показаний к амбулаторному лечению, госпитализации, рекомендации по симптоматической терапии. На примере клинического случая проведена оценка порядков и стандартов российских нормативно-правовых документов на соответствие протоколу, принятому ВОЗ, по лечению и профилактике ЭВС у детей. Показана возможность применения международного протокола в условиях участковой педиатрической службы на территории Российской Федерации. В связи с этим возникает необходимость дополнительного усовершенствования врачей-педиатров по вопросам диагностики синдрома «рука-нога-рот» и приведения их знаний в соответствие с международными стандартами во избежание назначения необоснованного лечения.

Ключевые слова: энтеровирусы, везикулярная экзантема, протокол ВОЗ, рука-нога-рот, ацикловир, амбулатория.
Для цитирования: Царькова С.А., Мороз Г.А., Бируля Н.И. Оценка возможности внедрения международного протокола по ведению детей с энтеровирусным везикулярным стоматитом на амбулаторном этапе оказания педиатрической помощи // PMЖ. 2018. № 9. С. 17–19.

ABSTRACT

Possibilities of introducing the international protocol for the management of children with hand, foot and mouth disease on the ambulatory stage of pediatric care

S.A. Tsarkova¹, G.A. Moroz², N.I. Birulya²

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg

² Children's City Clinical Hospital № 11, Ekaterinburg

The article considers the possibility of introducing an international protocol for the management of children with hand, foot and mouth disease on the ambulatory stage of providing pediatric care in the Russian Federation. The wide prevalence of this disease and the high resistance of the pathogen in the environment gives reasons to admit its epidemiological danger, especially for organized children's groups, and the need to review and finalize the legislative measures taken to prevent and treat hand, foot and mouth disease. The WHO (World Health Organization) protocol for the treatment and prevention of hand, foot and mouth disease in children contains a list of indications for ambulatory treatment, hospitalization, recommendations for symptomatic therapy. At the example of a clinical case, the orders and standards of Russian regulatory legal documents were assessed for compliance with the WHO protocol for the treatment and prevention of hand, foot and mouth disease in children. The possibility of using the international protocol in the conditions of the district pediatric service in the territory of the Russian Federation is shown. In this regard, there is a need for additional improvement of pediatricians' qualification and ability to diagnose the "hand, foot and mouth" syndrome and bringing their knowledge in line with international standards to avoid an unreasonable treatment.

Key words: enteroviruses, vesicular exanthema, WHO protocol, "hand, foot and mouth", aciclovir, outpatient clinic.

For citation: Tsarkova S.A., Moroz G.A., Birulya N.I. Possibilities of introducing the international protocol for the management of children with hand, foot and mouth disease on the ambulatory stage of pediatric care // RMJ. 2018. № 9. P. 17–19.

ВВЕДЕНИЕ

Энтеровирусный везикулярный стоматит (ЭВС, синдром «рука-нога-рот») — это антропонозное вирусное инфекционное заболевание, вызываемое энтеровирусами (чаще всего *Coxsackievirus A16* и *Enterovirus 71*), отличительной особенностью которого является появление везикулярной экзантемы на коже ладоней, стоп, периорально, а также на слизистой оболочке полости рта. Данное заболевание имеет широкую распространенность в Японии, Китае, Малайзии, Сингапуре, Республике Корея, Вьетнаме. Например, в 2009 г. в Китае была крупная вспышка ЭВС — 1 155 525 зарегистрированных случаев заболевания, 13 810 тяжелых случаев и 353 летальных исхода [1]. Истинная распространенность заболевания в Российской Федерации не установлена, подъем заболеваемости ЭВС регистрируется в летне-осенний период и часто связан с завозными случаями.

С учетом высокой устойчивости энтеровирусов в окружающей среде, а также возможности длительного вирусноносительства завозные случаи заболевания могут представлять эпидемиологическую угрозу для детских коллективов. А это, в свою очередь, определяет необходимость внедрения четких клинических протоколов по лечению и профилактике неполиоэнтеровирусных инфекций на амбулаторном этапе оказания педиатрической помощи в соответствии с международным консенсусом. На сегодняшний день лечение и профилактика ЭВС во всем мире проводятся согласно «A Guide to Clinical Management and Public Health Response for Hand, Foot and Mouth Disease», изданному ВОЗ в 2011 г. Профилактика энтеровирусной (неполио) инфекции в Российской Федерации регламентируется Санитарными правилами (СП) 3.1.2950-11, утвержденными в 2011 г. и устанавливающими основные требования к комплексу организационных, санитарно-противоэпидемических мероприятий.

ВОЗМОЖНОСТЬ ВНЕДРЕНИЯ МЕЖДУНАРОДНОГО ПРОТОКОЛА ВЕДЕНИЯ ЭВС

Нами была поставлена задача оценить возможность внедрения международного протокола по ведению детей с ЭВС на амбулаторном этапе оказания педиатрической помощи.

Основными методическими материалами для анализа выступили: международный протокол ВОЗ по лечению и профилактике ЭВС у детей, СП 3.1.2950-11, приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 16 апреля 2012 г. № 366н «Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи». Метод исследования — сравнительно-аналитический. Международные рекомендации были апробированы нами на одном клиническом случае в рамках лечения ребенка с ЭВС на амбулаторном этапе.

Группа экспертов ВОЗ указывает, что большинство случаев ЭВС подлежат амбулаторному лечению. Критериями госпитализации по медицинским показаниям можно считать: симптомы вовлечения ЦНС (миоклонические судороги при засыпании/бодрствовании, атаксия, «блуждающие глаза», парезы/параличи, общемозговой синдром, менингеальный синдром), симптомы вовлечения вегетативной нервной системы (тахикардия, артериальная гипертензия, обильное потоотделение), симптомы сердечно-легочной недостаточности (одышка, падение артериального давления, отеки) [1].

Доказанной этиотропной терапии ЭВС (как и других неполиоэнтеровирусных инфекций) не существует. Применение ацикловира и любых других противовирусных препаратов не имеет под собой доказательной базы [1]. На амбулаторном этапе лекарственная терапия ЭВС должна носить симптоматический характер и заключаться в назначении антипиретических препаратов (по показаниям), усиленного питьевого режима, также должна проводить-

Таблица 1. Диагностические и лечебные мероприятия при ЭВС

Неосложненный ЭВС / герпангина — показано лечение в амбулаторных условиях	ЭВС с вовлечением ЦНС (менингит, энцефалит, энцефаломиелит) — показана госпитализация
<p>Диагностические критерии</p> <ul style="list-style-type: none"> • ЭВС: лихорадка / лихорадка в анамнезе, папуловезикулярная сыпь на руках, ногах с/без язв в полости рта • Герпангина: лихорадка / лихорадка в анамнезе, язвы в полости рта • Лабораторные тесты: необязательны 	<p>Диагностические критерии</p> <ul style="list-style-type: none"> • Лихорадка $\geq 39^{\circ}\text{C}$ или длящаяся ≥ 48 ч • Пациенты с ЭВС/герпангиной и любым из следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> • менингизм • миоклонусы • атаксия, тремор • летаргия • слабость в конечностях <p>Лабораторные и инструментальные тесты:</p> <ul style="list-style-type: none"> • клинический анализ крови • глюкоза • исследование ликвора • УЗИ сердца • МРТ при подозрении на энцефалит
<p>Тактика участкового педиатра</p> <ul style="list-style-type: none"> • антипиретики — парацетамол, ибупрофен (по показаниям) • адекватное потребление жидкости <p>Мониторинг:</p> <ul style="list-style-type: none"> • дать родителям инструкции о том, какие сигналы тревоги могут свидетельствовать об утяжелении состояния • активное отслеживание клиники каждые 1–2 дня в течение 7 дней 	<p>Тактика врача стационара</p> <ul style="list-style-type: none"> • антипиретики — парацетамол, ибупрофен (по показаниям) • кислород • в/в человеческий донорский иммуноглобулин (уровень доказательности С) • по показаниям перевод в отделение интенсивной терапии <p>Мониторинг:</p> <ul style="list-style-type: none"> • основные параметры (ЧСС, ЧД, АД, Т)

ся разъяснительная работа с семьей. Тактические мероприятия по диагностике и лечению ЭВС (по консенсусу ВОЗ) представлены в таблице 1.

Согласно СП 3.1.2950-11, карантин на контактных по неполиовирусной энтеровирусной инфекции накладывается на 10 дней, при наличии признаков поражения ЦНС — на 20 дней. Обязательна изоляция пациента на все время болезни. Рекомендовано проведение текущей и заключительной дезинфекции [2].

Клинический случай

Оценка возможности внедрения международных протоколов проводилась на базе поликлиники № 1 МАУ ДГКБ № 11 г. Екатеринбург. Протокол был апробирован на одном клиническом случае в июле 2017 г.

Пациент — мальчик, 9 лет. Первичный вызов врача-педиатра на дом (на 3-й день болезни). Жалобы на момент осмотра: лихорадка до 38°C , боль в горле, слабость, двукратная рвота (в 1-й день заболевания). Из анамнеза заболевания известно, что ребенок заболел 2 дня назад во время его нахождения с семьей на отдыхе (Республика Кипр), заболевание началось с рвоты и подъема температуры тела до 37°C . На 2-й день болезни — лихорадка до 38°C (родители купировали ибупрофеном с положительным эффектом), на утро 3-го дня болезни присоединилась боль в горле. В анамнезе — герпетическое поражение перiorальной зоны. Объективный осмотр: температура тела $37,1^{\circ}\text{C}$, ЧД 20 в минуту, ЧСС до 110 в минуту (тахикардия). Кожа без высыпаний. Гиперемия зева, язвочки на слизистой задней стенки глотки и мягком небе с венчиком гиперемии. Отклонений от нормы по другим системам органов отмечено не было. Поскольку энантема поражала в том числе и слизистую мягкого неба (нехарактерная для ЭВС локализация), врач поставил предварительный диагноз «Герпетический фарингит средней степени тяжести». Ребенку были назначены ацикловир, усиленный питьевой режим и ибупрофен (при выраженной лихорадке). Активное посещение ребенка — через 2 дня. При повторном посещении появились характерные высыпания по типу «рука-нога-рот», что дало возможность поставить диагноз «Энтеровирусный везикулярный стоматит. Острое течение. Легкая степень тяжести». Ацикловир был отменен. Ак-

тивное посещение ребенка врачом на дому состоялось еще через 2 дня, при этом отмечалась положительная динамика — исчезновение лихорадки и слабости, а еще через 2 дня был отмечен регресс высыпаний. Ребенок был выписан на 10-й день с момента начала заболевания.

По нашему мнению, рекомендации экспертов ВОЗ применимы в условиях амбулаторной поликлинической службы Российской Федерации, не противоречат действующим нормативным документам, просты и понятны в применении, что подтверждается приведенным нами клиническим случаем. Представляется необходимым проведение лекций и семинаров с врачами участковой педиатрической службы по обсуждаемой в данной статье проблеме с целью повышения их профессиональных компетенций и навыков, что, несомненно, приведет к оптимизации лечебно-диагностического процесса в поликлинической педиатрии.

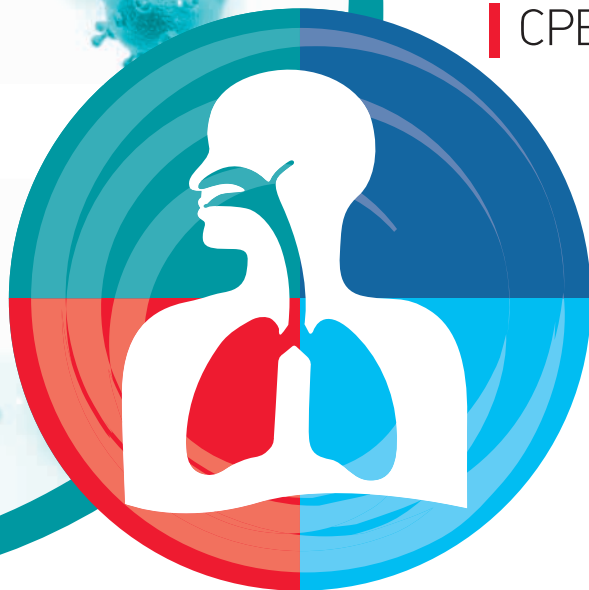
Выводы

1. Большинство случаев ЭВС подлежат амбулаторному лечению с соблюдением международного консенсуса ВОЗ, а также СП 3.1.2950-11.
2. Применение ацикловира и любых других противовирусных препаратов при неполиоэнтеровирусных инфекциях не имеет под собой доказательной базы.
3. Рекомендации экспертов ВОЗ по лечению и профилактике ЭВС могут быть применимы в условиях амбулаторной поликлинической службы Российской Федерации.
4. С целью повышения лечебно-диагностического процесса и профилактики ЭВС представляется необходимым проведение лекций и семинаров по данной проблеме в рамках курсов повышения квалификации и усовершенствования участковых педиатров.

Литература

1. Cardosa J., Farrar J., Zijian F. et al. A Guide to Clinical Management and Public Health Response for Hand, Foot and Mouth Disease. World Health Organization: WHO Press, 2011. 71 p.
2. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. СП 3.1.2950-11 «Профилактика энтеровирусной (неполио) инфекции» [Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ej i blagopoluchija cheloveka. SP 3.1.2950-11 «Profilaktika jentervirusnoj (nepolio) infekcii» (in Russian)] (Электронный ресурс) URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_122282 (дата обращения: 02.03.2018).

КОМПЛЕКС
РЕСПИРАТОРНЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ*



Эргоферон

Результат с 1-го дня терапии за счет противовирусного, противовоспалительного и антигистаминного действия^[2]



Способствует купированию симптомов ОРВИ уже ко 2-3-му дню терапии вне зависимости от сроков начала лечения^[3]



Позволяет исключить прием средств симптоматической терапии в половине случаев ОРВИ^[3]



Обширная доказательная база: 3 РКИ, международное наблюдательное исследование, более 8000 пациентов^[3,4]



Регистрационное удостоверение ЛСП-007362/10 от 29.07.10

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ООО «НПФ «Материа Медика Холдинг» 127473, Москва, 3-й Самотечный переулок, д. 9 www.materiamedica.ru телефон: +7 495 276-15-71

Неинтервенционная наблюдательная программа



ЭРМИТАЖ

Программа изучения эффективности и безопасности применения препарата Эргоферон у пациентов с гриппом и ОРВИ. Оценка проводимой Терапии в Амбулаторной практике, независимо от места проживания пациентов³.

● Международная ● Наблюдательная ● Ретроспективная

519
Врачей
общей практики
8 стран



2 069
Пациентов (от 18 до 90 лет)
● 185
● Из них с аллергическими заболеваниями



6 005
Детей (от 6 мес до 18 лет)
● 481
● Из них с аллергическими заболеваниями

Пациенты с клиническими проявлениями ОРВИ и гриппа, независимо от сроков начала заболевания

РЕЗУЛЬТАТЫ

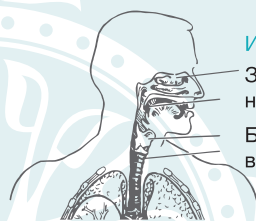
Результаты представлены для общей популяции, включающей данные всех пациентов от 6 мес до 90 лет

Нормализация температуры тела уже **после 1-го дня** лечения у **1/3** пациентов

Доли пациентов с нормальной t тела ($\leq 37,0^{\circ}\text{C}$) на фоне лечения



Устранение симптомов ОРВИ:



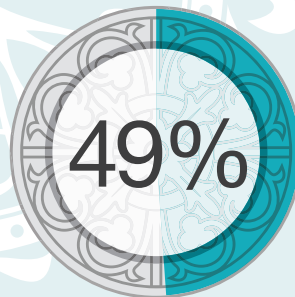
Интоксикация
Заложенность носа
Боли и першение в горле

2 дня терапии
3 дня терапии



всего **3,3%** получали антибактериальную терапию*

*на второй и последующий дни лечения Эргофероном.



– Эргоферон использовался в монотерапии ОРВИ и гриппа



98,9%

Врачей оценили терапию Эргофероном как **ЭФФЕКТИВНУЮ**



Аллергический ринит: подходы к диагностике и лечению

А.А. Чотчаева¹, к.м.н. А.И. Колотилина¹, к.м.н. И.А. Корсунский^{1,2}, профессор Г.И. Смирнова¹, к.м.н. А.И. Асманов³, PhD Д.Б. Мунблит¹

¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

² ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

³ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Аллергический ринит (АР) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний у детей, однако по-прежнему часто наблюдаются гиподиагностика и, как следствие, некорректная терапия этой патологии. Несмотря на то, что АР не является жизнеугрожающим состоянием, недостаточный контроль над симптомами АР приводит к выраженному снижению качества жизни пациента, что оказывает влияние на его учебу или работу. АР является важнейшим фактором риска развития бронхиальной астмы.

Диагностика АР строится на данных анамнеза и аллергологического обследования. Применение интраназальных кортикостероидов и антигистаминных препаратов 2-го поколения является основой терапии заболевания. Эти группы препаратов показывают высокую эффективность, имеют хороший профиль безопасности. В то же время антигистаминные препараты 1-го поколения обладают выраженным седативным эффектом, их применение ассоциируется с ухудшением академической успеваемости, и данная группа препаратов не должна использоваться в рутинной терапии АР. Аллерген-специфическая иммунотерапия высокоэффективна у пациентов при установленной причине аллергической реакции.

Важность стандартизованного подхода к диагностике и лечению АР, основанного на данных доказательной медицины, подчеркивается в отечественных и зарубежных рекомендательных документах. Целью нашего обзора является освещение современных подходов к диагностике и лечению данного заболевания.

Ключевые слова: аллергия, аллергические заболевания, аллергический ринит, поллиноз.

Для цитирования: Чотчаева А.А., Колотилина А.И., Корсунский И.А. и др. Аллергический ринит: подходы к диагностике и лечению // PMЖ. 2018. № 9. С. 22–28.

ABSTRACT

Allergic rhinitis: approaches to diagnostics and management

A.A. Chotchaeva¹, A.I. Kolotilina¹, I.A. Korsunskiy^{1,2}, G.I. Smirnova¹, A.I. Asmanov³, D.B. Munblit¹

¹ Sechenov University, Moscow

² Dmitry Rogachev National Research Center of Paediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Allergic rhinitis (AR) is one of the most common chronic conditions in children, however, it is still frequently underdiagnosed and undertreated. AR is not a life-threatening condition but lack of good control over AR symptoms results in a significant decrease in quality of life and affects school performance and work. AR is considered the most important risk factor for asthma development.

AR diagnostics are built around clinical history and allergy testing. The AR therapy is based on the use of intranasal corticosteroids and second-generation antihistamines. Both drug groups are highly effective and have good safety profile. First-generation antihistamines, in contrast, have a significant sedative effect, associated with reduced academic performance, and should not be routinely used in AR patients. Specific immunotherapy is highly effective in patients with well-established cause of symptoms.

Importance of standardised, evidenced-based approach to AR diagnosis and management is highlighted in both National and International guidelines. This review considers the current approaches to diagnosis and management of AR.

Key words: allergy, allergic diseases, allergic rhinitis, hay fever.

For citation: Chotchaeva A.A., Kolotilina A.I., Korsunskiy I.A. et al. Allergic rhinitis: approaches to diagnostics and management // RMJ. 2018. № 9. P. 22–28.

Аллергический ринит (АР) — гетерогенное заболевание, обусловленное IgE-опосредованными реакциями гиперчувствительности, которое характеризуется наличием одного и более симптомов: чихание, зуд, выделения из носа и заложенность носа [1].

Около 400 млн человек по всему миру страдают от АР, причем жители развитых стран, особенно англоязычных, чаще подвержены данному заболеванию [2]. Согласно международным данным, АР наблюдается в среднем у 10–25% населения развитых стран [3], а в отдельных регионах —

и у 40% [4]. В развивающихся странах АР встречается реже, однако становится все более актуальной проблемой [5]. В России 18–38% людей сталкиваются с проявлениями АР [6]. Также можно проследить изменения в распространенности АР в зависимости от возраста. По некоторым данным, распространенность ринита у детей 6–7 лет достигает 10,1% [4], у подростков — 15,3% [4], у взрослых — 26% [7]. Пик распространенности заболевания приходится на период между 30 и 40 годами жизни [8, 9].

Проявления АР оказывают выраженное влияние на качество жизни [10]. Пациенты чувствуют себя раздражительными, подавленными, жалуются на чувство усталости [11], что препятствует регулярному посещению школы и работы [12, 13] и приводит к социальным и экономическим издержкам. Данные об экономическом бремени заболевания в РФ отсутствуют, поэтому приведем только международные данные. Так, например, в Швеции ежегодные прямые и косвенные издержки, связанные с лечением АР, составляют около 961 евро на 1 пациента. Таким образом, при численности населения в 9,5 млн человек АР обходится государству в 1,3 млрд евро в год [14]. В США на диагностику и лечение пациентов с АР расходуются 3,4 млрд долларов ежегодно, из которых 2,3 млрд уходят на лекарственные препараты, а 1,1 млрд — на консультации специалистов [15].

Несмотря на высокую распространенность заболевания, выраженное снижение качества жизни у больных, а также большую нагрузку на систему здравоохранения, АР не уделяется должного внимания, он часто неправильно диагностируется и не всегда адекватно лечится [16].

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Генетическая предрасположенность, возможно, является самой важной причиной развития АР, но выявление специфической генетической причины представляет определенные сложности. Данные исследования генома человека, проведенные в США, связывают повышенный риск развития ринита с локусом FERDL3 на хромосоме 7p21.1 (17), в то время как результаты исследований европейской популяции подчеркивают важность C11orf30 [18].

Из других факторов, повышающих риск развития АР, необходимо отметить проживание в развитых странах, высокий социально-экономический статус, рождение в сезон пыления, отсутствие старших братьев/сестер [19, 20], позднее начало посещения детского сада (в возрасте 4 лет и старше), курение матерью на первом году жизни ребенка, высокую концентрацию общего IgE в сыворотке крови (>100 МЕ/мл в возрасте младше 6 лет), кесарево сечение в анамнезе [16, 21]. Из факторов, снижающих риск развития АР, выделяют проживание в сельской местности и употребление в пищу непастеризованного коровьего молока [22–27]. Подобные данные хорошо согласуются с принципами, лежащими в основе гигиенической гипотезы.

Многие исследователи пробовали предотвратить развитие АР при помощи диетических интервенций, однако подобные попытки не привели к желаемому результату. Ни применение пробиотиков (отношение рисков (ОР) 0,91; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,67–1,23), ни использование витамина D — как ежедневно (ОР 0,89; 95% ДИ 0,34–2,36), так и разово (ОР 0,61; 95% ДИ 0,19–1,94) [28] не оказали влияния на частоту развития заболевания.

СВЯЗЬ АР С СОПУТСТВУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

АР тесно связан с другими воспалительными заболеваниями, поражающими слизистые оболочки, такими как бронхиальная астма (БА), риносинусит или аллергический конъюнктивит [16]. Данные эпидемиологических исследований говорят о сильной взаимосвязи между ринитом и БА [1]. Наличие ринита в анамнезе является выраженным фактором риска развития БА [29].

Эксперты полагают, что также можно говорить о связи АР с патологией синусов. 25–30% пациентов, страдающих острым синуситом, 40–67% пациентов с односторонним хроническим синуситом и около 80% с хроническим двусторонним синуситом также предъявляют жалобы, характерные для АР [30]. По всей видимости, АР создает предпосылки для развития синусита за счет воспалительного процесса, который приводит к заложенности носа и обструкции носовых пазух. Ограничение воздухообмена способствует цилиарной дисфункции, формированию трансудата, накоплению слизистого отделяемого, создавая условия для роста патогенных бактерий [30, 31].

КЛАССИФИКАЦИЯ

Существует несколько вариантов классификации АР, и в рутинной клинической практике их можно использовать в комбинации с целью более полного описания проблем пациента. Традиционным подходом к классификации АР было его разделение на сезонный и круглогодичный. Считалось, что круглогодичный АР вызывается бытовыми аллергенами, а сезонный — пылью и другими аллергенами, с которыми пациент сталкивается вне стен своего дома. В большинстве случаев сезонный АР отождествлялся с поллинозом. Более 15 лет назад группа экспертов, работавшая над согласительным документом ARIA (Allergic rhinitis and its impact on asthma) [1], предложила использовать термины «интермиттирующий» и «персистирующий» вместо «сезонный» и «круглогодичный» как термины, позволяющие получить более адекватное представление о течении заболевания. С тех пор данный документ многократно пересматривался и обновлялся, но принятое разделение оставалось без изменений [32]:

- интермиттирующий АР — симптомы беспокоят менее 4 дней в неделю или менее 4 нед. в течение года;
- персистирующий АР — симптомы беспокоят более 4 дней в неделю и более 4 нед. в течение года.

Также принято оценивать степень тяжести заболевания в зависимости от влияния АР на качество жизни, работоспособность в школе / на работе, социальную активность и сон. В клинических рекомендациях Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ) предлагаются следующие градации степени тяжести течения АР [33]:

- легкая степень — у пациента имеются слабо выраженные симптомы ринита, которые не нарушают дневную активность и сон;
- средняя степень — симптомы ринита препятствуют работе, учебе, занятиям спортом, нарушают сон пациента;
- тяжелая степень — симптомы значительно ухудшают качество жизни пациента, который в отсутствие терапии не может нормально работать, учиться, заниматься спортом; значительно нарушается ночной сон.

Во многих странах Европы и Азии разделение АР на сезонный и круглогодичный по-прежнему считается актуальным

и удобным для применения в повседневной практике, в особенности для диагностики и проведения аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ), и может использоваться параллельно с классификацией ARIA [32, 33].

В рекомендательных документах некоторых стран также встречается классификация пациентов в зависимости от характера жалоб [34]:

- ♦ Пациенты, которых преимущественно беспокоят чихание и ринорея. Чаще всего они жалуются на очень выраженное отделяемое, сильный зуд и чихание. Подобные симптомы вызваны эффектом гистамина.

- ♦ Пациенты, которых преимущественно беспокоит заложенность носа. Такие пациенты приходят с жалобами на заложенность носа, иногда говорят об ощущении тотальной блокады носовых путей. Подобные проявления зачастую связаны с влиянием лейкотриенов.

- ♦ Комбинированный тип. У таких пациентов отмечается сочетание симптомов.

Диагностика

АР клинически характеризуется наличием одного или более из следующих симптомов: зуд в носовой полости, чихание, заложенность носа, ринорея (передняя или задняя) и, иногда, снижение обоняния (гипосмия) [16]. Симптомы АР возникают через считанные минуты после контакта с аллергеном и могут длиться несколько часов. Поздняя фаза аллергической реакции обычно проявляется заложенностью носа, гипосмией, наличием выраженного слизистого отделяемого и назальной гиперреактивностью [35].

Постановка диагноза АР строится на детальном анализе анамнеза, осмотра, клинических симптомов, а также результатов аллергологического обследования больного. Мультидисциплинарный подход к ведению пациентов, страдающих АР, чрезвычайно важен, и, при возможности, диагностика и лечение должны осуществляться оториноларингологом и аллергологом, находящимися в контакте друг с другом [33].

Анамнез

Анамнез является важнейшим аспектом диагностики АР. При сборе анамнеза необходимо выяснить у пациента [33, 36]:

- характер симптомов (заложенность носа, наличие ринореи, чихания, зуда (как в носовой полости, так и в области ротоглотки);
- наличие четкой связи проявлений АР с воздействием конкретного провоцирующего фактора;
- жилищные условия (в т. ч. наличие домашних животных);
- сезонность (проявления могут быть связаны с поллинозией или контактом с плесневыми грибами);
- место возникновения симптомов (на улице / в помещении);
- связь с работой (профессиональные вредности, пыль);
- предполагаемые причины (с чем сам больной связывает возникновение симптомов);
- наличие аллергических заболеваний (аллергический конъюнктивит, БА, атопический дерматит) у пациента и его кровных родственников;
- применяемые для лечения других заболеваний препараты (в особенности применение α - и β -адре-

ноблокаторов, антигипертензивных препаратов, аспирин, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), оральных контрацептивов);

- эффективность уже используемых для купирования симптомов АР препаратов.

Клинические симптомы

Ринорея при АР может быть как передней, так и задней, и характер выделений может очень сильно варьироваться [36]:

- ♦ прозрачные выделения — инфекция крайне маловероятна, если отделяемое неизменно прозрачное, хотя подобный характер ринореи наблюдается и в дебюте вирусных инфекций;

- ♦ односторонняя ринорея — нехарактерна для АР, необходимо исключить ликворею, в особенности если отмечаются прозрачные и очень обильные выделения [37];

- ♦ непрозрачные выделения:

- желтые — могут встречаться как при АР, так и при инфекции;

- зеленые — чаще всего наблюдаются при наличии инфекционного процесса;

- односторонние — необходимо исключить опухоли, инородное тело, ковыряние в носу, неправильное использование интраназальных спреев;

- двусторонние — неправильное использование интраназальных спреев, гранулематозы, инфекция, ковыряние в носу, геморрагический диатез.

Больные АР предъявляют жалобы на постоянную или преходящего характера, чаще двустороннюю, *заложенность носа*. Односторонняя заложенность, в особенности в сочетании с гипосмией или anosмией, болью, оталгией и кровотечением, должна заставить доктора задуматься о возможном наличии опухолевого процесса [38, 39]. К заложенности носа и постназальным затекам могут приводить искривление носовой перегородки и гипертрофия носовых раковин [40].

Другой очень распространенной причиной заложенности носа является аденоидная гипертрофия [40]. Некоторые симптомы, в особенности заложенность носа, могут отмечаться у младенцев и детей с фарингоназальным рефлюксом, возникшим в результате недоношенности, нейромышечного заболевания или расщепления неба [41].

У пациентов, страдающих от АР, вызванного аллергией к пыльце (в особенности к пыльце березы), могут отмечаться признаки *орального аллергического синдрома* (ОАС). Классические симптомы ОАС ограничиваются оральной и фарингеальной областью и проявляются зудом, ощущением покалывания, локальной гиперемией и/или отеком языка, губ и мягкого неба после употребления в пищу свежих, не подвергшихся термической обработке овощей и фруктов [42]. Причиной ОАС является схожесть структуры белков, входящих в состав пыльцы и некоторых фруктов и овощей, что приводит к возникновению перекрестной реакции. Белки, вызывающие проявления ОАС, термолабильны и после термической обработки теряют свои антигенные свойства.

У части больных АР отмечаются проявления *конъюнктивита*. Самыми распространенными жалобами являются интенсивный зуд, покраснение и припухлость конъюнктивы, слезотечение, отечность век, периорбитальный отек (в особо тяжелых случаях), которые могут усугубляться, если пациент активно трет глаза [36].

Могут также наблюдаться проявления со стороны *нижних дыхательных путей*: кашель, хрипы, затрудненное дыхание. Причиной их возникновения служит воспаление верхних дыхательных путей, приводящее к бронхиальной гиперреактивности. Как было сказано выше, БА и АР часто сосуществуют, и у 80% астматиков отмечаются проявления АР [36].

Храп, проблемы со сном, гнусавый оттенок голоса также могут присутствовать у некоторых пациентов и свидетельствовать о наличии АР.

ОСМОТР

У людей, страдающих АР, зачастую можно увидеть характерные изменения невооруженным глазом. Так, классическими внешними проявлениями являются [32, 33]:

- дыхание через рот (у больных приоткрыт рот, они практически не используют нос в процессе дыхания);
- отечность лица;
- наличие дерматита над верхней губой и в области крыльев носа;
- темные круги под глазами;
- пациенты могут потирать ладонью кончик носа — так называемый «аллергический салют»;
- горизонтальная складка на спинке носа, которая свидетельствует о частом натирании носа ладонью при наличии зуда.

Многие специалисты полагают, что осмотр носовой полости обязателен для всех больных персистирующим АР и желателен для пациентов с интермиттирующим АР. Эндоскопия считается более эффективным способом осмотра в сравнении с передней риноскопией с использованием рефлектора и зеркала, поскольку последняя дает очень ограниченную информацию. Эндоскопия также очень информативна у пациентов, не отвечающих на стандартную терапию [2]. Необходимо отметить, что данные эндоскопии приводят к изменению начального диагноза у каждого пятого пациента с ринопатией [43]. При передней риноскопии визуализируются гипертрофированные бледные и рыхлые нижние или средние носовые раковины, что свидетельствует о воспалении, однако вид носовой полости пациента с АР может не отличаться от такового у здорового человека. Нехарактерные для АР изменения позволяют исключить другие заболевания. Так, например, подслизистые узелки желтоватого оттенка в виде «булыжной мостовой» говорят о вероятном саркоидозе [44], а наличие корочек и грануляций — о необходимости исключать диагноз васкулита [36].

В некоторых случаях применение оптического гибкого эндоскопа и/или риноманометрии может быть полезным для оценки состояния пациентов с симптомами ринита. Важно отметить, что эти методы обследования требуют специальной подготовки врача для их проведения и интерпретации результатов [40]. Пациентам с заболеваниями носоглотки также требуется адекватное обследование на предмет сопутствующих заболеваний, таких как синусит и средний отит [3].

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ

Для подтверждения диагноза АР необходимо выявить специфическую IgE-реактивность к аэроаллергенам (согласно анамнестическим данным пациента) при помощи проведения прик-тестов или определения уровня специфических IgE в сыворотке крови. Данные тесты дают до-

полнительную информацию для проведения элиминационных мероприятий или АСИТ.

Несомненным преимуществом проведения кожного тестирования является быстрое получение результатов (около 15 мин), определение же уровня sIgE в сыворотке крови может занять некоторое время. Также прик-тесты являются менее дорогостоящим методом исследования. Определение уровня sIgE показано пациентам с дермографизмом, тяжелым атопическим дерматитом, а также тем больным, которые не могут или не хотят временно прекратить прием антигистаминных препаратов [16].

Результаты тестирования уровня sIgE должны трактоваться исключительно в сочетании с данными анамнеза пациента [16], поскольку могут встречаться ложноположительные (сенсibilизация без клинических проявлений) и ложноотрицательные результаты [45]. Проявления АР провоцируются в основном аэроаллергенами, самыми распространенными триггерами являются клещи домашней пыли, а также пыльца деревьев и/или трав [46].

Необходимо отметить, что на сегодняшний день цитологическое исследование мазков из полости носа, которое по-прежнему достаточно активно применяется некоторыми специалистами, *не рекомендуется* для рутинного применения, т. к. эозинофилы могут обнаруживаться в назальном секрете и при других заболеваниях (например, БА, полипоз, неаллергический ринит с эозинофильным синдромом (NARES)) [6].

ЛЕЧЕНИЕ

Успешная терапия АР должна основываться на обучении пациента, предотвращении контакта с аллергеном, фармакотерапии, также должна быть рассмотрена возможность проведения АСИТ.

ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА

Пациенты и их родители должны получить полную информацию касательно характера заболевания, вероятности его прогрессирования, а также необходимости надлежащей терапии. Также необходимо развеять опасения относительно безопасности применяемых препаратов. Детальное объяснение относительно целей проводимого лечения, ожидаемого эффекта терапии, а также потенциальных побочных эффектов может предотвратить развитие ложной надежды на быстрое выздоровление и повысить комплаентность пациента [16].

Пациенты должны быть проинформированы относительно характера и способов элиминации причинно-значимых аллергенов, чтобы уменьшить вероятность нежелательного контакта. Правильная техника применения интраназальных спреев/капель должна быть продемонстрирована для наиболее эффективного лечения и предотвращения потенциальных побочных эффектов препарата [16].

ЭЛИМИНАЦИЯ АЛЛЕРГЕНА

Полное устранение контакта с аллергеном приводит к устранению симптомов АР, например, у пациентов с аллергией к пыльце, у которых симптомы полностью отсутствуют вне периода поллинииции. Однако результаты многих исследований, направленных на устранение причинно-значимых аллергенов (например, клещи домашней пыли), носили сомнительный характер и продемонстрировали невозможность полной элиминации и слабую эффективность подобного подхода [47].

Ирританты, такие как табачный дым, выхлопные газы, могут привести к ухудшению состояния пациента с АР, необходимо по возможности их избегать [36].

Все большее внимание уделяется исследованию барьерных методов терапии АР. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ежедневное 3-кратное применение целлюлозы в виде порошка помогло добиться выраженного уменьшения симптомов АР [48]. Также многообещающим способом элиминации представляется использование назальных фильтров, которые механически предотвращают доступ пыльцы к слизистой носа. Результаты проведенных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований продемонстрировали выраженное снижение симптомов у пациентов с аллергией на пыльцу [49, 50]. Подобный способ лечения может обеспечить хорошую эффективность при низких затратах и снизить необходимость в медикаментозной терапии.

Промывание носовых раковин солевыми растворами является простым и недорогим способом терапии АР,

может использоваться в комбинации с другими препаратами и хорошо переносится как взрослыми, так и детьми, не имеет побочных эффектов даже при регулярном использовании [51, 52]. Солевые растворы должны активно применяться в лечении пациентов с АР, однако на сегодняшний день мы не можем говорить об их эффективности в сравнении с интраназальными кортикостероидами (ИКС) в связи с отсутствием достоверных данных [53].

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Несмотря на наличие рекомендательных документов, недостаточное лечение ринита — очень распространенное явление. Это связано не только с поздней диагностикой заболевания, но и с существующими предрассудками в отношении некоторых препаратов [54]. Среди родителей по-прежнему распространена стероидофобия, которая мешает адекватной терапии АР.

В таблице 1 представлены основные преимущества и недостатки различных групп препаратов, используемых

Таблица 1. Преимущества и недостатки различных способов терапии аллергического ринита (модифицировано из [16])

Группа препаратов	Примеры	Преимущества	Недостатки
Интраназальные препараты			
Кортикостероиды	Спреи: флутиказон, мометазон, циклесонид, триамцинолон, флунизолид, бекламетазон Капли: флутиказон, бета-метазон	Наиболее выраженный противовоспалительный эффект, а также влияние на все назальные симптомы. Опосредованное облегчение конъюнктивальных симптомов. Более эффективны в сравнении с другими фармакологическими группами. Улучшают качество жизни. Низкая биодоступность таких молекул, как флутиказон	Облегчение симптомов может занять несколько дней. Неправильное применение приводит к отсутствию эффекта или развитию побочных эффектов, таких как носовое кровотечение (10–15% пациентов)
Антигистаминные	Азеластин, олопатадин	Эффективный и безопасный способ лечения назального зуда, чихания и ринореи. Быстрое начало действия (в течение 15 мин)	Отсутствие выраженного действия на сопутствующие заболевания (например, конъюнктивальные симптомы)
Кромоны	Кромоглициевая кислота, недокромил натрия	Очень безопасны. Обладают определенным эффектом в отношении назальных симптомов	Необходимо использовать несколько раз в день. Слабый эффект в отношении симптомов АР
Антихолинергические	Ипратропия бромид	Хороший эффект в отношении ринореи. Ограниченное количество побочных эффектов	Необходимо использовать несколько раз в день. Отдельные сообщения о таких побочных эффектах, как ощущение сухости в носовой полости, носовые кровотечения, задержка мочи и глаукома
Деконгестанты	Эфедрин, псевдоэфедрин, ксилометазолин	Выраженный сосудосуживающий эффект. Действуют исключительно при заложенности. Быстрое начало действия (в течение 10 мин)	Очень распространено чрезмерное применение пациентами. Развитие медикаментозного ринита после длительного применения. Иногда могут развиваться побочные эффекты (например, локальное раздражение и усиление ринореи)
Пероральные препараты			
Антигистаминные	2-е поколение: левоцетиризин и цетиризин, дезлоратадин и лоратадин, фексофенадин, акривастин, рупатадин, эбастин. Применение препаратов 1-го поколения не рекомендовано!	Эффективны в отношении назальных симптомов, зуда, чихания и ринореи. Уменьшение конъюнктивальных, оральных и кожных симптомов. Быстрое начало действия (в течение 1 ч). Мало взаимодействия с другими лекарствами или алкоголем	Регулярный прием более эффективен в сравнении с терапией по требованию. Умеренный эффект при заложенности носа. Некоторые пациенты отмечают седативный эффект, даже при применении препаратов 2-го поколения
Кортикостероиды	Гидрокортизон, преднизолон	Наиболее сильнодействующее средство. Воздействие на все симптомы, включая заложенность носа. Системный противовоспалительный эффект	Побочные эффекты, связанные с применением пероральных кортикостероидов. Очень редко показаны к применению и если используются, то только очень коротким курсом
Антилейкотриены	Монтелукаст, зафирлукаст, zileутон	Эффективны при заложенности носа, ринорее и конъюнктивальных симптомах. Эффективны в отношении бронхиальных симптомов у пациентов с АР. Обычно хорошо переносятся	Не всегда эффективны. Отдельные сообщения о таких побочных эффектах, как головная боль, ночные кошмары, симптомы со стороны ЖКТ, высыпания, синдром Черджа — Стросс
Деконгестанты	Псевдоэфедрин	Уменьшает заложенность носа, но в долгосрочной перспективе не оказывает более выраженного действия в сравнении с антигистаминными препаратами	Частые сообщения о побочных эффектах, таких как гипертонзия, бессонница, тахикардия, возбуждение

Таблица 2. Потенциальные польза и вред различных способов терапии аллергического ринита (из [16] и [55])

Класс препарата	Польза	ЧБНЛ	Вред	ЧБНВ
Антигистаминные (per os)				
Среднее значение по классу	0,07	15,2	0,02	51
Интраназальные кортикостероиды				
Среднее значение по классу	0,23	4,4	0,02	48
Интраназальные антигистаминные				
Азеластин (1 р./сут)	0,16	6,3	0,03	32
Азеластин (2 р./сут)	0,20	5,0	0,05	22
Другие				
Монтелукаст	0,07	14,3	0,01	167
Омализумаб	0,08	12,3	0,08	13
АСИТ	0,22	4,6	0,07	14

Примечание. ЧБНЛ — число больных, которых необходимо лечить для того, чтобы одному человеку стало лучше. ЧБНВ — число больных, которых необходимо лечить для того, чтобы получить один эпизод побочного эффекта. Чем выше значение в колонке «польза», тем больше преимущества для пациента. Чем выше значение в колонке «вред», тем больше вред для пациента. Основными побочными эффектами были эпистаксис для ИКС, седация для антигистаминных препаратов, головная боль для монтелукаста и омализумаба, системные реакции за курс для АСИТ.

в терапии АР. Чаще всего в рутинной практике АР используются ИКС, системные и/или топические антигистаминные препараты, антагонисты лейкотриеновых рецепторов и АСИТ. Две группы, показавшие наиболее высокую эффективность, — ИКС и АСИТ (табл. 2) [16], при этом наиболее высоким профилем безопасности обладают антагонисты лейкотриеновых рецепторов. ИКС показывают наилучшее сочетание безопасности и эффективности.

Данные нескольких метаанализов показывают, что ИКС более эффективны в сравнении с пероральными антигистаминными препаратами и антагонистами лейкотриеновых рецепторов [56, 57], а также показывают более выраженный или по крайней мере не худший эффект, чем комбинация этих двух групп препаратов [58].

В отличие от антигистаминных препаратов и антагонистов лейкотриеновых рецепторов ИКС уменьшают заложенность носа. Чрезвычайно важно донести до пациента информацию о том, что ИКС начинает работать только через 6–8 ч от начала применения, а улучшение состояния может не быть выраженным в первые дни применения. Максимального же эффекта применения ИКС можно ожидать через 2 нед. активной терапии [56]. Таким образом, их использование за 2 нед. до начала поллиноза может повысить эффективность терапии [36].

Местные кортикостероиды имеют выраженный противовоспалительный эффект, но при их применении необходимо учитывать биодоступность, безопасность и стоимость различных препаратов из этой группы. Системная абсорбция ничтожно мала для мометазона фууроата, флутиказона фууроата и флутиказона пропионата, и именно эти средства являются ИКС выбора в лечении АР у детей [36].

Антигистаминные препараты могут применяться перорально, интраназально или в виде глазных капель. Все перечисленные способы применения улучшают состояние пациента, но каждый случай индивидуален, целесообразно подбирать наиболее эффективный вариант в соответствии с клиническими симптомами, а также с учетом потенциальных побочных эффектов (например, у беременных женщин или в период лактации).

Несмотря на то, что в течение многих лет антигистаминные препараты 1-го поколения активно применялись в лече-

нии аллергических заболеваний, на сегодняшний день их использование у пациентов с АР *не рекомендовано* [6] в связи с наличием выраженных побочных эффектов [59, 60]. Сильный седативный эффект приводил к ухудшению академической успеваемости, ассоциируется с дорожно-транспортными происшествиями и травмами на производстве [61].

В отличие от препаратов 1-го поколения антигистаминные препараты 2-го поколения лишены выраженного седативного эффекта, имеют большую продолжительность действия, а также удобный режим применения — 1 р./сут. Пероральное применение антигистаминных препаратов существенно улучшает состояние пациента и уменьшает чихание, зуд и ринорею, а также опосредованно влияет на проявления конъюнктивита, но очень слабо — на заложенность носа [36, 62].

Интраназальные антигистаминные препараты оказывают воздействие исключительно на симптомы, связанные с поражением слизистой оболочки носа, но начинают действовать значительно быстрее (через 15 мин), чем при пероральном использовании [63]. Продолжительное применение интраназальных антигистаминных препаратов показало гораздо более высокую эффективность, чем применение по необходимости. При неэффективности перорального приема антигистаминных препаратов можно рассмотреть применение интраназальной формы [36], при этом одновременное применение пероральной и интраназальной форм данной группы препаратов не имеет дополнительного преимущества перед их отдельным применением [64]. Важно помнить, что интраназальные антигистаминные препараты могут вызывать раздражение слизистой оболочки носа и приводить к нарушению вкусовосприятия [36].

Еще одной группой препаратов, применяемых в лечении АР, являются *антагонисты лейкотриеновых рецепторов*. Было показано, что их эффективность в терапии сезонного АР сравнима с эффективностью лоратадина, но ниже, чем при применении ИКС. Также ответ на терапию менее однороден и предсказуем, чем при терапии антигистаминными препаратами [65]. Комбинированное использование антагонистов лейкотриеновых рецепторов и антигистаминных препаратов не дает преимуществ в сравнении с их отдель-

ным использованием или с топическими ИКС [58]. Как правило, антагонисты лейкотриеновых рецепторов применяются при сочетании БА и сезонного АР [36].

В отличие от фармакотерапии, которая помогает исключительно убрать нежелательные симптомы, АСИТ нацелена на изменение работы иммунной системы и выработку толерантности. Она помогает уменьшить проявления АР, снизить потребность в медикаментозной терапии, а также улучшает качество жизни [66, 67]. Еще одним несомненным преимуществом АСИТ является снижение риска развития сенсibilизации к новым аллергенам и БА [6, 36].

Два метода проведения АСИТ активно применяются в рутинной клинической практике: подкожный и сублингвальный. Необходимая продолжительность терапии, как правило, составляет 3–5 лет. Выбор препарата и пути введения остается за специалистом после детального обсуждения с пациентом. Сублингвальная АСИТ безболезненна и имеет более благоприятный профиль безопасности по сравнению с подкожным методом, поэтому ей часто отдается предпочтение в педиатрической практике [6]. Подкожная АСИТ должна проводиться хорошо обученным персоналом, исключительно в специализированной клинике, в которой обеспечен доступ к реанимационному отделению, а также подготовлен адреналин на случай системной реакции [36].

Заключение

Распространенность АР продолжает расти и будет оказывать выраженное влияние на жизнь пациентов, а также на общество в целом. Поскольку базисная фармакотерапия не всегда помогает добиться оптимального контроля над заболеванием, необходимо более активно исследовать возможности дополнительных способов снятия симптоматики, таких, например, как назальные фильтры, а также расширять доступность аллерген-специфической иммунотерапии.

Литература

- Bousquet J., Van Cauwenberge P., Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma // *J Allergy Clin Immunol.* 2001. Vol. 108(Suppl. 5). P.147-334.
- Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen) // *Allergy.* 2008. Vol. 63(Suppl 86). P.8-160.
- Wallace D.V., Dykewicz M.S., Bernstein D.I. et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter // *J Allergy Clin Immunol.* 2008. Vol. 122(Suppl. 2). P.1-84.
- Asher M.I., Montefort S., Bjorksten B. et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys // *Lancet.* 2006. Vol. 368(9537). P.733-743.
- Kong W.J., Chen J.J., Zheng Z.Y. et al. Prevalence of allergic rhinitis in 3-6-year-old children in Wuhan of China // *Clin Exp Allergy.* 2009. Vol. 39(6). P.869-874.
- Союз педиатров России и Российская Ассоциация Аллергологов и Клинических Иммунологов (РААКИ). Аллергический ринит у детей. Клинические рекомендации. 2016 [Sojuz peditrov Rossii i Rossijskaya Assotsiatsiya Allergologov i Klinicheskikh Immunologov (RAAKI). Allergicheskij rinit u detej. Klinicheskiye rekomendatsii. 2016 (in Russian)].
- Bauchau V., Durham S.R. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe // *Eur Respir J.* 2004. Vol. 24(5). P.758-764.
- Blomme K., Tomassen P., Lapeere H. et al. Prevalence of allergic sensitization versus allergic rhinitis symptoms in an unselected population // *Int Arch Allergy Immunol.* 2013. Vol. 160(2). P.200-207.
- Eriksson J., Ekerljung L., Ronmark E. et al. Update of prevalence of self-reported allergic rhinitis and chronic nasal symptoms among adults in Sweden // *Clin Respir J.* 2012. Vol. 6(3). P.159-168.
- Laforest L., Bousquet J., Pietri G. et al. Quality of life during pollen season in patients with seasonal allergic rhinitis with or without asthma // *Int Arch Allergy Immunol.* 2005. Vol. 136(3). P.281-286.
- Meltzer E.O., Blaiss M.S., Naclerio R.M. et al. Burden of allergic rhinitis: allergies in America, Latin America, and Asia-Pacific adult surveys // *Allergy Asthma Proc.* 2012. Vol. 33(Suppl. 1). P.113-1141.
- Blaiss M.S., Allergic Rhinitis in Schoolchildren Consensus G. Allergic rhinitis and impairment issues in schoolchildren: a consensus report // *Curr Med Res Opin.* 2004. Vol. 20(12). P.1937-1952.
- Cockburn I.M., Bailit H.L., Berndt E.R., Finkelstein S.N. Loss of work productivity due to illness and medical treatment // *J Occup Environ Med.* 1999. Vol. 41(11). P.948-953.
- Cardell L.O., Olsson P., Andersson M. et al. TOTALL: high cost of allergic rhinitis—a national Swedish population-based questionnaire study // *NPJ Prim Care Respir Med.* 2016. Vol. 26. P.15082.
- Law A.W., Reed S.D., Sundy J.S., Schulman K.A. Direct costs of allergic rhinitis in the United States: estimates from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey // *J Allergy Clin Immunol.* 2003. Vol. 111(2). P.296-300.
- Greiner A.N., Helling P.W., Rotiroti G., Scadding G.K. Allergic rhinitis // *Lancet.* 2011. Vol. 378(9809). P.2112-2122.
- Bunyavanich S., Schadt E.E., Himes B.E. et al. Integrated genome-wide association, coexpression network, and expression single nucleotide polymorphism analysis identifies novel pathway in allergic rhinitis // *BMC Med Genomics.* 2014. Vol. 7. P.48.
- Ramasamy A., Curjuric I., Coin L.J. et al. A genome-wide meta-analysis of genetic variants associated with allergic rhinitis and grass sensitization and their interaction with birth order // *J Allergy Clin Immunol.* 2011. Vol. 128(5). P.996-1005.
- Karmaus W., Botezan C. Does a higher number of siblings protect against the development of allergy and asthma? A review // *J Epidemiol Community Health.* 2002. Vol. 56(3). P.209-217.
- Strachan D.P., Ait-Khaled N., Foliaki S. et al. Siblings, asthma, rhinoconjunctivitis and eczema: a worldwide perspective from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood // *Clin Exp Allergy.* 2015. Vol. 45(1). P.126-136.
- Bager P., Wohlfahrt J., Westergaard T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses // *Clin Exp Allergy.* 2008. Vol. 38(4). P.634-642.
- Ege M.J., Frei R., Bieli C. et al. Not all farming environments protect against the development of asthma and wheeze in children // *J Allergy Clin Immunol.* 2007. Vol. 119(5). P.1140-1147.
- Riedler J., Braun-Fahrlander C., Eder W. et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey // *Lancet.* 2001. Vol. 358(9288). P.1129-1133.
- Schaub B., Liu J., Hoppeler S. et al. Maternal farm exposure modulates neonatal immune mechanisms through regulatory T cells // *J Allergy Clin Immunol.* 2009. Vol. 123(4). P.774-782 e5.
- Pfefferle P.I., Buchele G., Blumer N. et al. Cord blood cytokines are modulated by maternal farming activities and consumption of farm dairy products during pregnancy: the PASTURE Study // *J Allergy Clin Immunol.* 2010. Vol. 125(1). P.108-115. e1-3.
- Waser M., Michels K.B., Bieli C. et al. Inverse association of farm milk consumption with asthma and allergy in rural and suburban populations across Europe // *Clin Exp Allergy.* 2007. Vol. 37(5). P.661-670.
- Sozanska B., Pearce N., Dudek K., Cullinan P. Consumption of unpasteurized milk and its effects on atopy and asthma in children and adult inhabitants in rural Poland // *Allergy.* 2013. Vol. 68(5). P.644-650.
- Goldring S.T., Griffiths C.J., Martineau A.R. et al. Prenatal vitamin d supplementation and child respiratory health: a randomised controlled trial // *PLoS One.* 2013. Vol. 8(6). P.e66627.
- Shaaban R., Zureik M., Soussan D. et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study // *Lancet.* 2008. Vol. 372(9643). P.1049-1057.
- Fokkens W., Lund V., Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007 // *Rhinol.* 2007. Suppl. 20. P.1-139.
- Hellings P.W., Fokkens W.J. Allergic rhinitis and its impact on otorhinolaryngology // *Allergy.* 2006. Vol. 61(6). P.656-664.
- Brozek J.L., Bousquet J., Agache I. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision // *J Allergy Clin Immunol.* 2017. Vol. 140(4). P.950-958.
- Российская Ассоциация Аллергологов и Клинических Иммунологов (РААКИ). Аллергический ринит. Клинические рекомендации. 2018 [Rossijskaya Assotsiatsiya Allergologov i Klinicheskikh Immunologov (RAAKI). Allergicheskij rinit. Klinicheskiye rekomendatsii. 2018 (in Russian)].
- Okubo K., Kurono Y., Ichimura K. et al. Japanese guidelines for allergic rhinitis 2017 // *Allergol Int.* 2017. Vol. 66(2). P.205-219.
- Durham S.R. The inflammatory nature of allergic disease // *Clin Exp Allergy.* 1998. Vol. 28 Suppl 6. P.20-24.
- Scadding G.K., Scadding G., Mirakian R. et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis // *Clinical Experimental Allergy.* 2017. Vol. 47. P.856-889.
- Marshall A.H., Jones N.S., Robertson I.J. CSF rhinorrhoea: the place of endoscopic sinus surgery // *Br J Neurosurg.* 2001. Vol. 15(1). P.8-12.
- Baumgartner B.J., Ladd T., Esquivel C. Low-grade adenocarcinoma of the nasal cavity—an unusual presentation: case report and review of the literature // *Ear Nose Throat J.* 2007. Vol. 86(2). P.97-100.
- Komisar A. Nasal obstruction due to benign and malignant neoplasms // *Otolaryngol Clin North Am.* 1989. Vol. 22(2). P.351-365.
- Асманов А.И. МДБ. Современные представления об аллергическом рините у детей: диагностика, дифференциальная диагностика, методы комплексной терапии // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2011. Vol. 56(3). P.80-87 [Asmanov A.I. MDB. Sovremennyye predstavleniya ob allergicheskomy rinite u detej: diagnostika, differentsial'naya diagnostika, metody kompleksnoy terapii // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2011. Vol. 56(3). P.80-87 (in Russian)].

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

Целесообразность неонатального скрининга первичных иммунодефицитных состояний

К.м.н. И.А. Корсунский¹⁻³, М.А. Гордукова¹, А.С. Смирнова¹, PhD Д.Б. Мунблит²,
к.м.н. Н.В. Давыдова¹, профессор И.Г. Козлов³, профессор А.П. Продеус^{1,3},
профессор А.А. Корсунский^{1,2}, академик РАН А.Г. Румянцев³

¹ ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ», Москва

² ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

³ ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) представляют собой гетерогенную группу врожденных дефектов клеток иммунной системы, которые клинически чаще всего проявляются в виде рецидивирующих инфекционных и аутоиммунных заболеваний разной степени тяжести, а также злокачественных новообразований. Тяжелые формы первичных иммунодефицитов приводят к летальным исходам в первые два года жизни. Менее тяжелые формы вызывают необратимые изменения в организме, которые значительно снижают качество жизни человека. Средний возраст постановки иммунологического диагноза в развитых странах составляет в лучшем случае около 4–5 мес. Чаще всего ПИДС характеризуются сниженными функциональными способностями лейкоцитов бороться с инфекциями, однако некоторые расстройства связаны с ограниченной дифференцировкой лимфоидных клеток или их увеличенным апоптозом. Включение первичных иммунодефицитных состояний в программу неонатального скрининга позволяет выявлять тяжелые и среднетяжелые поражения иммунной системы до клинической манифестации заболевания. Результаты запущенных в разных странах в последние годы скрининговых программ показывают высокую чувствительность и специфичность выявляющего сниженные уровни TREC и KREC анализа. Раннее выявление иммунокомпрометированных младенцев позволяет применить современные протоколы лечения, которые обеспечивают высокую выживаемость пациентов. Также нельзя не отметить экономическую эффективность раннего выявления и лечения новорожденных с первичными иммунодефицитными состояниями.

Ключевые слова: первичные иммунодефициты, ПИДС, неонатальный скрининг, TREC, KREC.

Для цитирования: Корсунский И.А., Гордукова М.А., Смирнова А.С. и др. Целесообразность неонатального скрининга первичных иммунодефицитных состояний // РМЖ. 2018. № 9. С. 29–32.

ABSTRACT

Feasibility of neonatal screening in primary immunodeficiency diseases

I.A. Korsunskiy¹⁻³, M.A. Gordukova¹, A.S. Smirnova¹, D.B. Munblit², N.V. Davydova¹, I.G. Kozlov³, A.P. Prodeus^{1,3},
A.A. Korsunskiy^{1,2}, A.G. Romyantsev³

¹ Children's City Hospital № 9, Moscow

² Sechenov University, Moscow

³ Dmitry Rogachev National Research Center of Paediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

Primary immunodeficiency states are a heterogeneous group of congenital defects in the cells of the immune system, which are most often clinically manifested in recurrent infectious and autoimmune diseases of various severity, as well as malignant neoplasms. Severe forms of primary immunodeficiency lead to death in the first two years of life. Moderate forms lead to irreversible changes in the body, which significantly reduce the quality of a human life. The average age of setting an immunological diagnosis in developed countries is about 4–5 months. Most often, PIDs can be characterized by reduced functional ability of leukocytes to fight infections, however, some disorders are associated with limited differentiation of lymphoid cells or their increased apoptosis. Neonatal screening of primary immunodeficiencies helps to identify moderate to severe immune system defects prior to clinical manifestation. The outcomes of screening programs launched in different countries in recent years show high sensitivity and specificity of analysis aimed at detecting reduced TREC and KREC levels. Early detection of immunocompromised infants allows for modern approaches to treatment, improving survival rates. Early screening and intervention programmes in children with primary immunodeficiencies has also demonstrated high cost effectiveness.

Key words: primary immunodeficiencies, PIDs, neonatal screening, TREC, KREC.

For citation: Korsunskiy I.A., Gordukova M.A., Smirnova A.S. et al. Feasibility of neonatal screening in primary immunodeficiency diseases // RMJ. 2018. № 9. P. 29–32.

ВВЕДЕНИЕ

Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН) является редким видом первичных иммунодефицитных состояний (ПИДС), при котором нарушаются функции Т- и В-лимфоцитов. Новорожденные с ТКИН подвержены серьезным заболеваниям вирусными и бактериальными инфекциями уже в двухмесячном возрасте [1, 2]. При этом средний возраст постановки иммунологического диагноза в развитых странах составляет в лучшем случае около 4–5 мес. [3–6]. Даже в такой, относительно благоприятной ситуации, когда правильный диагноз ставится достаточно рано, задержка в 2,5 мес. может стать не просто существенной, но фатальной. Было показано, что выживаемость в результате трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) детям младше 3,5 мес. жизни значительно выше таковой у пациентов более старшего возраста (94% против 66–69%) [7–9].

Менее тяжелые формы первичных иммунодефицитных состояний могут манифестировать с разной симптомати-

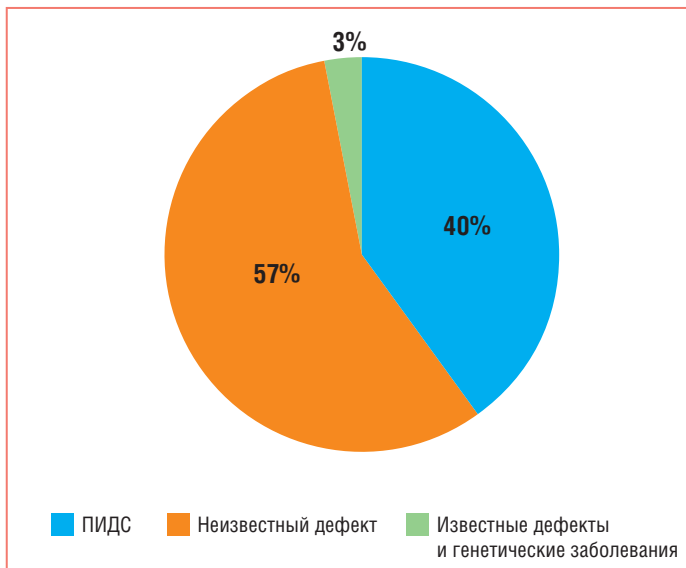


Рис. 1. Совокупность пациентов с низким содержанием TREC

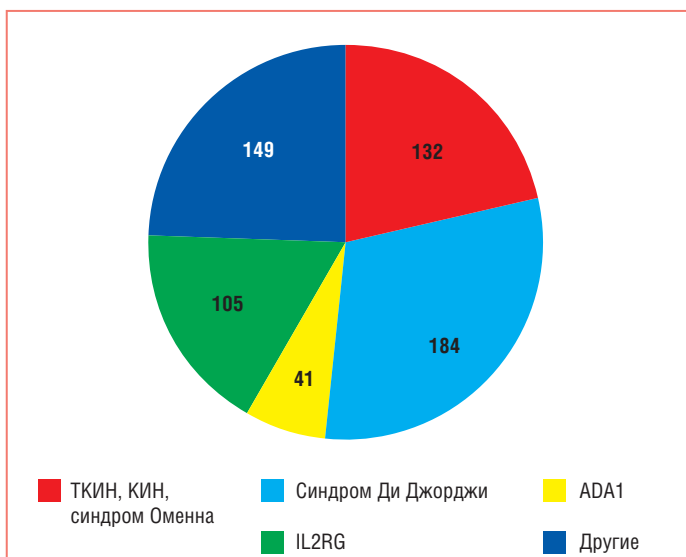


Рис. 2. Количество пациентов с выявленными иммунодефицитными состояниями

кой и гораздо позже [10, 11], что приводит к задержке в постановке правильного диагноза, назначения правильного лечения и, как следствие, к увеличению инвалидизации и смертности [12], а также к значительным расходам системы здравоохранения [13]. Таким образом, необходимость как можно более ранней постановки диагноза ПИДС не вызывает сомнений [12].

В настоящий момент в России существует система неонатального скрининга, в рамках которой карты Гатри с сухими пятнами крови новорожденных попадают в молекулярно-генетические лаборатории, где проводятся исследования на наличие врожденных заболеваний. Также была разработана эффективная тест-система, которая измеряет уровень TREC — побочного продукта рекомбинации гена Т-клеточного рецептора и KREC — В-клеточного рецептора. Анализ обладает всеми необходимыми для включения в программу неонатального скрининга признаками [14].

В этом обзоре представлены медицинские результаты применения анализа уровня TREC на этапе неонатального скрининга в США, а также приведены расчеты экономической выгоды внедрения анализа для выявления первичных иммунодефицитных состояний в систему неонатального скрининга.

Причины низких уровней TREC у новорожденных

Первый в мире пилотный неонатальный скрининг был запущен в 2008 г. в штате Висконсин (США). С тех пор по состоянию на конец 2016 г. через это обследование прошло не менее 6 093 942 детей, подавляющее количество из которых новорожденные. У 1533 детей были выявлены резко сниженные уровни TREC и 1459 из них — новорожденные.

На рисунке 1 представлены 3 группы пациентов, у которых было выявлено низкое содержание TREC: 1) ПИДС, 2) другие известные генетические дефекты и состояния и 3) состояния с неизвестными дефектами.

На рисунках 2 и 3 представлена структура выявленных известных, ведущих к ПИДС генетических дефектов. Обращает на себя внимание то, что такие состояния, как ТКИН, синдром Оменна, синдром Ди Джорджи, мутация IL2RG и ADA1, встречаются значительно чаще остальных.

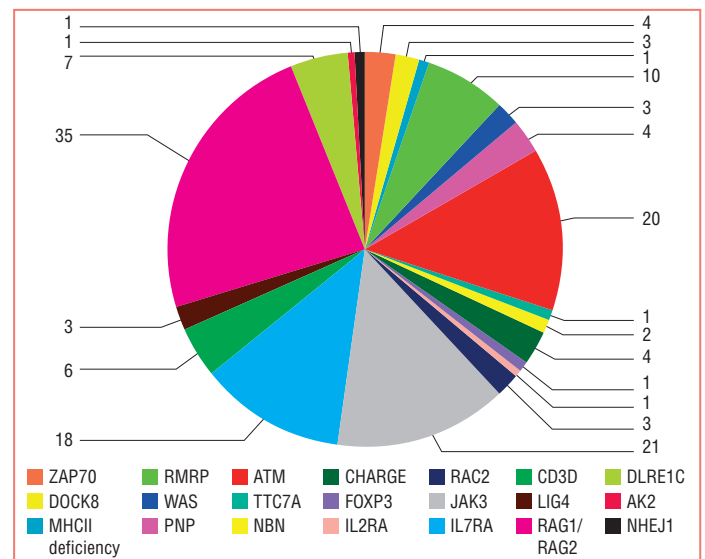


Рис. 3. Генетические дефекты у пациентов с ТКИН и КИН

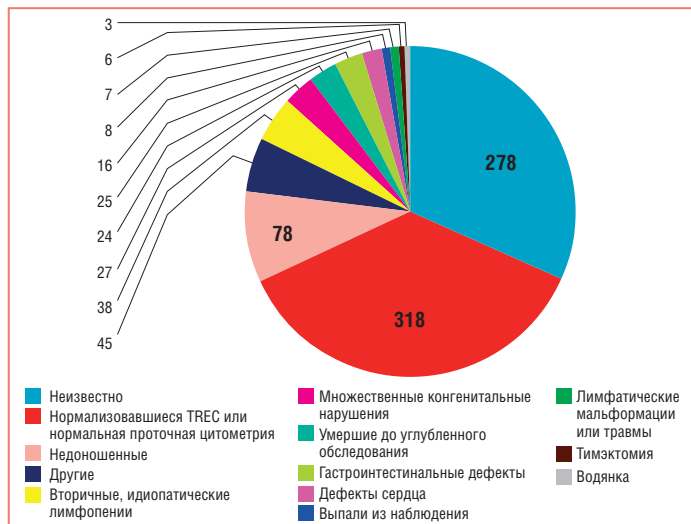


Рис. 4. Количество пациентов с неизвестными генетическими дефектами, приводящими к вторичным иммунодефицитам

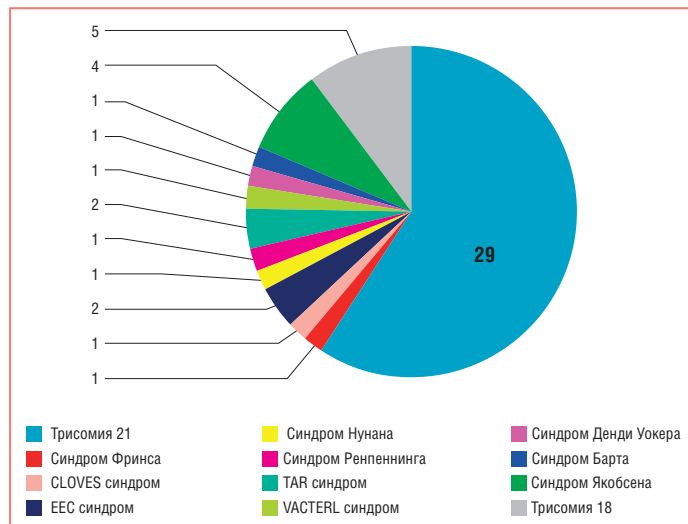


Рис. 5. Количество пациентов с известными синдромами, приводящими к вторичным иммунодефицитам

В процессе неонатального скрининга выявлены дети с неизвестным генетическим дефектом (рис. 4) и известными врожденными состояниями, которые приводят к вторичным иммунодефицитам (рис. 5). [15].

Неонатальный скрининг ТКИН в США

Система неонатального скрининга штата Висконсин была первой в мире, в рамках которой стал использоваться анализ для выявления ТКИН [16]. На сегодняшний день более чем в половине штатов США выполняют рутинный полуколичественный анализ крови новорожденных на TREC [17]. Результаты впечатляют: ни один пациент с ТКИН не был пропущен и все дети незамедлительно получили необходимую по жизненным показаниям терапию, что обеспечило высочайший уровень выживаемости — 94% [18–21].

Расчет экономической эффективности скрининга в штате Вашингтон, который включил ТКИН в свою программу в 2014 г., очень удобен для экстраполяции результатов на такие регионы России, как Московская область, а также Санкт-Петербург с Ленинградской областью, т. к. уровень рождаемости в данных регионах сопоставим [22, 23].

Как можно убедиться из представленных в таблице 1 данных, частота ТКИН варьирует от 1/46 000 до 1/80 000 живых новорожденных [24], доля раннего обнаружения ТКИН у пациентов составляет чуть более 20% из всех случаев [5, 25], распространенность не связанной с ТКИН Т-клеточной лимфопении от 1/11 600 до 1/16 400 [26], чувствительность и специфичность скринингового теста близки к 100% [7, 17, 24, 27, 28].

При этом общая выживаемость для пациентов с ранним обнаружением ТКИН 85–94%, а с поздним — 38–72% [4, 5, 7, 25–27, 29, 30], цена лабораторного исследования TREC — 3–6 долл. США, а проточной цитометрии — 250 долл. [7]. Дополнительные траты на ведение ребенка с лимфопенией достигают 6000 долл. [7]. Экспертная оценка затрат на лечение умершего до постановки правильного диагноза и назначения правильного лечения составляет до 300 000 долл., ведение ребенка, не прошедшего ТГСК в первые 3,5 мес. жизни, стоит от 300 000 до 1 200 000 долл., что в 10 раз больше трансплантированного в ранние сроки [7, 27, 32, 33].

Таблица 1. Основные данные по распространенности, выявлению и стоимости выявления и терапии ТКИН

Параметр	Мин. — макс.	Средний показатель
Частота ТКИН	1/46 000–1/80 000	1/58 000
Доля выявляемых без скрининга ТКИН	—	0,203
Распространенность Т-клеточных лимфопений	1/11 000–1/16 400	1/14 000
Чувствительность скрининга, %	99,00–100,00	99,50
Специфичность скрининга, %	99,92–99,98	99,97
Выживаемость при раннем обнаружении ТКИН, %	85–94	88
Выживаемость при позднем обнаружении ТКИН, %	38–72	54
Стоимость лабораторной диагностики TREC, долл.	3,00–6,00	4,04
Стоимость подтверждения при положительном анализе TREC, долл.	—	50,0
Стоимость проточной цитометрии, долл.	—	250,0
Стоимость лечения умершего до постановки правильного диагноза пациента, долл.	—	300 000
Стоимость трансплантации и лечения пациента, прошедшего ТГСК в первые 3,5 мес. жизни в качестве терапии первой линии, долл.	80 000–120 000	100 000
Стоимость трансплантации и лечения пациента, прошедшего ТГСК после 3,5 мес. жизни в качестве терапии первой линии, долл.	300 000–1 200 000	450 000

Также необходимо отдельно отметить цену жизни, которая, по разным оценкам, варьирует от 4 до 13 млн долл. Средняя цена — 9 млн долл. [34].

Расчеты показывают, что при рождаемости 86 600 детей в год и стоимости одного анализа 8,16 долл. на скри-

нинг тратится 741 тыс. долл., что, в свою очередь, снижает стоимость лечения одного ребенка с 457 до 197 тыс. долл. Таким образом, неонатальный скрининг ПИДС не только повышает выявляемость заболевания и выживаемость новорожденных, понижает инвалидизацию и смертность, но и экономит до 43% затрат, т. е. до 316 905 долл. бюджета штата Вашингтон.

Как видно из таблицы 2, если взять самую низкую оценку стоимости жизни, выгода от неонатального скрининга ПИДС составляет до 2 млн долл. в год, а если среднюю, то до 4 млн в год.

Таким образом, коэффициент выгоды от введения популяционного анализа TREC в систему неонатального скрининга с учетом всех затрат составляет от 2,71 до 5,31.

НЕОНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ ТКИН ВО ФРАНЦИИ

Экономическую эффективность скрининга в Европе можно оценить на примере Франции. Иммунологическая лаборатория Университетской клиники Нанта может анализировать 2 плашки на 65 пациентов в день. Цена анализа одного пациента зависит от загруженности прибора — чем полнее, тем дешевле. Таким образом, скрининг на одного новорожденного варьирует от 4,69 до 6,79 евро, что не дороже американских аналогов.

В таблице 3 представлены данные М.С. Clément et al. [35], согласно которым стоимость лечения пациентов младше и старше 3,5 мес. жизни сходна с представленными выше цифрами.

Необходимо отметить, что не только стоимость лечения, но и цена каждого дня жизни трансплантированных до 3-месячного возраста детей значимо ниже.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день известно около двух сотен дефектов, которые приводят к врожденному иммунодефициту, и каждый год выявляется около 30 новых мутаций. Самое большое внимание специалистов приковано к тяжелой комбинированной иммунной недостаточности, поскольку дети именно с этим состоянием заболевают и умирают в первый год жизни.

До появления ТКИН в системе неонатального скрининга США считалось, что риск приводящей к нему мута-

Таблица 3. Стоимость лечения пациентов младше и старше 3-месячного возраста

Параметр	ТГСК выполнена пациентам старше 3-х месяцев	ТГСК выполнена пациентам младше 3-х месяцев
Средняя стоимость лечения до ТГСК, евро	4071	—
Средняя стоимость ТГСК, евро	169 417	71 621
Средняя стоимость лечения после ТГСК, евро	24 677	10 928
Общая стоимость лечения, евро	195 776	86 179
Стоимость жизни в день	356	227
Стоимость лечения в день, евро	994	898

ции в европеоидной популяции равен примерно 1 случаю на 100 000 живых новорожденных. Однако нельзя забывать, что дети с первичным иммунодефицитом, у которых часто развиваются аутоиммунные заболевания, оппортунистические инфекции и прочие тяжелые состояния, погибают до того, как им поставят правильный диагноз. Из этого следует, что выявленные случаи ПИДС не отражали реальной эпидемиологической картины.

Теперь, когда исследование TREC и KREC стало доступным, а его эффективность продемонстрирована, внедрение анализа в национальные скрининговые программы всех стран происходит быстрыми темпами. По данным Международной пациентской организации по первичным иммунодефицитам (IPOPI), в настоящий момент выявление первичных иммунодефицитных состояний у новорожденных методом анализа уровня TREC или KREC в сухих пятнах крови на картах Гатри включено в национальные программы скрининга 9 государств. Пилотные проекты запущены в 13 государствах. Подготовка к старту пилотных проектов ведется в 10 государствах.

Отсутствие единообразия в технологии исследования, его валидации, протоколах оформления, небольшое к настоящему времени количество прошедших раннюю ТГСК пациентов — все это затрудняет оценку экономической эффективности внедрения анализа первичных иммунодефицитных состояний в систему неонатального скрининга. Однако представленные данные подтверждают не только позитивные гуманитарные и медицинские последствия от снижения смертности, сохранения жизни пациентов и создания условий для повышения ее качества, но и безусловную экономическую выгоду, в т. ч. в краткосрочной перспективе.

Литература

1. Puck J.M. The case for newborn screening for severe combined immunodeficiency and related disorders // Annals of New York Academy of Science. 2011. Vol. 1246. P.108–117.
2. Puck J.M. Population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency: steps toward implementation // Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2007. Vol. 120. P.760–768.
3. Adeli M.M., Buckley R.H. Why newborn screening for severe combined immunodeficiency is essential: a case report // Pediatrics. 2010. Vol. 126(2). P.465–469.
4. Brown L., Xu-Bayford J., Allwood Z. et al. Neonatal diagnosis of severe combined immunodeficiency leads to significantly improved survival outcome: the case for newborn screening // Blood. 2011. Vol. 117. P.3243–3246.

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

Таблица 2. Экономическая выгода неонатального скрининга ПИДС в штате Вашингтон

Параметр	При проведении скрининга	Без проведения скрининга
Стоимость, долл.	741 376	—
Стоимость в расчете на 1 пациента, долл.	8,16	—
Стоимость терапии 1 пациента, долл.	197 258	457 401
Стоимость терапии 1 умершего пациента, долл.	27 234	83 996
Уменьшение стоимости терапии, долл.	424 470	—
Экономия при стоимости жизни 9 млн	3,94 млн	—
Коэффициент выгоды	5,31	—
Экономия при стоимости жизни 4,2 млн долл.	2,01 млн	—
Коэффициент выгоды	2,71	—

Функциональные гастроинтестинальные расстройства у детей раннего возраста: современный взгляд на механизмы развития и возможности терапии

Д.м.н. Т.В. Казюкова, к.м.н. В.К. Котлуков

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

РЕЗЮМЕ

Функциональные гастроинтестинальные расстройства (ФГР) хорошо известны на протяжении столетий. Однако само понятие ФГР появилось недавно, и в настоящее время они рассматриваются как наиболее распространенная патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которая с наибольшей частотой регистрируется у детей раннего возраста, доставляя страдания и снижая качество жизни не только у малыша, но и у его родителей, всех членов семьи. На сегодня многие аспекты этиологии и патогенеза различных форм функциональных нарушений ЖКТ имеют серьезную доказательную базу, что нашло отражение в Римских критериях IV (2016). В основе подобных нарушений лежат комбинированные морфологические и физиологические отклонения, связанные с нарушениями моторики ЖКТ, защитного слизистого барьера, иммунной функции, состава кишечной микробиоты, а также висцеральной гиперчувствительностью и расстройствами со стороны центральной нервной системы. В Римских рекомендациях 2016 г. уточняются многие аспекты ФГР, приводится алгоритм диагностики и ведения таких пациентов с учетом современных воззрений на патогенез и возможностей медикаментозной терапии.

Ключевые слова: функциональные гастроинтестинальные расстройства, дети раннего возраста, младенческие колики, подходы к терапии, симетикон, Боботик.

Для цитирования: Казюкова Т.В., Котлуков В.К. Функциональные гастроинтестинальные расстройства у детей раннего возраста: современный взгляд на механизмы развития и возможности терапии // РМЖ. 2018. № 9. С. 33–38.

ABSTRACT

Functional gastrointestinal disorders in young children: a modern view of the mechanisms of development and the possibility of therapy

T.V. Kazyukova, V.K. Kotlukov

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Functional gastrointestinal disorders (FGD) are well known throughout the centuries. However, the concept of FGD has appeared recently, and now they are considered as the most common pathology of the gastrointestinal tract (GIT), which is most often registered in young children, bringing the sufferings and a decrease in the quality of life not only to the kid but also to his parents and to all family members. To date, many aspects of the etiology and pathogenesis of various forms of functional disorders of the GIT have a serious evidentiary basis, which is reflected in the Roman criteria IV (2016). Such disorders are caused by combined morphological and physiological abnormalities associated with violations of motility of the gastrointestinal tract, protective mucous barrier, immune function, intestinal microbiota, visceral hypersensitivity, and disorders of the central nervous system. In the Roman criteria (2016), many aspects of the FGD are specified, an algorithm for diagnosing and managing such patients is given, taking into account modern views on pathogenesis and the current possibilities of drug therapy.

Key words: functional gastrointestinal disorders, children of early age, infantile colic, approaches to therapy, simethicone, Bobotic.

For citation: Kazyukova T.V., Kotlukov V.K. Functional gastrointestinal disorders in young children: a modern view of the mechanisms of development and the possibility of therapy // RMJ. 2018. № 9. P. 33–38.

Функциональные гастроинтестинальные расстройства (ФГР), в т. ч. у новорожденных и детей раннего возраста, на протяжении многих десятилетий являются предметом жарких научных дискуссий. Термин «функциональные гастроинтестинальные расстройства» (functional gastrointestinal disorders) был предложен в середине 1960-х годов для обозначения состояний органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), не связанных с инфек-

ционными, воспалительными (острыми и хроническими) болезнями и/или анатомо-морфологическими отклонениями в их структуре. Благодаря такому обособлению возрос научный интерес к этим состояниям, вызвав бурный рост исследований различных форм ФГР [1–3].

В качестве первопричин подобных нарушений долгое время считали органические заболевания ЖКТ, чаще воспалительного характера: гастрит, дуоденит, колит, холецис-

тит и др. Функциональные/моторные расстройства (дискинезии, дистонии) рассматривались как вторичные. Причем диагноз ФГР предлагалось выставлять только после инструментальных методов обследования, которые в то время были основными критериями в постановке диагноза после исключения морфологических (органических) причин расстройств ЖКТ [4–6]. Справедливости ради следует отметить, что еще в 1978 г. западные и американские гастроэнтерологи за основу диагностики синдрома раздраженного кишечника приняли клинические критерии (критерии Маннинга) [7]. По специально разработанной анкете они объективно оценивали жалобы пациента и результаты клинического осмотра, что облегчало проведение дифференциальной диагностики и снижало частоту диагностических процедур и манипуляций [8].

Тем не менее единого подхода к пониманию и классификации ФГР, которые бы позволили определить унифицированные пути решения этой проблемы, долгое время не существовало. В 1994 г. был опубликован первый вариант консенсуса по ФГР (Римские критерии I), где в основном обсуждались вопросы патогенеза и диагностики функциональных нарушений ЖКТ у взрослых [9]. В этой связи при подготовке второго варианта консенсуса (Римские критерии II) была создана педиатрическая рабочая группа (1997), разработавшая Рекомендации по классификации, критериям диагностики и лечения ФГР у детей [10], ставшие основой Согласительного документа по ФГР для российских педиатров (М., 2004) [11], где было выделено 5 групп нарушений.

1. Функциональные расстройства, проявляющиеся рвотой.
 - 1.1. Регургитация (срыгивания).
 - 1.2. Руминация.
 - 1.3. Циклическая (функциональная) рвота.
 - 1.4. Аэрофагия.
2. Функциональные расстройства, проявляющиеся абдоминальной болью.
 - 2.1. Функциональная диспепсия (ФД).
 - 2.2. Синдром раздраженной кишки.
 - 2.3. Функциональная абдоминальная боль, кишечная колика.
 - 2.4. Абдоминальная мигрень.
3. Функциональные расстройства дефекации.
 - 3.1. Функциональная диарея.
 - 3.2. Функциональный запор.
 - 3.3. Функциональная задержка стула.
 - 3.4. Функциональный энкопрез.
4. Функциональные расстройства билиарного тракта.
 - 4.1. Дисфункция (дискинезия) желчного пузыря.
 - 4.2. Дисфункция (дистония) сфинктера Одди.
5. Сочетанные функциональные заболевания.

Со временем по мере накопления знаний и доказательной базы в Римские критерии III (2006) было включено уже 17 форм ФГР у детей [12], которые после 10-летней работы экспертов многих стран мира были переработаны и дополнены в 2016 г. новыми формами ФГР, включенными в Римские критерии IV [13]. Сопоставление классификаций ФГР (разделы G и H), содержащихся в Римских критериях III и IV, представлено в таблице 1.

Таблица 1. Функциональные гастроинтестинальные расстройства у детей (разделы G и H) согласно Римским критериям III (2006) в сопоставлении с Римскими критериями IV (2016) [12, 13]

Римские критерии III (2006)		Римские критерии IV (2016)	
G. Функциональные гастроинтестинальные расстройства у новорожденных и детей раннего возраста		G. Функциональные гастроинтестинальные расстройства у детей: новорожденные/младенцы	
G1. Младенческие срыгивания		G1. Младенческие срыгивания (младенческая регургитация)	
G2. Младенческий синдром руминации		G2. Синдром руминации	
G3. Синдром циклической рвоты		G3. Синдром циклической рвоты	
G4. Младенческие кишечные колики		G4. Младенческие колики	
G5. Функциональная диарея		G5. Функциональная диарея	
G6. Младенческая дисхезия		G6. Младенческая дисхезия	
G7. Функциональные запоры		G7. Функциональный запор	
H. Функциональные расстройства у детей и подростков		H. Функциональные гастроинтестинальные расстройства у детей: дети/подростки	
H1. Рвота и аэрофагия	H1a. Синдром руминации у подростков	H1. Функциональные расстройства тошнота и рвота	H1a. Синдром циклической рвоты
	H1b. Синдром циклической рвоты		H1b. Функциональные тошнота и рвота
	H1c. Аэрофагия		H1b1. Функциональная тошнота
H1b2. Функциональная рвота			
		H1c. Синдром руминации	
		H1d. Аэрофагия	
H2. Абдоминальные боли	H2a. Функциональная диспепсия	H2. Функциональные расстройства, сопровождающиеся абдоминальной болью	H2a. Функциональная диспепсия
	H2b. Синдром раздраженного кишечника		H2a1. Постпрандиальный дистресс-синдром
	H2c. Абдоминальная мигрень		H2a2. Синдром эпигастральной боли
	H2d. Функциональная абдоминальная боль		H2d1. Синдром абдоминальной боли
		H2b. Синдром раздраженного кишечника	
		H2c. Абдоминальная мигрень	
		H2d. Функциональная абдоминальная боль — NOS	
H3. Запор и недержание	H3a. Функциональный запор	H3. Функциональные расстройства дефекации	H3a. Функциональный запор
	H3b. Неретенциальное недержание кала [nonretentive fecal incontinence] — энкопрез		H3b. Недержание кала без его накопления (неретенциальное недержание кала)

В новом варианте классификации (2016) важно не столько появление новых значимых дополнений, касающихся ФГР у детей, сколько новое понимание самого определения «функциональные расстройства ЖКТ» — что же они представляют собой? Так, согласно первому официальному определению (Drossman D.A., 1994), ФГР — это разнообразные комбинации гастроинтестинальных симптомов без структурных или биохимических нарушений [14, 15]. Уязвимость такого определения ФГР заключается в его зависимости от текущего уровня знаний и методов исследования, возможности которых не всегда позволяют выявить те или иные структурные изменения, что подвергает сомнению сам факт существования этих заболеваний.

По мнению экспертов [13], причина ФГР кроется в нарушении нервной и/или гуморальной регуляции. В связи с этим на современном этапе наиболее приемлемой представляется **биопсихосоциальная модель ФГР**, согласно которой симптомы развиваются вследствие комбинации нескольких физиологических детерминант: нарушения моторики, висцеральной гиперчувствительности, изменения мукозального иммунитета и воспалительного потенциала, включающих изменения бактериальной контаминации, нарушения регуляции оси «центральная нервная система (ЦНС) — энтеральная нервная система (НС)», находящейся под влиянием психологических и социокультурных факторов [16].

Римский консенсус (2016) предлагает новое определение ФГР: это устойчивые комплексы гастроинтестинальных симптомов, развивающихся вследствие комбинации нарушений моторики, висцеральной чувствительности и мукозального гомеостаза в определенных социально-средовых условиях и/или при наличии психологических личностных особенностей либо семейной предрасположенности. При этом принципиально новым в определении ФГР является термин «мукозальный гомеостаз» — структурно-функциональный комплекс слизистой оболочки, включающий эпителиоциты, миоциты, кровеносные и лимфатические сосуды, нервные окончания и сплетения энтеральной НС, слизь, пристеночную микробиоту.

В настоящее время слизистая оболочка ЖКТ рассматривается как иммунокомпетентный орган, участвующий в реакциях воспаления и иммунитета в ответ на стимулирующие воздействия экзогенной (микроорганизмы, аллергены, поллютанты) и эндогенной природы путем стимуляции секреции цитокинов, эйкозаноидов, оксида азота, эндотелинов, дефенсинов, экспрессии цитокиновых рецепторов [17]. Значительная доля иммунцитов находится на слизистой оболочке кишечника и связана с симбиотическими бактериями, которые обеспечивают важные модулирующие воздействия на иммунную систему [18]. В многочисленных работах показано, что пробиотические микроорганизмы подавляют воспалительные реакции, стимулируют регуляторные Т-клетки, меняют соотношение интерлейкинов 10 и 12 (IL-10/IL-12), подавляют секрецию фактора некроза опухоли α [19–20].

В Римских критериях IV выдвинуто предположение о главенствующей роли энтеральной НС в системе мукозального гомеостаза, обеспечивающей его формирование и осуществляющей регуляторную деятельность во взаимодействиях ЦНС и ЖКТ [13].

Рассматривая семейную предрасположенность к ФГР, эксперты не исключают, что она может реализовываться через генетические факторы. Так, в ряде исследований



Реклама

ВСЕГО




8

КАПЕЛЬ НА ПРИЕМ*

*ДЛЯ ДЕТЕЙ ДО 2-х лет



Рег. № ЛСР — 006455/09 от 13.08.2009

-  Не содержит сахара и лактозы¹
-  Форма эмульсии физиологична для малыша²
-  Действует непосредственно в кишечнике¹



**БОБОТИК® —
пусть не болит животик!**

АО «АКРИХИН»: 142450, МОСКОВСКАЯ ОБЛАСТЬ, НОГИНСКИЙ Р-Н, Г. СТАРАЯ КУПАВНА, УЛ. КИРОВА, Д. 29. ТЕЛ./ФАКС: +7 495 702-95-03
1. Инструкция по применению. 2. Книга для родителей о естественном вскармливании и правилах ухода за новорожденными. Костенко А.Ю., Ильенко Л.И.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

показаны генетически обусловленные особенности экспрессии IL-10, способные влиять на нервную чувствительность слизистой ЖКТ, ингибиторов обратного захвата серотонина, G-белка и $\alpha 2$ -адренорецепторов, что может способствовать формированию ФГР [21, 22].

В Римском консенсусе документально закреплено утверждение, что функциональные нарушения ЖКТ — заболевания с благоприятным течением [14]. Однако практический опыт и результаты пролонгированных исследований показывают, что длительное течение ФГР, отсутствие контроля терапии могут приводить к развитию серьезных структурных нарушений в дальнейшей жизни [23–27].

Младенческие колики

В рамках данной статьи остановимся на одной из форм ФГР — младенческих коликах (МК) как наиболее часто встречающемся состоянии у детей раннего возраста. По определению МК — это эпизоды выраженного беспокойства, болезненного плача, длящиеся не менее 3-х часов в день, не реже 3-х раз в неделю на протяжении 3-х недель, как правило, в вечерние часы. Обычно МК дебютируют на 2–3-й неделе жизни, достигая кульминации в возрасте 2–3 мес., после чего постепенно уменьшаются, исчезая к 4–5 мес. По данным разных авторов, МК встречаются у 30–50% детей на первом году жизни, что связано с морфофункциональной незрелостью, либо изменением нормальной моторики кишечника, либо болезненными спазмами кишечника вследствие повышенного газообразования, либо сочетанием этих причин.

Колики с одинаковой частотой отмечаются у детей, находящихся и на естественном, и на искусственном вскармливании, однако замечено, что чем меньше масса тела при рождении и гестационный возраст ребенка, тем выше риск развития МК [28]. Основные симптомы МК: у ранее абсолютно здорового младенца возникает внезапный резкий плач, сопровождающийся покраснением лица; ребенок принимает вынужденное положение, прижимая ножки к животу, беспокойно ими перебирает, отказывается от груди или бутылочки со смесью (водой); возникают трудности с отхождением газов и стула. Заметное улучшение часто наступает после дефекации, применения газоотводной трубки, клизмы. Эпизоды МК вызывают серьезное беспокойство родителей и близких, хотя при этом малыш, как правило, имеет нормальные массо-ростовые показатели, хорошо растет и развивается, а вне приступов колик настроение, аппетит и сон у него не нарушены.

Клинические симптомы МК возникают, как правило, при отсутствии каких-либо органических изменений со стороны ЖКТ (структурных аномалий, воспалительных изменений, инфекций, опухолей) и метаболических отклонений. Как уже отмечалось, сегодня ФГР рассматриваются как результат сложного взаимодействия эндогенных, в т. ч. генетических, факторов и факторов внешней среды, в развитии ФГР важную роль играет состояние ЦНС, включая энтеральную, а также кишечную микробиоту. ФГР можно рассматривать как патологические состояния, обусловленные первичным нарушением регуляции моторики органов пищеварения [29–31].

Как отмечают практические врачи, эпизоды МК бывают с большей или меньшей интенсивностью практически у всех грудных детей и являются функциональным, условно физиологическим состоянием. Вместе с тем в последнее время в отечественной и зарубежной литературе ставится

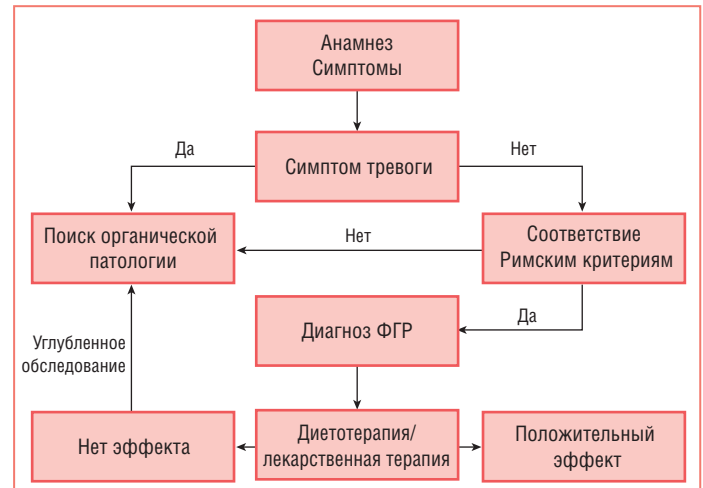


Рис. 1. Алгоритм диагностики функциональных гастроинтестинальных расстройств у детей

под сомнение научная обоснованность и диагностическая ценность таких критериев постановки диагноза «младенческие колики», как продолжительность, интенсивность и частота плача [32–34]. На сегодня нет никаких доказательств, что ребенок, который плачет более 3-х часов в день, имеет более серьезную проблему, чем тот, у кого плач продолжается 2,5 или 1,5 часа в день. Это требует создания более надежных диагностических схем, пригодных для повседневной практики.

Дискутабельными также являются и такие вопросы, как отсутствие единой точки зрения на этиологию МК, и самый принципиальный вопрос — являются ли МК нарушением? И если это нарушение, то относится ли оно к кишечнику, как предполагает само слово «колики» (греч. *colicos* — боль в толстой кишке)? Существует ли доказательная основа этиопатогенеза колик, или мы имеем дело только с «ощущениями» в кишечнике? [34]. На эти вопросы пока не существует однозначных ответов.

Вместе с тем в последнее время появляется все больше доказательств раннего программирования структуры и функций ЖКТ в результате взаимодействия между ЦНС и вегетативной НС, энтеральной НС и кишечной микробиотой. Такое программирование — результат эволюционного приспособления, позволяющего ЖКТ взаимодействовать с окружающей средой [34, 35]. Нарушение программирования пищеварительной системы может приводить к срыву приспособительных механизмов и неэффективному ответу с развитием патологических состояний. Особая роль в развитии ФГР принадлежит ЦНС, ее вегетативному отделу, в связи с чем у младенцев, перенесших внутриутробную и/или острую гипоксию, возникает дисбаланс корково-подкорковых взаимоотношений, что играет основную роль в патогенезе ФГР, нарушая регулирующее воздействие вегетативной НС на ЖКТ [35, 36].

Критерии, созданные на основании обследования большой когорты пациентов, рассматривались экспертами как диагностический инструмент для практикующих врачей, повышающий эффективность и упрощающий диагностику, уменьшающий число диагностических процедур и снижающий стоимость обследования [37]. Этому способствовал алгоритмический подход, который соответствует Римским критериям по симптомам, имеющимся у пациентов, при отсутствии симптомов тревоги (рис. 1) [38]. Кроме того, определены подходы к терапии ФГР у детей (рис. 2) [39].

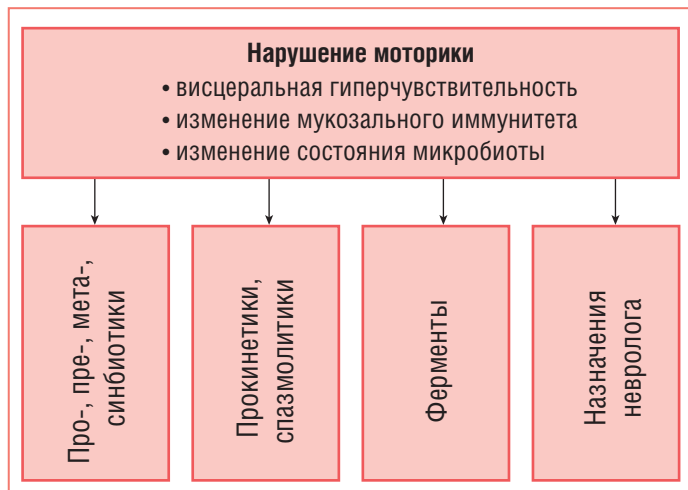


Рис. 2. Подходы к терапии функциональных гастроинтестинальных расстройств

Помимо этого, в Римском консенсусе (2016) выделены симптомы тревоги («красные флаги»), которые свидетельствуют о наличии органической патологии у ребенка и требуют углубленного обследования (табл. 2).

Также следует учитывать симптомы, указывающие на наличие психосоциальных проблем, которые регистрируются у детей не менее чем в течение последней недели, а именно: чувство напряжения (признак тревоги); упадок духа (признак депрессии); снижение ежедневной активности; убеждение, что самочувствие уже никогда не улучшится (нарушение со стороны стратегий: совладания, копинг-стратегии) [40].

Лечение детей с ФГР

Медикаментозная терапия с учетом патогенеза ФГР должна быть направлена на нормализацию состояния микробиоты кишечника, улучшение процессов кишечного пищеварения, восстановление нарушенной моторики и снижение висцеральной гиперчувствительности (см. рис. 2). Дополнительное обследование необходимо, если у пациента есть симптомы тревоги или отсутствует эффект от проводимой терапии.

Коррекция диеты предусматривает исключение/ограничение в рационе кормящей матери и ребенка продук-

тов, содержащих трудноусвояемые жиры, сырых овощей и фруктов, при проявлениях лактазной недостаточности — молочных продуктов, при непереносимости глютена — злаков (пшеница, рожь, овес, ячмень) [41, 42].

Принимая во внимание биопсихосоциальную природу заболевания, при лечении ФГР следует учитывать психологические и поведенческие особенности родителей и самих пациентов, иначе эффект от лечения будет неполным или кратковременным [43]. Эффективное лечение зависит от установления терапевтического альянса с родителями ребенка, на что делается особый акцент в последнем Римском консенсусе.

Лечение ФГР, независимо от этиологического фактора и клинической формы, требует комплексного подхода, направленного не только на купирование симптомов, но и на лечение нарушений мукозального гомеостаза и микробной контаминации. Могут использоваться пробиотические штаммы бактерий, которые оказывают нормализующее влияние на состав кишечной микробиоты, иммунную систему, улучшают кишечный транзит, нормализуют моторную функцию кишечника [42, 43].

На сегодняшний день опубликованы результаты крупных клинических исследований, продемонстрировавших эффективность применения *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG) для коррекции мукозального гомеостаза. LGG за счет структуры пилей способны усиливать барьерные функции кишечника, а посредством трансактивации рецептора эпидермального фактора роста приводят к увеличению продукции IgA [44–46]. Синбиотик Нормобакт сочетает в себе пробиотик (живые молочнокислые бактерии LGG) и пребиотик (фруктоолигосахариды). Он рекомендован для восполнения бактериальной флоры ЖКТ и сохранения ее нормального состава у детей из групп риска — с нарушением баланса кишечной микробиоты, а также при наличии неблагоприятных коморбидных факторов.

При первых симптомах беспокойства и плача у младенцев показан положительный и быстрый эффект от препаратов на основе **симетикона** (пеногасителей) [47–51]. Один из таких препаратов — **Боботик**, высококонцентрированный раствор симетикона в виде капель для приема внутрь, может применяться с 28 дней жизни ребенка. Боботик — препарат, уменьшающий метеоризм, содержит 30% активного вещества. Симетикон (активированный диметикон) снижает поверхностное натяжение на границе разделения фаз, затрудняя тем самым образование и способствуя разрушению уже имеющихся газовых пузырьков в содержимом кишечника и слизи ЖКТ. Высвобождаемые при этом газы могут поглощаться стенками кишечника или выводиться благодаря перистальтике. Это предупреждает образование больших газово-слизистых конгломератов, вызывающих болезненное вздутие живота. Вследствие химической инертности, симетикон не влияет на микроорганизмы и ферменты, присутствующие в ЖКТ, на всасывание пищевых ингредиентов, не изменяет реакцию и объем желудочного сока.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хотелось бы еще раз отметить, что ФГР являются весьма распространенными патологическими состояниями у детей. Диагноз может быть поставлен на основании симптомов, выявленных у пациента, и их соответствия Римским критериям IV (2016). Для этого необходимо уточнить жалобы, анамнез заболевания, провести физикальный

Таблица 2. Симптомы тревоги у детей («красные флаги») с клиническими жалобами на гастроинтестинальные расстройства согласно Римским критериям IV (2016) [14]

Симптомы тревоги у младенцев и детей раннего возраста	Симптомы тревоги у детей старшего возраста и подростков
Необъяснимая лихорадка. Плоская весовая кривая. Отставание в физическом развитии. Отказ от еды. Рвота с примесью крови. Появление крови в кале. Пассивное напряжение брюшной стенки. Кривошея (синдром Сандифера). Отягощенный семейный анамнез по аллергическим болезням	Необъяснимая лихорадка. Дисфагия. Кровотечения из ЖКТ. Отставание в физическом развитии. Задержка полового развития. Потеря массы тела. Боли в животе, которые будят во время сна. Артриты. Перианальное воспаление. Диарея в ночное время. Отягощенный семейный анамнез по воспалительным заболеваниям кишечника, целиакии, язвенной болезни желудка и/или двенадцатиперстной кишки

осмотр, исключить симптомы тревоги. Установление правильного диагноза, определение факторов риска, оценка степени воздействия данного ФГР на качество жизни обеспечивают оптимальный подход к терапии, предотвращают назначение инвазивных методов исследования (рентгенологических, эндоскопических), луевой нагрузки, что зачастую неоправданно повышает стоимость обследования при низкой информативности и риске ухудшения психоэмоционального состояния детей.

В настоящее время с позиций биопсихосоциальной модели в развитии ФГР признается важнейшей роль нарушений регуляторного воздействия энтеральной НС и ЦНС, а также вегетативной НС, что приводит к изменению мукосального гомеостаза и кишечной микробиоты. Подобные нарушения могут вызывать функциональные расстройства в виде МК, которые снижают качество жизни не только маленького ребенка, но и его родителей, в связи с чем первым быстрым и эффективным этапом помощи малышам в таких случаях является назначение безопасного высокодозного препарата на основе симетикона, оказывающего лечебное воздействие исключительно в полости кишечника, не вступая в контакт с содержимым ЖКТ.

При наблюдении и лечении детей с ФГР необходим комплексный подход: установление терапевтического взаимодействия с родителями, кропотливая разъяснительная работа, диетологические рекомендации по коррекции рациона ребенка и кормящей матери. Медикаментозная терапия необходима в тех случаях, когда ФГР сочетается с другими нарушениями (со стороны ЦНС, вегетативной НС, при изменении состава кишечной микробиоты). Назначать препараты в любом случае следует с учетом патогенетических механизмов конкретного вида (формы) ФГР. Важна также психологическая поддержка пациента и его родителей с последующей реабилитацией, если это необходимо.

Литература

- Chaudhary N.A., Truelove S.C. The irritable colon syndrome. A study of the clinical features, predisposing causes, and prognosis in 130 cases // *Q. J. Med.* 1962. Vol. 31. P.307–322.
- Косюра М.Б. Болезни желудка у детей. М.: Медицина, 1968 [Kosyura M.B. *Bolezni zheludka u detey.* M.: Meditsina, 1968 (in Russian)].
- Баранов А.А., Дзюбич Л.И., Домбровская В.А., Грехова И.П. Распространенность неинфекционных заболеваний органов пищеварения и перспективы развития гастроэнтерологической помощи детям // *Педиатрия.* 1972. Т.51(12). С.49–52 [Baranov A.A., Dzyubich L.I., Dombrovskaya V.A., Grekhova I.P. *Rasprostranennost' neinfektsionnykh zabolovaniy organov pishchevareniya i perspektivy razvitiya gastroenterologicheskoy pomoshchi detyam* // *Pediatriya.* 1972. T.51(12). S.49–52 (in Russian)].
- Зелинский Б.И. Рентгенологическая диагностика сочетанных поражений органов пищеварения и желчевыделения при синдроме болей в животе у детей // *Педиатрия.* 1981. Т.60(5). С.11–13 [Zelinskiy B.I. *Rentgenologicheskaya diagnostika sochetannykh porazheniy organov pishchevareniya i zhelchevydeleniya pri sindrome boley v zhivote u detey* // *Pediatriya.* 1981. T.60(5). S.11–13 (in Russian)].
- Климанская Л.В., Давыдова В.П., Шамохина В.Н. Распространенность и структура заболеваний пищеварительной системы у детей в Ярославской области // *Педиатрия.* 1980. Т.59(11). С.40–43 [Klimanskaya L.V., Davydova V.P., Shamokhina V.N. *Rasprostranennost' i struktura zabolovaniy pishchevaritel'noy sistemy u detey v Yaroslavskoy oblasti* // *Pediatriya.* 1980. T.59(11). S.40–43 (in Russian)].
- Белусов Ю.В. Информативность анамнестических, клинических и лабораторных показателей при функциональных заболеваниях желудка у детей // *Вопросы охраны материнства и детства.* 1977. Т.21. С.25–30 [Belusov Yu.V. *Informativnost' anamnesticheskikh, klinicheskikh i laboratornykh pokazateley pri funktsional'nykh zabolovaniyakh zheludka u detey* // *Voprosy okhrany materinstva i detstva.* 1977. T.21. S.25–30 (in Russian)].
- Manning A.P., Thompson W.G., Heaton K.W. et al. Toward a positive diagnosis of the irritable bowel // *BMJ.* 1978. Vol. 2. P. 653–654.
- Kruijs W., Thieme C., Weinzierl M. et al. A diagnostic score for the irritable bowel syndrome. Its value in the exclusion of organic disease // *Gastroenterology.* 1984. Vol. 87. P. 1–7.
- Drossman D.A., Richter J.E., Talley N.J. The functional gastrointestinal disorders: diagnosis, pathophysiology and treatment. McLean VA: Degnon Associates, 1994.
- Drossman D.A. Rome II: The functional gastrointestinal disorders. 2nd edn. McLean VA: Degnon Associates, 2000.
- Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Хавкин А.И., Эйберман А.С. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей // *Рекомендации и комментарии.* М., 2005. 36 с. [Bel'mer S.V., Gasilina T.V., Khavkin A.I., Eyberman A.S. *Funktsional'nyye narusheniya organov pishchevareniya u detey* // *Rekomendatsii i kommentarii.* M., 2005. 36 s. (in Russian)].
- Drossman D.A. Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders. Degnon Associates, Inc.; 3rd ed., 2006. 1048 p.
- Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV — Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction // *Gastroenterology.* 2016. Vol. 150(6). P.1257–1261.
- Drossman D.A. The Functional Gastrointestinal Disorders. Diagnosis, Pathophysiology, and treatment. A Multinational Consensus. Little, brown and Company. Boston — N. Y. — Toronto — London, 1994. 370 p.
- Drossman D.A. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome II process. *Gut* // *BMJ.* 1999. Vol. 45 (Suppl. 2). P.1–5.
- Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. // *Gastroenterology.* 2006. Vol. 130. P.1377–1390.
- Blum S., Schiffrin E. J. Intestinal microflora and homeostasis of the mucosal immune response: implication for probiotic bacteria? *Curr. Issues Intest* // *Microbiol.* 2003. Vol. 4(2). P. 53–60.
- Wiedermann U. Mucosal immunity — mucosal tolerance. A strategy for treatment of allergic diseases // *Chem. Immunol. Allergy.* 2003. Vol. 82. P.1–24.
- Williams A.M., Probert C.S., Stepankova R. et al. Effects of microflora on the neonatal development of gut mucosal T-cells and myeloid cells in the mouse // *Immun.* 2006. Vol. 119. P.470–478.
- Mccarthy J., O'Mahony L., O'Callaghan L. et al. Double blind, placebo controlled trial of two probiotic strains in interleukin 10 knockout mice and mechanistic link with cytokine balance // *Gut.* 2003. Vol. 52. P.975–980.
- Camilleri M., Atanasova E., Carison P. et al. Serotonin-transporter polymorphism pharmacogenetics in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome // *Gastroenterology.* 2002. Vol. 123. P.425–432.
- Kim H.J., Camilleri M., Carlson P.J. et al. Association of distinct alpha(2) adrenoceptor and serotonin transporter polymorphisms with constipation and somatic symptoms in functional gastrointestinal disorders // *Gut.* 2004. Vol. 53. P.829.
- Piessevaux H., De Winter B., Louis E. et al. Dyspeptic symptoms in the general population: a factor and cluster analysis of symptom groupings. *Neurogastroenterol. Motil.* 2009. Vol. 21. P.378–388.
- Keohane J., Quigley E. Functional dyspepsia and nonerosive reflux disease: clinical interactions and their implications // *Med. Gen. Med.* 2007. Vol. 9. P.31.
- Corsetti M., Caenepeel P., Fischler B. et al. Impact of coexisting irritable bowel syndrome on symptoms and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia // *Am. J. Gastroenterol.* 2004. Vol. 99. P.1152–1159.
- Halder S.L., Locke 3rd G.R., Schleck C.D. et al. Natural history of functional gastrointestinal disorders: a 12 year longitudinal population-based study // *Gastroenterology.* 2007. Vol. 133. P.799–807.
- Бельмер С.В., Акопян А.Н., Ардатовская М.Д. и др. Особенности кишечной моторики и кишечной микрофлоры у детей с синдромом раздраженного кишечника с запором // *Вопросы детской диетологии.* 2014. Т. 12(5). С.19–27 [Bel'mer S.V., Akopyan A.N., Ardatskaya M.D. i dr. *Osobennosti kishhechnoy motoriki i kishhechnoy mikroflory u detey s sindromom razdrzhennogo kishhechnika s zaporom* // *Voprosy detskoy diyetologii.* 2014. T. 12(5). S.19–27 (in Russian)].
- Национальная Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. М.: Союз педиатров России, 2011. 68 с. [Natsional'naya Programma optimizatsii vskarmlivaniya detey pervogo goda zhizni v Rossiyskoy Federatsii. M.: Soyuz pediatrov Rossii, 2011. 68 s. (in Russian)].
- Захарова И.Н., Яцык Г.В., Боровик Т.Э. и др. Младенческие кишечные колики: лечить или не лечить? М.: Союз педиатров России, 2011. 63 с. [Zakharova I.N., Yatsyk G.V., Borovik T.E. i dr. *Mladencheskiye kishhechnyye koliki: lechit' ili ne lechit'?* M.: Soyuz pediatrov Rossii, 2011. 63 s. (in Russian)].
- Холодова И.Н., Ильенко Л.И., Рубцова А.А. Тактика лечения функциональных нарушений ЖКТ у детей раннего возраста // *Медицинский совет.* 2015. №1. С. 46–50 [Kholodova I.N., Il'yenko L.I., Rubtsova A.A. *Taktika lecheniya funktsional'nykh narusheniy ZHKT u detey rannego vozrasta* // *Meditsinskiy sovet.* 2015. №1. S.46–50 (in Russian)].
- Landgren K., Kvorning N., Hallstrom I. Acupuncture reduces crying in infants with infantile colic: a randomised, controlled, blind clinical study // *Acupunct Med.* 2010. Vol. 28(4). P.174–179. doi: 10.1136/aim.2010.002394
- Savino F., Tarasco V. New treatments for infant colic // *Curr Opin Pediatr.* 2010. Vol. 22(6). P.791–797. doi: 10.1097/mop.0b013e32833fac24.
- St James-Roberts L., Alvarez M., Hovish K. Emergence of a developmental explanation for prolonged crying in 1-to 4-month-old infants: review of the evidence // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013. Vol. 57(Suppl.1). P.30–36.
- Беляева И.А., Макарова С.Г. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей: новые аспекты диагностики и лечения // *Вопросы современной педиатрии.* 2016. Т.15(2). С.212–214 [Belyayeva I.A., Makarova S.G. *Funktsional'nyye narusheniya zheludochno-kishhechnogo trakta u detey: novyye aspekty diagnostiki i lecheniya* // *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2016. T.15(2). S.212–214 (in Russian)].
- Нетребенко О.К. Постнатальное программирование: белок в питании грудных детей // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2015. Т.94(1). С.113–121 [Netrebenko O.K. *Postnatal'noye programmirovaniye: belok v pitanii grudnykh detey* // *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* 2015. T. 94(1). S.113–121].

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

Кишечная микробиота и иммунитет: иммуномодулирующие эффекты *Lactobacillus rhamnosus GG*

Профессор И.А. Оганезова

ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Кишечная микробиота представляет собой совокупность огромного количества микроорганизмов, которые образуют своеобразный симбиоз с организмом человека, где каждый извлекает выгоды для своего существования и оказывает влияние на партнера. Можно уверенно говорить, что нет ни одной функции организма, на которую не влияла бы тем или иным способом кишечная микробиота.

Кишечник является самым большим иммунным органом человеческого организма, при этом эффективность функционирования местного иммунитета зависит от заселения кишечника индигенной микрофлорой. Особое место в процессе формирования и функционирования иммунной системы отводится лактобактериям.

В данном обзоре мы ставили перед собой цель донести наиболее полную информацию о составе и функциях микробиоты кишечника, ее роли в формировании иммунитета и терапевтических возможностях штамма *Lactobacillus rhamnosus GG*. Установленные механизмы молекулярного действия, детальная структурная и генетическая характеристика, данные рандомизированных исследований и метаанализов, а также огромный опыт эффективного практического использования LGG делают этот штамм средством выбора для профилактики и снижения тяжести целого ряда состояний, обусловленных дисфункцией иммунной системы.

Ключевые слова: микрофлора кишечника, иммунитет, пробиотик, *Lactobacillus rhamnosus GG*, LGG.

Для цитирования: Оганезова И.А. Кишечная микробиота и иммунитет: иммуномодулирующие эффекты *Lactobacillus rhamnosus GG* // ПМЖ. 2018. № 9. С. 39–44.

ABSTRACT

Intestinal microbiota and immunity: immunomodulatory effects of *Lactobacillus rhamnosus GG*

I.A. Oganezova

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

Intestinal microbiota is a complex formed by a large number of microorganisms, which make a kind of symbiosis with the human body, where everyone gets benefits for his existence and influences the partner. It can be confidently said, that there are no such functions of the body, which are not effected by the intestinal microbiota in one way or another.

The intestine is the largest immune organ of the human body, while the effectiveness of local immunity depends on the colonization of the intestine by an indigenous microflora. Lactobacilli take a special place in the process of formation and functioning of the immune system.

The aim of this review was to provide the most complete information about the composition and functions of the intestinal microbiota, its role in the formation of immunity and the therapeutic possibilities of *Lactobacillus rhamnosus GG*. The established mechanisms of molecular action, the detailed structural and genetic characteristics, the data of randomized studies and meta-analyzes, and the great experience of effective practical use of LGG make this strain the means of choice for the prevention and relieving a number of conditions caused by immune system dysfunction.

Key words: intestinal microflora, immunity, probiotic, *Lactobacillus rhamnosus GG*, LGG.

For citation: Oganezova I.A. Intestinal microbiota and immunity: immunomodulatory effects of *Lactobacillus rhamnosus GG* // RMJ. 2018. № 9. P. 39–44.

Организм человека является одной из наиболее плотно населенных сред обитания на Земле. Число микроорганизмов, обитающих в такой «биологической системе», насчитывает порядка 100 трлн бактерий. Нормальная микрофлора — это качественное и количественное соотношение разнообразных микроорганизмов отдельных органов и систем, поддерживающее биохимическое, метаболическое и иммунное равновесие макроорганизма, необходимое для сохранения здоровья человека [1].

СОСТАВ И ФУНКЦИИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) представляет собой самый обширный ареал обитания микрофлоры в организме. Применение современных молекулярно-генетических технологий позволило получить достаточно полные представления о числе, генетической неоднородности и сложности бактериальных компонентов микробиоты кишечника. Установлено, что микробиота кишечника человека является эволюционно сложившейся совокупностью микроорганиз-

мов, существующей как сбалансированная микробиологическая система, в которой симбиотная микрофлора находится в динамическом равновесии, формирует микробные ассоциации, занимающие в ней определенную экологическую нишу, и относится к важнейшим факторам, влияющим на здоровье человека [2].

Значительная изменчивость состава микробиоты между людьми обнаруживается при рассмотрении таксономического уровня видов и штаммов внутри видов. Состав микробиоты каждого человека уникален. В этой экосистеме существуют все известные механизмы и типы взаимоотношений как между бактериями, так и между бактериями и клетками хозяина [3]. Данные некоторых молекулярно-филогенетических исследований свидетельствуют о наличии в человеческом кишечнике от 15 тыс. до 36 тыс. видов бактерий [4].

С позиций современной биологии человек вместе с живущими в его кишечнике генетически совместимыми микроорганизмами представляет собой единый «суперорганизм», обмен веществ которого обеспечивается четко организованной работой ферментов, кодируемых не только геномом собственно человека, но и геномами всех симбиотических микроорганизмов. Следует подчеркнуть, что совокупность генов всех микроорганизмов человека — метагеном в 100–150 раз многочисленнее генома самого человека [5].

Нормальная микрофлора кишечника подразделяется на индигенную (облигатную) и факультативную (транзиторную). К индигенной относятся микроорганизмы, постоянно входящие в состав нормальной микрофлоры и играющие важную роль в метаболизме организма-хозяина и защите его от возбудителей инфекций. В здоровом кишечнике взрослого человека доминируют два бактериальных типа, на которые приходится более 90% бактериальных клеток: *Firmicutes* и *Bacteroidetes*. Микроорганизмы, относящиеся к нормальной микрофлоре кишечника, колонизируют как просвет ЖКТ, так и поверхность слизистой оболочки кишки (СОК), формируя при этом пристеночную (мукозную) и полостную микрофлору. Нормальная микрофлора кишечника на 92–95% состоит из строго анаэробных видов [6].

Основные представители микрофлоры, населяющие различные биотопы ЖКТ, представлены в таблице 1 [7].

Совокупность микроорганизмов и макроорганизм составляют своеобразный симбиоз, где каждый извлекает выгоды для своего существования и оказывает влияние на партнера. Функции кишечной микрофлоры по отношению к макроорганизму реализуются как локально, так и на системном уровне, при этом различные виды бактерий вносят свой вклад в это влияние. По своей роли в поддержании гомеостаза микробиота кишечника не уступает любому жизненно важному органу, поэтому любые нарушения ее состава могут приводить к значительным отклонениям в состоянии здоровья человека [8].

Основные функции кишечной микрофлоры и механизмы их реализации:

- ♦ Защитная: обеспечение колонизационной резистентности: избирательное подавление факультативной флоры; препятствие адгезии, размножению и инвазии экзогенно поступающих микроорганизмов; продукция лизоцимов, бактериоцинов, H_2O_2 , антимикробных факторов.
- ♦ Пищеварительная: продукция ферментов, обеспечивающих гидролиз и всасывание нутриентов.
- ♦ Метаболическая: регуляция обмена желчных кислот, холестерина, водно-электролитного баланса, состава кишечных газов, поддержание дифференцированных значений pH, детоксикация экзогенных и эндогенных метаболитов.
- ♦ Синтетическая: синтез витаминов B_1 , B_2 , B_3 , B_5 , B_6 , B_9 , B_{12} , С, К, аминокислот, гормонов, биологически активных веществ, летучих жирных кислот.
- ♦ Иммуномодулирующая: участие в созревании и функционировании иммунокомпетентных структур кишечника, синтез иммуноглобулинов, цитокинов.

ИММУННАЯ СИСТЕМА КИШЕЧНИКА

ЖКТ выполняет не только пищеварительную, но и иммунную функцию. Поскольку биоценоз кишечника является открытым, для поддержания относительного постоянства внутренней среды пищеварительный тракт должен обладать мощными механизмами антимикробной защиты. Регуляция иммунных реакций СОК является сложным процессом, который может изменяться в различных ситуациях: наличие или отсутствие повреждения слизистой оболочки, сохранение целостности и функциональности биопленки, наличие острых или хронических инфекций, зрелость иммунной системы, состояние питания, генетический потенциал индивидуума [9].

Иммунная система кишечника является частью общей иммунной системы организма человека и в то же время отличается определенной автономностью. Главной ее задачей является обеспечение эффективного защитного барьера на границе соприкосновения внутренней среды макроорганизма и внешней среды, изобилующей огромным количеством живых и неживых антигенов — субстанций, несущих признаки чужеродной генетической информации [10].

Кишечник является самым большим иммунным органом человеческого организма: около 80% всех иммунокомпетентных клеток локализовано в СОК, около 25% СОК состоит из иммунологически активной ткани и клеток, каждый метр кишечника взрослого человека содержит около 10^{10} лимфоцитов. Морфологически иммунная система кишечника (GALT — gut associated lymphoid tissue) включает:

- ♦ Клеточные элементы: интерэпителиальные лимфоциты, лимфоциты *lamina propria*, лимфоциты в фолликулах, плазматические клетки, макрофаги, тучные клетки, гранулоциты.

Таблица 1. Состав микрофлоры различных биотопов желудочно-кишечного тракта

Биотоп	Количество колониеобразующих единиц (КОЕ)	Основные представители
Ротовая полость	10^8 – 10^{10} КОЕ/мл слюны	<i>Streptococcus salivarius</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Veillonella alcalescens</i>
Желудок	10^2 – 10^3 КОЕ/мл желудочного сока	<i>Lactobacillus</i> , <i>Helicobacter pylori</i> , кокки, грибы рода <i>Candida</i>
Тонкая кишка, проксимальный отдел	10^3 – 10^4 КОЕ/мл кишечного содержимого	<i>Lactobacillus</i> , <i>Bacteroides</i> , кокки
Тонкая кишка, дистальный отдел	10^8 – 10^{10} КОЕ/мл кишечного содержимого	<i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Bacteroides</i> , кокки
Толстая кишка	10^{11} – 10^{12} КОЕ/г фекалий	<i>Bifidobacterium</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Eubacterium</i> , грибы рода <i>Candida</i>

♦ Структурные элементы: солитарные лимфоидные фолликулы, пейеровы бляшки, аппендикс, мезентериальные лимфатические узлы [11, 12].

Структурные элементы GALT-системы осуществляют адаптивный иммунный ответ, сущность которого состоит во взаимодействии между антиген-презентирующими клетками и Т-лимфоцитами, что контролируется клетками иммунологической памяти. После презентации антигенов Т-хелперам (Th) и макрофагам происходит трансформация Th0 клеток в Th1 или в Th2. Трансформация в Th1 сопровождается выработкой провоспалительных цитокинов: интерлейкинов (IL) 1, 2, 6, 8, 12, фактора некроза опухоли (tumor necrosis factor — TNF), активацией фагоцитоза, миграцией нейтрофилов, усилением окислительных реакций и синтезом IgA. Все эти реакции направлены на элиминацию антигена. Дифференцировка в Th2 способствует выработке противовоспалительных цитокинов: IL-4, IL-10, IL-13, IL-17, трансформирующего фактора роста (transforming growth factor — TGF). Данный механизм осуществляет контролируемое противостояние чужеродному для организма антигенному материалу и одновременное сосуществование с собственной микрофлорой [13, 14].

Таким образом, главными функциями GALT-системы являются распознавание и устранение антигенов или формирование иммунологической толерантности к ним. Формирование иммунологической толерантности является важнейшим условием существования ЖКТ как барьера на границе внешней и внутренней среды. Поскольку и пища, и нормальная кишечная микрофлора являются антигенами, они не должны восприниматься организмом как нечто враждебное и отторгаться им, не должны вызывать развитие воспалительного ответа [14].

Важным звеном в механизмах иммунной защиты являются Toll-подобные рецепторы (Toll-like-receptors — TLR): трансмембранные молекулы, связывающие экстра- и интрацеллюлярные структуры. TLR в ЖКТ обеспечивают толерантность к индигенной флоре, снижение вероятности аллергических реакций, доставку антигена антиген-презентирующим клеткам, повышение плотности межклеточных соединений, индукцию антимикробных пептидов [15].

Помимо этого, в ЖКТ взрослого человека обнаруживаются иммуноглобулины всех классов. В норме преобладающим среди классов иммуноглобулинов в кишечнике является секреторный IgA (sIgA), соотношение клеток, продуцирующих Ig A, M и G, составляет 20:3:1; sIgA, который синтезируется в форме димера, хорошо приспособлен к функционированию в кишечнике — он резистентен к воздействию протеолитических ферментов. В отличие от IgG, основного системного иммуноглобулина, sIgA не является спутником воспаления, наоборот, связывая антигены на поверхности слизистой оболочки, sIgA препятствует их проникновению во внутреннюю среду и предотвращает развитие воспаления [16].

Роль кишечной микрофлоры в иммунных реакциях

Эффективность работы GALT-системы зависит от заселения кишечника индигенной микрофлорой. Существует точка зрения, что для полного созревания кишечника, лимфоидная ткань которого является частью иммунной системы, необходимо воздействие не только и не столько антигенов пищи, сколько антигенов нормальной микрофлоры. Бактерии-комменсалы определяют дифференцировку Т-клеток в пейеровых бляшках, они играют огромную роль в формировании пищевой толерантности, воздействуя на ба-

ланс Th1/Th2 лимфоцитов. В кишечнике бактерии являются важнейшей составной частью биопленки: гликокаликс — слизь — IgA — нормофлора. Биопленка покрывает СОК изнутри, занимает все выпуклости, образуемые энтероцитами, и защищает слизистую оболочку от дегидратации, физической и химической агрессии, а также от атак микроорганизмов, бактериальных токсинов, паразитов [17].

Исследования на животных, выращенных в стерильных условиях (гнотобионтах), показало, что в их кишечнике определяется низкое количество пейеровых бляшек и более чем 10-кратное снижение количества В-лимфоцитов, продуцирующих IgA. Количество гранулоцитов у таких животных также снижено, а имеющиеся гранулоциты не способны к фагоцитозу, лимфоидные структуры организма остаются рудиментарными. После имплантации стерильным животным представителей нормальной кишечной флоры (лактобацилл, бифидобактерий, энтерококков) у них происходит развитие иммунных структур GALT. Эта экспериментальная модель отражает нормальные онтогенетические процессы параллельного становления биоценоза и иммунной системы кишечника [18, 19].

Иммунная система в свою очередь регулирует баланс биоценоза кишечника, т. е. механизмы саморегуляции нормофлоры контролируются местным иммунитетом кишечника. Процесс специфической адгезии условно-патогенных и болезнетворных микроорганизмов к слизистой оболочке ЖКТ может блокироваться среди прочих факторов присутствием IgA и лизоцимом, которые, в свою очередь, способствуют адгезии к рецепторам представителей бифидо- и лактофлоры. Подтверждением роли IgA в предотвращении колонизации слизистых оболочек посторонними микроорганизмами является тот факт, что 99% бактерий представителей нормофлоры не покрыты секреторными иммуноглобулинами. В основе этого явления лежит феномен иммунологической толерантности к нормофлоре. Снижение количества нормофлоры влечет за собой дефицит IgA, в результате чего повышается колонизация слизистых оболочек условно-патогенной флорой [20].

Таким образом, кишечная микробиота необходима для формирования иммунной системы кишечника хозяина и поддержания гомеостаза кишечника. Учитывая значительное взаимодействие между биоценозом кишечника и системой местного иммунитета, целесообразно считать дисбактериоз не только микробиологической, но и иммунологической проблемой, что должно отражаться в лечебной тактике [21].

Влияние пробиотических препаратов на иммунный статус

Доказанное влияние микробиоты кишечника на иммунную адаптацию и становление толерантности организма к факторам внешней среды позволило использовать микроорганизмы — симбионты человека для профилактики и лечения целого ряда заболеваний. В течение последних десятилетий одновременно с ростом знаний о роли и значении кишечной микробиоты значительно возрос интерес к пробиотикам. Термин «probiotic» обозначает организм, участвующий в симбиозе. По Р. Фуллеру (1989), пробиотики (эубиотики) — это живые микроорганизмы, которые благоприятно влияют на здоровье человека, нормализуя его кишечную микробиоту [22].

Выделяют основные механизмы положительных эффектов пробиотиков, которые осуществляются на разных уровнях воздействия:

- ♦ Влияние в просвете кишечника: конкурентное ингибирование адгезии патогенов; антимикробная активность (продукция органических кислот, бактерицидных веществ, снижение pH кишечного содержимого); обеспечение колонизационной резистентности кишечника за счет конкурентного антагонизма с микробами условно-патогенного и патогенного спектра; участие в иммунной защите.

- ♦ Влияние на эпителиальном уровне: повышение продукции муцина; повышение барьерной функции путем укрепления межклеточных соединений; повышение продукции sIgA, что создает неблагоприятную среду для патогенных микроорганизмов, усиливая барьерную функцию кишечника.

- ♦ Влияние на иммунный ответ: увеличение синтеза противовоспалительных цитокинов (TGF- β , IL-13, IL-4, IL-10); стимуляция врожденного иммунитета; модулирование функций дендритных клеток и моноцитов, что повышает толерантность к поступающим аллергенам [23, 24].

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ LGG

Особое место в процессе формирования и функционирования иммунной системы отводится лактобактериям. Лактобактерии — род *Lactobacillus*, семейство *Lactobacillaceae*, отдел *Firmicutes* — это неспорообразующие грамположительные палочки, облигатные или факультативные анаэробы с высокой ферментативной активностью. Лактофлора заселяет организм новорожденного ребенка в раннем постнатальном периоде. Средой обитания лактобацилл являются различные отделы ЖКТ — от полости рта до толстой кишки. В процессе нормального метаболизма они способны образовывать молочную кислоту, перекись водорода, продуцировать лизоцим и другие вещества с бактерицидной активностью (реутерин, плантарицин, лактоцидин, лактолин). В желудке и тонкой кишке лактобациллы являются основным микробиологическим звеном формирования колонизационной резистентности. Для данного феномена существует термин «quorum sensing», обозначающий координированное коллективное поведение популяций микроорганизмов с целью оптимальной адаптации и взаимодействия/конкуренции с другими микробами в условиях конкретной экологической ниши [25].

Одним из наиболее изученных и апробированных пробиотических штаммов является *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 (*Lactobacillus rhamnosus* GG или LGG), выделенный из кишечника здорового человека в 1983 г. и запатентованный в 1985 г. Sherwood Gorbach и Barry Goldin на основании нескольких критериев: высокая адгезия к эпителию СОК *in vitro*, высокая устойчивость к кислой среде желудка, высокая противомикробная активность против кишечных патогенов, способность продуцировать молочную кислоту. Установлено, что LGG продуцирует антимикробные факторы, которые подавляют активность таких микроорганизмов, как *Clostridium spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Salmonella spp.*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus* и *Streptococcus spp.* Несмотря на то что LGG активно подавляет рост кишечных патогенов, в отношении других симбионтов/комменсалов этот штамм демонстрирует пацифизм, не конкурируя с ними и не вытесняя другие лактобациллы, а также положительно влияет на адгезию бифидобактерий [26, 27].

Рецептором для LGG на клеточной поверхности эпителиальных, макрофагальных и других клеток иммунной системы являются TLR 2-го типа, которые стимулируют сигнальный каскад через фактор транскрипции NF- κ B, что ведет к экспрессии широкого спектра цитокинов. В эксперименте было показано, что даже термически обработанные LGG повыша-

ют продукцию иммунокомпетентными клетками IL-4 и IL-10, а также дозозависимо снижают продукцию TNF- α , индуцируемую микробными липополисахаридами. Установлено, что LGG подавляют экспрессию генов, кодирующих субъединицы опосредующего аллергию высокоаффинного рецептора IgE (allergy-related high-affinity IgE receptor — FCER1) и H4-рецептор гистамина на тучных клетках, выделенных из периферической крови человека. Перечисленные механизмы определяют противовоспалительный и противоаллергический эффекты рассматриваемых микроорганизмов [13, 16, 28].

Важнейшими эффекторными молекулами в реализации иммуномодулирующего действия LGG считаются липотейхоевые кислоты (ЛТК) их клеточной стенки. Известно, что ЛТК распознаются паттерн-распознающим гетеродимером TLR2-TLR6 с участием корецепторов CD14 и CD36 [15]. Структура ЛТК у LGG детально охарактеризована; установлены субъединицы, отвечающие за взаимодействие с рецепторами врожденного иммунитета. Большую роль в пробиотических эффектах LGG играют структурные особенности их фимбрий. Последние обеспечивают высокую способность этого штамма к адгезии к слизистой оболочке ЖКТ и образованию биопленок. Установлены конкретные молекулы фимбрий, отвечающие за адгезию (SpaC и MBF) и образование биопленок (MabA). Еще одной группой структурных компонентов LGG, высвобождающихся при деградации бактериальной клетки и обладающих иммуномодулирующим действием, являются неметилованные CpG-олигонуклеотиды. Они являются агонистами эндосомальных рецепторов TLR9 и стимулируют клеточный иммунный ответ, зависимый от Th1 [29, 30].

Не только структурные компоненты, но и продукты LGG, в частности секретируемые белки, обладают биологической активностью и определяют пробиотическое действие лактобацилл. Установлено, что два белка, выделенных из надосадочной жидкости культур LGG, — Msp1/p75 и Msp2/p40 блокируют апоптоз эпителиоцитов кишечника. Каждый из этих белков активирует сигнальный пептид Akt, ингибирует индуцированный цитокинами апоптоз клеток кишечного эпителия и уменьшает их TNF-индуцированное повреждение, стимулирует клеточный рост в культурах колоноцитов, защищает эпителиальный барьер кишечника от повреждающего действия перекиси водорода [31]. Обсуждается и опосредованная иммуномодулирующая активность Msp1/p75 и Msp2/p40, которая связана с тем, что под влиянием гидролазной активности этих молекул из бактериального пептидогликана высвобождаются его биологически активные субъединицы — мурамилдипептиды, являющиеся агонистами цитозольных рецепторов NOD2, дефект проведения сигналов через которые играет ключевую роль в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника [32, 33].

Таким образом, иммуномодулирующие эффекты LGG объясняют эффективность их применения при ряде заболеваний воспалительного и аллергического характера.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ LGG

В литературе описан целый ряд положительных эффектов LGG в отношении организма человека и их роль в пробиотике ряда состояний. Способность LGG при введении извне стойко персистировать в ЖКТ человека-потребителя, большое количество исследовательских работ и последующее широкое практическое внедрение достаточно быстро вывели этот штамм в лидеры по изученности биологических свойств и доказательствам клинической эффективности и безопасности, в первую очередь в педиатрической практике [34, 35].

Исследования с применением штамма LGG свидетельствуют о том, что он является самым эффективным пробиотиком в долговременной профилактике развития атопического дерматита у детей. Эпидемиологические данные показывают, что у детей с аллергией выявляются большие количества клостридий и меньшие количества бифидо- и лактобактерий [36]. M. Nermes et al., изучая взаимодействие LGG с кожной и кишечной микробиотой и гуморальный иммунитет у грудных детей с атопическим дерматитом, продемонстрировали, что через 1 мес. после начала применения смеси на основе глубокого гидролизата казеина с добавлением LGG происходит статистически значимое снижение числа секретирующих IgA- и IgM-клеток, что косвенно указывает на то, что LGG ускоряют процесс созревания иммунной системы, а также оказывают стимулирующее действие в отношении функции кишечного барьера. Особенно важным представляется феномен значимого увеличения числа В-лимфоцитов памяти у получавших LGG грудных детей [37].

Интересными представляются исследования, посвященные профилактике аллергических заболеваний у детей раннего возраста с помощью модификации кишечной микробиоты посредством приема пробиотиков в период беременности и лактации. Установлено, что прием беременными женщинами пробиотиков вплоть до родов может влиять на состав микрофлоры кишечника младенца и увеличение противовоспалительных и иммунных регулирующих факторов в грудном молоке и пуповинной крови [34]. В 2008 г. K. Wickens et al. опубликовали результаты исследования, проведенного с участием 474 беременных женщин. В течение 1 мес. до родов и затем 6 мес. на фоне лактации женщины по-

лучали *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* или плацебо; кроме того, препарат давали непосредственно детям с рождения до 2 лет. В группе пациентов, принимавших *Lactobacillus rhamnosus*, заболеваемость атопическим дерматитом снизилась на 50%, в то время как в группе детей, получавших бифидобактерии, снижения заболеваемости не отмечено. Таким образом, авторы исследования подчеркнули важность используемого штамма: прием не любого пробиотика демонстрирует эффективность [38].

Клиническая эффективность пробиотиков определяется их совокупным действием как на механизмы формирования иммунологической толерантности, так и на процессы воспаления в кишечнике и проницаемость кишечной стенки. Одним из объективных методов оценки эффективности использования препаратов на основе пробиотических штаммов может быть определение уровня кальпротектина в кале [33]. Также в литературе появляются свидетельства взаимосвязи показателя фекального кальпротектина с аллергическими проявлениями и возможности его использования в качестве маркера пищевой аллергии и пищевой непереносимости. В работе Н.Б. Мигачевой с соавт. было показано, что прием комплекса лиофилизированных молочнокислых бактерий LGG с фруктоолигосахаридами обеспечивает купирование симптомов функциональных расстройств пищеварения и профилактический эффект в отношении развития атопического дерматита, что сопровождается выявлением у них более низкого уровня фекального кальпротектина [39].

Сегодня не вызывает сомнений способность LGG предотвращать и облегчать течение различных видов диареи,

Нормобакт L умеет больше, чем просто пробиотики¹

Нормобакт L содержит наиболее изученные пробиотические бактерии в мире – LGG, которые помогут²:

- 1 Усилить эффект от противогриппозной вакцинации за счет увеличения продукции иммуноглобулина A³
- 2 Защитить организм от надвигающейся инфекции за счет усиления собственного иммунитета³
- 3 Ускорить выздоровление (если все-таки заболели)³
- 4 Защитить от проблем, связанных с приемом антибиотиков (антибиотик-ассоциированной диареей)⁴



Нормобакт L:

- не требует хранения в холодильнике
- разрешен детям с первого месяца жизни
- прием 1 раз в день

Ссылки: 1. За счет наличия в составе Нормобакт L пребиотиков фруктоолигосахаридов и пробиотиков (живых молочно-кислых бактерий *Lactobacillus rhamnosus* GG). 2. О.В. КАЛЮЖИН, д.м.н., профессор «Пробиотические штаммы лактобацилл как иммуномодуляторы: в фокусе — *Lactobacillus rhamnosus* GG». Медицинский Совет №9, 2017 З. Влияние пробиотической культуры *Lactobacillus rhamnosus* GG на иммунный ответ организма, А.В. Суржик, ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2009 / ТОМ 8 / № 2 4. Кишечная микробиота и использование пробиотиков в практике педиатра. Что нового? С.Г. Макарова, Л.С. Намазова-Баранова, ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ / 2015 / ТОМ 12 / № 1

Реклама

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

в т. ч. ассоциированных с ротавирусами и *Clostridium difficile*. В частности, в метаанализе H. Szajewska et al. подтверждено, что LGG является единственным пробиотическим штаммом, снижающим риск развития ротавирусной диареи, тяжесть и продолжительность заболевания [40]. В более поздних работах автора было показано, что применение пробиотика LGG является эффективным способом профилактики антибиотик-ассоциированной диареи [41].

Таким образом, многочисленные исследования демонстрируют существенное положительное влияние LGG на организм человека, в первую очередь в профилактике и лечении инфекционных и профилактике аллергических заболеваний.

В России LGG представлен в нескольких препаратах и продуктах, в некоторых из них — в сочетании с другими пробиотическими штаммами. Эффективная комбинация LGG и фруктоолигосахаридов содержится в синбиотике **Нормобакт L** (Polpharma, Польша), разрешенном к применению у взрослых и детей в возрасте от 1 мес. Нормобакт L содержит изолированный штамм LGG в высокой концентрации 4×10^9 КОЕ. Также препарат содержит фруктоолигосахариды (800 мг) — разновидность пребиотиков, которые представляют собой особые ферментируемые волокна, не переваривающиеся в кишечнике. Фруктоолигосахариды стимулируют рост нормальной микрофлоры кишечника, способствуют улучшению переваривания и поглощения питательных веществ, являются источником питания для эпителиальных клеток толстой кишки. Нормобакт L рекомендуется в качестве биологически активной добавки к пище как источник пробиотических микроорганизмов при следующих состояниях: дисбактериозе, приеме антибиотиков, кишечных инфекциях, нарушениях стула (диарея, запор), пищевой аллергии, атопическом дерматите, смене рациона и режима питания [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накоплен значительный объем данных, подтверждающих критическую роль кишечной микрофлоры в патогенезе различных метаболических, иммунологических и неврологических заболеваний. В связи с этим все большее внимание привлекает возможность влияния на здоровье человека с помощью персонализированных пищевых и терапевтических стратегий, направленных на модифицирование кишечной микробиоты, к которым относят использование пробиотиков и пребиотиков.

Целесообразность использования живых симбионтов/комменсалов для модуляции иммунных реакций человека не вызывает сомнений. Обращение многих разработчиков пробиотических продуктов и препаратов к лактобациллам вполне оправданно в силу неуклонно расширяющейся доказательной базы, касающейся их безопасности и иммунокорректирующего влияния на здоровье человека. Установленные механизмы молекулярного действия, детальная структурная и генетическая характеристика, данные рандомизированных исследований и метаанализов, а также огромный опыт эффективного практического использования LGG делают этот штамм средством выбора для профилактики и снижения тяжести целого ряда заболеваний человека, опосредованных или сопровождающихся иммунным дисбалансом. С учетом приведенных в настоящем обзоре фактов вполне логичным представляется то, что LGG применяют для укрепления здоровья детей и взрослых в десятках стран мира.

Литература

- Harmsen H. J., Goffau M. C. The Human Gut Microbiota // *Adv Exp Med Biol*. 2016. Vol. 902. P. 95–108. doi: 10.1007/978-3-319-31248-4_7.
- Lin L., Zhang J. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases // *BMC Immunology*. 2017. Vol. 18. P. 2. doi: 10.1186/s12865-016-0187-3.
- Кожевников А. А., Раскина К. В., Мартынова Е. Ю. и др. Кишечная микробиота: современные представления о видовом составе, функциях и методах исследования // *PMЖ*. 2017. № 17. С. 1244–1247 [Kozhevnikov A. A., Raskina K. V., Martynova E. Yu. et al. Kishhechnaya mikrobiota: sovremennyye predstavleniya o vidovom sostave, funkciyax i metodax issledovaniya // *RMZh*. 2017. № 17. S. 1244–1247 (in Russian)].
- Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body // *PLoS Biology*. 2016. Vol. 14 (8). e1002533. doi: 10.1371/journal.pbio.1002533.
- Qin J., Li R., Raes J. et al. A human gut microbial gene catalog established by metagenomic sequencing // *Nature*. 2010. Vol. 464 (7285). P. 59–65. doi: 10.1038/nature08821.
- Чаплин А. В., Ребриков Д. В., Болдырева М. Н. Микробиом человека // *Вестник РГМУ*. 2017. № 2. С. 5–13 [Chaplin A. V., Rebrikov D. V., Boldy'eva M. N. Mikrobiom cheloveka // *Vestnik RGMU*. 2017. № 2. S. 5–13 (in Russian)].
- Cresci G. A., Bawden E. The Gut Microbiome: What we do and don't know // *Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. 2015. Vol. 30 (6). P. 734–746. doi: 10.1177/0884533615609899.
- Landman C., Quévrain E. Gut microbiota: Description, role and pathophysiologic implications // *Rev Med Interne*. 2016. Vol. 37 (6). P. 418–423. doi: 10.1016/j.revmed.2015.12.012.
- Благ С. Ф., Хавкин А. И. Микробиоценоз кишечника и иммунитет // *Рос. вестн. перинатол. и педиат.* 2011. Т. 1 (56). С. 66–72 [Blat S. F., Xavkin A. I. Mikrobiocenozi kishhechnika i immunitet // *Ros Vestn Perinatol Pediat* 2011. T. 1 (56). S. 66–72 (in Russian)].
- Donaldson D. S., Else K. J., Mabbott N. A. The Gut-Associated Lymphoid Tissues in the Small Intestine, Not the Large Intestine, Play a Major Role in Oral Prion Disease Pathogenesis // *Journal of Virology*. 2015. Vol. 89 (18). P. 9532–9547. doi: 10.1128/JVI.01544-15.
- Nochi T., Denton P. W., Wahl A., Garcia J. V. Cryptopatches are essential for the development of human GALT // *Cell reports*. 2013. Vol. 3 (6). P. 1874–1884. doi: 10.1016/j.celrep.2013.05.037.
- El Aidy S., Dinan T. G., Cryan J. F. Gut Microbiota: The Conductor in the Orchestra of Immune-Neuroendocrine Communication // *Clin Ther*. 2015. Vol. 37 (5). P. 954–967. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.03.002.
- Mu C., Yang Y., Zhu W. Crosstalk Between the Immune Receptors and Gut Microbiota // *Curr Protein Pept Sci*. 2015. Vol. 16 (7). P. 622–631.
- Littman D. R., Pamer E. G. Role of the commensal microbiota in normal and pathogenic host immune responses // *Cell Host Microbe*. 2011. Vol. 10 (4). P. 311–323. doi: 10.1016/j.chom.2011.10.004.
- Frosali S., Pagliari D., Gambassi G. et al. How the Intricate Interaction among Toll-Like Receptors, Microbiota, and Intestinal Immunity Can Influence Gastrointestinal Pathology // *J Immunol Res*. 2015. P. 489821. doi: 10.1155/2015/489821.
- Maranduba C. M. da C., De Castro S. B. R., de Souza G. T. et al. Intestinal Microbiota as Modulators of the Immune System and Neuroimmune System: Impact on the Host Health and Homeostasis // *J Immunol Res*. 2015. P. 931574. doi: 10.1155/2015/931574.
- Ivanov I. I., Honda K. Intestinal commensal microbes as immune modulators // *Cell Host Microbe*. 2012. Vol. 12 (4). P. 496–508. doi: 10.1016/j.chom.2012.09.009.
- Macpherson A. J., McCoy K. D. Standardised animal models of host microbial mutualism // *Mucosal Immunol*. 2015. Vol. 8 (3). P. 476–486. doi: 10.1038/mi.2014.113.
- Wang H., Gao K., Wen K. et al. Lactobacillus rhamnosus GG modulates innate signaling pathway and cytokine responses to rotavirus vaccine in intestinal mononuclear cells of gnotobiotic pigs transplanted with human gut microbiota // *BMC Microbiology*. 2016. Vol. 16. P. 109. doi: 10.1186/s12866-016-0727-2.
- Palm N. W., de Zoete M. R., Flavell R. A. Immune-microbiota interactions in health and disease // *Clinical immunology (Orlando, Fla)*. 2015. Vol. 159 (2). P. 122–127. doi: 10.1016/j.clim.2015.05.014.
- Schippa S., Conte M. P. Dysbiotic Events in Gut Microbiota: Impact on Human Health // *Nutrients*. 2014. Vol. 6 (12). P. 5786–5805. doi: 10.3390/nu6125786.
- Бельмер С. В. Кисломолочные бактерии в продуктах питания: теоретические основы и практическое значение (на примере Lactobacillus rhamnosus GG) // *Вопросы современной педиатрии*. 2011. Т. 3 (10). С. 80–85 [Bel'mer S. V. Kislomolochny'e bakterii v produktax pitaniya: teoreticheskie osnovy i prakticheskoe znachenie (na primere Lactobacillus rhamnosus GG) // *Voprosy' sovremennoj pediatrii*. 2011. T. 3 (10). S. 80–85 (in Russian)].
- Min Y. W., Rhee P. L. The Role of Microbiota on the Gut Immunology // *Clin Ther*. 2015. Vol. 37 (5). P. 968–975. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.03.009.
- Gensollen T., Iyer S. S., Kasper D. L., Blumberg R. S. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system // *Science (New York, NY)*. 2016. Vol. 352 (6285). P. 539–544. doi: 10.1126/science.aad9378.
- Калюжин О. В. Пробиотические штаммы лактобацилл как иммуномодуляторы: в фокусе — Lactobacillus rhamnosus GG // *Медицинский совет*. 2017. № 9. С. 108–115 [Kalyuzhin O. V. Probioticheskie shtammy' laktobacill kak immunomodulyatory' v fokuse — Lactobacillus rhamnosus GG // *Meditsinskij sovet*. 2017. № 9. S. 108–115 (in Russian)].

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

Стресс у детей: как активировать адаптационные резервы у ребенка

Д.м.н. Е.С. Акарачкова¹, к.м.н. Д.В. Блинов², к.м.н. О.В. Котова¹, к.м.н. Л.Р. Кадырова³, к.м.н. Д.И. Лебедева⁴, д.м.н. И.М. Мельникова⁵, к.м.н. А.С. Сорокина⁶, Е.В. Травникова⁷, Е.В. Царева⁸

¹ АНО «Международное общество «Стресс под контролем», Москва

² ЛДЦ «Лапино», Одинцово

³ КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань

⁴ ГАУЗ ТО «Областной лечебно-реабилитационный центр», Тюмень

⁵ ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль

⁶ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

⁷ РАНХиГС, Москва

⁸ МЦ «Унисон», Москва

РЕЗЮМЕ

Физическое здоровье ребенка неотделимо от его эмоционального состояния. Стрессы активно вмешиваются в жизненные события детей и подростков, снижают их способность к самоконтролю, мешают нормальному психологическому и социальному развитию, а также могут приводить к негативным последствиям в старшем возрасте. Механизмы адаптации к стрессам у детей и подростков несовершенны. В клинической практике сохраняет актуальность применение методов лечебно-профилактического воздействия с целью повышения стрессоустойчивости в детском и юношеском возрасте. В статье представлены медикаментозные и немедикаментозные методы, в т. ч. по соблюдению режима труда и отдыха, двигательного режима и адекватного в условиях стресса питания. Рекомендованы методики для групповых занятий (приемы саморегуляции, релаксация, визуализация, арт-терапия, упражнения на снятие внутренних зажимов, умение общаться, а также работа с метафорой и упражнения на снятие тревожности и беспокойства). На основании изученной литературы сделан вывод о том, что здоровый образ жизни ребенка (полноценное и правильное питание, регулярная физическая активность в сочетании с отдыхом, обучение навыкам преодоления трудностей) позволяет не только повысить адаптационные возможности, но и существенно минимизировать последствия хронического стресса.

Ключевые слова: дети, подростки, адаптация, стресс, профилактика, лечение, биоорганический магний, пидолат магния, цитрат магния, Магне В₆, сон, расстройства сна, физическая активность, питание, психологическая адаптация.

Для цитирования: Акарачкова Е.С., Блинов Д.В., Котова О.В. и др. Стресс у детей: как активировать адаптационные резервы у ребенка // РМЖ. 2018. № 9. С. 45–51.

ABSTRACT

Stress in children: how to activate adaptive reserves in children

E.S. Akarachkova¹, D.V. Blinov², O.V. Kotova¹, L.R. Kadyrova³, D.I. Lebedeva⁴, I.M. Melnikova⁵, A.S. Sorokina⁶, E.V. Travnikova⁷, E.V. Tsareva⁸

¹ International Society of Stress “Stress Under Control»

² “Lapino” Clinic, Odintsovo

³ Kazan State Medical Academy — a branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

⁴ “Regional Treatment and Rehabilitation Center”, Tyumen

⁵ Yaroslavl State Medical University

⁶ Sechenov University, Moscow

⁷ Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow

⁸ “Unison” Medical Center, Moscow

The child's physical health is inseparable from his emotional state. Stresses actively interfere in the life of children and adolescents, reduce their ability to self-control, interfere with normal psychological and social development, and can also lead to negative consequences already at an older age. The adaptation mechanisms to stress of children and adolescents are imperfect. In the clinical practice, the application of therapeutic and prophylactic methods with the aim of increasing the stress-resistance in childhood and adolescence remains relevant. The article presents drug and non-drug methods, including the regimen of work and rest, motor conditions and adequate nutrition in conditions of stress. Methods for group activities (self-control techniques, relaxation, visualization, art therapy, exercises for removing «internal» blocks, communication skills, as well as working with metaphor and exercises for relieving anxiety) are recommended. Based on the literature, the conclusion is drawn that the healthy lifestyle of a child (full and proper nutrition, regular physical activity combined with rest, training

in skills of overcoming difficulties) allows not only to increase the adaptive capacity, but also to substantially minimize the effects of chronic stress.

Key words: children, adolescents, adaptation, stress, prevention, treatment, bioorganic magnesium, magnesium pidolate, magnesium citrate, Magne B₆, sleep, sleep disorders, physical activity, nutrition, psychological adaptation.

For citation: Akarachkova E.S., Blinov D.V., Kotova O.V. et al. Stress in children: how to activate adaptive reserves in children // *RMJ. 2018. № 9. P. 45–51.*

СТРЕСС: ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Стресс — это общая (неспецифическая) реакция организма на физическое или психологическое воздействие, нарушающее гомеостаз (постоянство внутренней среды), а также измененное (преимущественно возбужденное) состояние нервной системы и организма в целом. Важным моментом в понимании влияния стресса на организм являются интенсивность и длительность воздействия стрессового фактора. И если острый стресс вызывает адаптивную реакцию индивидуума, то хронический, особенно чрезмерный, стресс вызывает кумулятивное негативное воздействие на состояние здоровья через «аллостатические нагрузки».

В последние годы появилась тенденция отождествлять психологический стресс с нервным напряжением. Но стресс — это не просто волнение или нервное напряжение. Стресс — это системный нейроэндокринный ответ, который активируется в первую очередь сочетанным действием симпатической нервной системы и эндокринной системы [1, 2].

ОБЩИЕ ПРИЧИНЫ (ИСТОЧНИКИ) СТРЕССА У СОВРЕМЕННОГО РЕБЕНКА

1. Важные (значимые) жизненные изменения:
 - психотравмирующие события;
 - личностные потери;
 - хронические конфликты в семье;
 - агрессивность отца;
 - развод родителей;
 - потеря работы и другие виды стресса у родителей [3, 4];
 - расставание с близкими друзьями;
 - переезд семьи;
 - хронические заболевания или инвалидность родителей [5, 6].
2. Трудности взаимоотношений в социуме: хронические и нерешенные конфликты, которые характеризуются трудностями взаимоотношений, являются причинами значимого персонального стресса [7].
3. Условия учебы:
 - загруженность ребенка уроками;
 - конфликты с учителями;
 - школьные дидактогении;
 - расставание с родителями (у дошкольников).
4. Окружающие (средовые) факторы:
 - влияние экологии [8];
 - негативная информация из СМИ и соцсетей;
 - недостаточность и/или плохое качество питания.

Ухудшение качества и состава современной пищи, которую ребенок потребляет изо дня в день, негативно влияет на организм. Эти влияния постоянны и гораздо мощнее снижают стрессоустойчивость по сравнению с другими факторами. Питательные вещества, витамины и микроэлементы в правильном соотношении должны поступать в организм с пищей. При современном образе жизни часто этого не происходит. И постепенно начинают страдать нормальная работа мозга, регуляция настроения и адаптация к стрессам.

В современных продуктах наблюдается дефицит минералов и микроэлементов. Эпидемиологическое исследование у детей в России выявило недостаточное среднесуточное потребление кальция (22–31,1% от нормы) и магния (57,4–117,5% от нормы), дисбаланс этих элементов с фосфором. Среди основных причин были выделены пониженное потребление молочных и мясных продуктов, зеленых овощей, низкое содержание кальция и магния в питьевой воде систем водоснабжения, широкое применение бытовых фильтров без блока минерализации воды [9]. Таким образом, лидирующую позицию по дефициту занимает магний [10–13]. Низкое содержание магния дестабилизирует системы, ответственные за адаптацию (в первую очередь способствует сенситизации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси), что определяет тревожность и высокую стрессодоступность педиатрических пациентов. Влияние стресса реализуется уже в условиях повышенной возбудимости организма на клеточно-тканном и системном уровне, что находит выражение в клинической картине синдрома вегетативной дистонии, а также в значительном снижении активности и качества жизни ребенка [5].

У детей при снижении содержания магния значительно выше индекс массы тела и процент содержания жира, повышается артериальное давление, растет содержание холестерина и формируется резистентность к инсулину, что в итоге ведет к ожирению, сахарному диабету, гипертонии и метаболическому синдрому [13].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СТРЕССА

В условиях длительного влияния стрессовых факторов нарушается эндокринный, гормональный и вегетативный баланс, что приводит к дезадаптации (срыву адаптации). Стресс сложно и многофакторно связан с нарушениями сна, питания и последующим ожирением, развитием или обострением тревоги и депрессии [1, 14]. Не всегда легко распознать, когда ребенок пребывает в состоянии стресса, однако можно выделить основные проявления стресса у детей и подростков [3, 15, 16]:

- перепады настроения и раздражительность;
- повышенная тревожность, чувство опасения и чрезмерная бдительность;
- повышенная утомляемость;
- нарушения сна;
- ночное недержание мочи;
- физический дискомфорт, в т. ч. боли в животе, груди, спине и головные боли;
- трудности с дыханием в сочетании с тетанией, парестезиями в области ладоней, стоп и периорально, сведением мышц ног и рук;
- суелливость, снижение концентрации внимания, резкое снижение успеваемости;
- замкнутость или склонность к одиночеству, избегание контактов как со сверстниками, так и с родителями.

Перечисленные симптомы различны по интенсивности, и в целом их можно рассматривать как проявление нарушенной адаптации.

Важно! Стресс представляет опасность и становится проблемой, если плохо контролируется и у ребенка нарушается адаптация.

ПОСЛЕДСТВИЯ СТРЕССА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Механизмы адаптации к стрессам у детей и подростков несовершенны. Негативные события и стрессы в детстве определяют высокий риск хронических воспалительных заболеваний в зрелом возрасте: аутоиммунных заболеваний, аллергии, бронхиальной астмы, хронической боли в спине, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа, мигрени, ожирения, депрессии и расстройства личности [17].

Субъективное восприятие стресса в сочетании с индивидуальными (генетическими, биологическими, психологическими) различиями в поведении могут приводить к развитию негативных психологических, соматических и поведенческих последствий стресса.

1. *Соматические последствия стресса.* При длительном или многократно повторяющемся стрессе развиваются или обостряются хронические соматические заболевания. Распространенность психосоматических расстройств у детей и подростков в мире составляет от 10 до 25% [7, 18, 19]. Данные по России несколько выше: 30–68% от числа всех детей и подростков, обращающихся в детские поликлиники [20].
2. *Психические расстройства.* Тревога и депрессия — наиболее частые последствия как экстремальных, так и затянувшихся, хронических стрессов. Чувство тревоги в период стресса могут испытывать и здоровые дети. Однако хронический или экстремальный стресс способствует формированию патологической тревоги, которая всегда приводит к подавлению (истощению), а не усилению адаптационных возможностей организма.

Тревожные расстройства дебютируют в раннем детстве (3–5 лет) или подростковом возрасте. Тревожные расстройства — это психические расстройства, которые на протяжении первых двух десятилетий жизни связаны с нарушением формирования адаптации в обществе, а также развития когнитивной и поведенческой сферы [21].

Важно! Тревога может маскировать депрессию раннего возраста, а приступообразные страхи могут быть проявлением эндогенных психических расстройств.

Депрессивные расстройства дебютируют в более позднем возрасте (11–12 лет) и возникают, как правило, вторично, после появления тревоги. Более склонны к депрессивным расстройствам дети, у которых трудно складываются взаимоотношения со сверстниками, имеет место постоянная тревога, отсутствует социальная поддержка, были негативные переживания и проблемы с поведением в раннем детстве, а также при наличии депрессии у родителей. Чувство одиночества в детстве предсказывает ухудшение социального функционирования в подростковом возрасте, а это, в свою очередь, предсказывает депрессию в зрелом возрасте.

Клинически **депрессия** у детей может проявляться в виде следующих симптомов и их сочетаний:

- высокая степень общей и школьной дезадаптации (психосоматические расстройства в сочетании с негативным отношением к школе и учителям, плохой успеваемостью, конфликтами со сверстниками);
- негативная эмоциональность (тревожность, сложность межличностных отношений, в т. ч. внутри-

семейных, низкая самооценка, подверженность стрессам, печаль, чувство одиночества, ссоры между братьями и сестрами);

- проблемы в поведении (агрессивность, невнимательность, гиперактивность);
- высокая эмоциональная реактивность (уязвимость, возбуждение, раздражительность);
- плохие социальные навыки (низкий уровень общения, сотрудничества, напористости, ответственности, сопереживания, активного участия в жизни, самообладания);
- низкий уровень стрессоустойчивости (низкий уровень оптимизма и самооценки, адаптируемости) и принадлежности к обществу (низкий уровень доверия, слабая социальная поддержка, чувство дискомфорта, низкая терпимость к трудностям).

Важно! Наличие у пациента суицидальных мыслей, продуктивной симптоматики или психические заболевания в анамнезе — все это основание для консультации и ведения пациента исключительно психиатром.

3. *Нарушения поведения* могут проявляться как злоупотреблением психоактивными веществами, так и насилием, пищевыми расстройствами или склонностью к аварийному поведению (связано с высокой вероятностью травматизации и аварийных ситуаций).

СТАДИИ СТРЕСС-СВЯЗАННЫХ СИМПТОМОВ

Симптомы первой стадии. Первоначально ребенок демонстрирует поведенческие симптомы стресса. Врач может установить эти симптомы клинически путем расспроса пациента при сборе анамнеза и наблюдая за поведением пациента на приеме.

Симптомы второй стадии. Обычно проявляются физическими (соматическими) симптомами.

Симптомы третьей стадии. Чем дольше и серьезнее причина стресса (например, развод родителей, переезд семьи или конфликт со сверстниками) и слабее адаптационные и копинг-ресурсы ребенка, тем тяжелее и продолжительнее симптомы. Появляется риск развития психосоматических расстройств. Как только врач выявит симптомы стресс-связанных расстройств, необходимо начать комплексную терапию. Тревога и депрессия — это наиболее частые стресс-связанные расстройства, при их появлении необходим мультидисциплинарный подход с привлечением различных специалистов, в т. ч. психиатров.

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СТРЕССА

Профилактика и лечение стресса основаны на управлении и контроле стресса, что повышает приспособительные (адаптационные) возможности [5]. Для этого необходимо активное выявление детей, которые не справляются со стрессовыми жизненными событиями. У них применяют комплекс поведенческих и психотерапевтических методов, направленных на устранение причины стрессового состояния, а также нормализацию биологических ритмов, физической активности, питания, что в итоге способствует повышению уровня самоконтроля и формированию и/или улучшению навыков преодоления стресса (копинг-стратегии) [7].

В профилактике стресса у детей и подростков условно можно выделить шесть составляющих:

- 1) развитие базовых навыков профилактики стресса (диафрагмальное дыхание, регулярные упражнения, развивающие гибкость, релаксация, сменяющая

активную деятельность ребенка, адекватное чувство юмора, умение давать выход своим эмоциям). При ежедневной тренировке этих навыков повышается стрессоустойчивость, улучшаются физиологический баланс и позитивный аффект у ребенка;

- 2) участие и внимание родителей;
- 3) полноценный сон (табл. 1) [22];
- 4) регулярная физическая активность;
- 5) адекватное питание (табл. 2 и 3);
- 6) медикаментозная профилактика.

Ежедневное выполнение этих условий обеспечивает поведенческую и психологическую поддержку, помогает изменить ответ ребенка на ежедневные стрессовые воздействия.

Отдельное внимание заслуживают **психотерапия и питание** детей и подростков как в целях повышения стрессоустойчивости (профилактика стрессов), так и в целях нутритивной поддержки организма в состоянии стресса. Хотя питание играет косвенную роль в реакции на стресс, но правильное питание способствует улучшению общего состояния ребенка. Питательные вещества, витамины и ми-

кроэлементы в правильном соотношении должны поступать в организм с пищей. Но в современном питании наблюдается дефицит минералов и микроэлементов. Наиболее часто имеет место дефицит магния [6, 10–13].

Важно, что дефицит магния в центральной нервной системе при стрессе приводит к дисфункции NMDA-рецепторов с последующим повреждением клеток глии и нейронов префронтальной коры, миндалины, гиппокампа и их связей с нижележащими структурами (таламусом, гипоталамусом, гипофизом, ретикулярной формацией):

- формируется гипервозбудимость гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси;
- увеличивается транскрипция кортикотропин-релизинг-фактора в паравентрикулярном ядре гипоталамуса;
- повышается уровень адренокортикотропного гормона плазмы [23].

Эти изменения индуцируют развитие дезадаптации и патологической тревоги при стрессе, что клинически проявляется широким спектром психосоматических симптомов [5]. У детей при снижении содержания магния значительно выше индекс массы тела и процент содержания артериального давления, растет содержание холестерина и формируется резистентность к инсулину, что в итоге ведет к ожирению, сахарному диабету, гипертонии и метаболическому синдрому [13].

Причины дефицита магния у современных детей

Причина № 1: неправильное питание. Дефицит магния в пище приводит к дефициту магния в организме. Многолетнее неправильное питание с использованием большого количества поваренной соли, в т. ч. скрытой (в колбасе,

Таблица 1. Рекомендуемая длительность сна в часах у детей в зависимости от возраста [22]

Возраст	Рекомендуется	Максимум и минимум
Новорожденные (0–3 мес.)	14–17	18–19 и 11–13
Младенцы (4–12 мес.)	12–15	16–18 и 10–11
Ранний детский возраст (1–2 года)	11–14	15–16 и 9–10
Дошкольники (3–5 лет)	10–13	14 и 8–9
Младший школьный возраст (6–13 лет)	9–11	12 и 7–8
Подростки (14–17 лет)	8–10	11 и 7

Таблица 2. Рекомендации по питанию в зависимости от возраста ребенка [6]

Возраст, лет	Энергетическая ценность, ккал	Белки, г		Жиры, г			Углеводы, г
		всего	в т. ч. животные	всего	в т. ч. растительные	линолевая кислота, % энергетической ценности рациона	
6	2000	69	45	67	10	3	285
7–10	2350	77	46	79	16	3	335
11–13 (мальчики)	2750	90	54	92	19	3	390
11–13 (девочки)	2500	82	49	84	17	3	335
14–17 (юноши)	3000	98	59	100	20	3	425
14–17 (девушки)	2600	90	54	90	18	3	360

Таблица 3. Возрастные нормы потребления минеральных веществ (в сутки) [11]

Возраст, лет	Минеральные вещества							
	кальций, мг	фосфор, мг	магний, мг	железо, мг	цинк, мг	йод, мг	селен, мг	
1–3	800	800	150	10	5	70	15	
4–6	900	1350	200	10	8	90	20	
6 (дошкольники)	1000	1500	250	12	10	100	25	
7–10	1100	1650	250	12	10	100	25	
11–13	мальчики	1200	1800	300	15	15	130	45
	девочки	1200	1800	300	18	12	130	45
14–17	юноши	1200	1800	300	15	15	140	50
	девушки	1200	1800	300	18	12	140	50



МАГНЕ В₆®

НАСТРОЙ РЕБЕНКА НА ЛУЧШЕЕ

Раствор Магне В6 восполняет дефицит магния, что поддержит баланс в нервной системе ребенка.

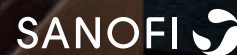


Реклама.

Магне В6®. Раствор для приема внутрь.
Действующие вещества: магния лактат, магния пидолат, пиридоксина гидрохлорид.
Показания к применению: установленный дефицит магния, изолированный или связанный с другими дефицитными состояниями. Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, тяжелая почечная недостаточность, детский возраст до 1 года, одновременный прием леводопы.

Инструкция по применению препарата Магне В6 ампулы. Рег. уд. № П №013203/02 Громова О. А. Дефицит магния как проблема современного питания у детей и подростков. Педиатрическая фармакология. 2014. № 11 (1). С. 20-30.

Представительство АО «Санофи-авентис груп», ул. Тверская, 22 SARU.MGP.17.10.1804 WWW.MAGNEB6.RU



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

сосисках и др.), рафинированных продуктов с резко сниженным содержанием магния, ортофосфорной кислоты (напитки, изготовленные по типу колы), а также психостимуляторов и других психоактивных веществ (энергетические напитки), активно потребляемых подростками, формируют дефицит магния [11].

Глутамат и аспарат — основные пищевые добавки, входящие в состав большинства полуфабрикатов и фаст-фуда — нарушают усвоение магния из пищи и усиливают его потери, что может усугубить эмоциональные расстройства [24].

Причина № 2: сезонные колебания. В период с ноября по март содержание магния в организме ребенка снижается [25].

Причина № 3: стресс. При любых видах стресса дефицит магния усиливается [11].

Стоит отметить, что дефицит магния также имеет место и у практически здоровых детей, активно занимающихся видами спорта, связанными с высоким напряжением и скоростью процессов. У спортсменов не бывает монодефицита магния, однако дефицит магния лидирует на фоне недостатка других элементов [11].

Таким образом, современным детям рекомендовано изменение образа питания с переходом на частое и дробное употребление здоровой пищи с целью обеспечения должного поступления витаминов и микроэлементов, особенно магния.

Детям требуется магния больше, чем взрослым, ввиду постоянного роста (около 6 мг на килограмм массы тела). Особенно необходимо обеспечить ребенку поступление должного количества магния с пищей и водой в период стрессовых воздействий (например, при адаптации ребенка к дошкольным и школьным учреждениям, началу учебного года и т. п.), а также в зимнее время [5]. Важно, чтобы в рационе было больше зеленых овощей и фруктов, круп, злаков, продуктов, содержащих витамин B₆, который способствует усвоению магния из пищи (его много в бананах, запеченном с кожурой картофеле, буром рисе, гречневой крупе); следует также исключить поваренную соль или заменить ее на малое количество морской соли [11].

Магний в профилактике и лечении стресса и его последствий

Участие ионов магния (Mg²⁺) в патогенезе стресса на клеточном и системном уровнях обуславливает применение *магнийсодержащих препаратов* не только для профилактики, но и для лечения последствий стресса.

Для профилактики негативного влияния стресса и повышения стрессоустойчивости восполнять дефицит магния рекомендуется путем применения биоорганических солей магния — пидолата и цитрата в сочетании с витамином B₆ (пиридоксином), обладающих доказанной наибольшей биодоступностью. В таком сочетании магний будет лучше усваиваться из желудочно-кишечного тракта. Пиридоксин является основным природным магниофиксатором в организме человека, что приводит к значительному повышению содержания магния в плазме и эритроцитах и сокращает магнизурию [26].

В России магнийсодержащие препараты с доказательной базой, разрешенные к применению в педиатрической практике для восполнения дефицита магния, представлены биоорганическими солями: пидолатом магния (питьевой раствор Магне B₆ содержит 186 мг лактата магния и 936 мг пидолата магния, что эквивалентно суммарному содержанию 100 мг магния, и 10 мг пиридоксина гидрохлорида; разрешен к приему у детей с 1 года [27]) и цитратом магния (Магне B₆ форте — таблетированная форма, содержит 618,43 мг цитрата магния, что эквивалентно содержанию 100 мг магния, и 10 мг пиридоксина гидрохлорида. Разрешен к приему с 6 лет [28]). Дозы препаратов в зависимости от возраста ребенка представлены в таблице 4 [29].

Стоит отметить, что наибольший дефицит магния отмечается с конца ноября по начало апреля. Устраняя дефицит магния, Магне B₆ способствует повышению стрессоустойчивости, улучшению настроения, внимания, памяти, успеваемости, самочувствия детей и уменьшению проявлений вегетативной дисфункции, в т. ч. успеваемости и улучшению самочувствия детей группы риска по стрессу [11].

При лечении детей, пребывающих в состоянии стресса, рекомендован курсовой прием Магне B₆ питьевой раствор или Магне B₆ форте 2–3 р./день не менее месяца для восполнения дефицита магния. Длительная (не менее 6 нед.) терапия магнийсодержащими препаратами способна достоверно снижать психические и соматические проявления стресса и тревоги с той же эффективностью, что и применение бензодиазепинов и других анксиолитиков [15, 30].

Препараты магния оказывают положительное влияние в период становления менструальной функции у девочек. С учетом того, что в патогенезе предменструального синдрома (ПМС) лежит серотониновая дисфункция, редуцируемая витамином B₆, магний в данном случае необходим для превращения пиридоксина в активную форму

Таблица 4. Соответствие рекомендуемой суточной потребности в магнии дозировкам препарата Магне B₆ и Магне B₆ форте в зависимости от группы населения (адаптировано из: Тутельян В.А., 2002 [29])

Группа населения	Норма потребления магния, мг/сут	Ампулы (100 мг магния в 1 ампуле), штук	Таблетки (100 мг магния в 1 табл.), штук
Дети до 12 мес.	55–70	—	—
Дети от 1 года до 3-х лет	150	1–1,5	—
Дети от 4-х до 6 лет	200	2	—
Дети от 7 до 10 лет	250	2–3	2–3
Дети от 11 до 17 лет	300	3	3
Мужчины	350	3–4	3–4
Женщины	300	3	3
Беременные и кормящие женщины	450	4	4

витамина В₆ пиридоксальфосфат, а также редукции симптомов тревоги — облигатного проявления ПМС. Наряду с дефицитом витамина В₆ у пациенток с ПМС имеет место исходный магниевый дефицит. Прием Магне В₆ в течение 2-х мес. нормализует уровень магния в организме, что способствует редукции симптомов ПМС (плохого настроения, раздражительности, отеков) [11].

Длительный (от 6 мес. и более) прием цитрата магния — основа устранения дефицита магния. Это, в свою очередь, способствует превентивному лечению головных болей у детей, в т. ч. мигренозных болей, провокатором которых часто служит стресс, и рекомендуется в комплексной терапии при контроле показателей магниевых дефицита (содержание магния в эритроцитах) [31, 32].

Применение препаратов магния патогномично для нормокальциевой тетании. Дотация магния в виде пи-долата оказывает выраженное положительное действие на симптомы повышенной нервно-мышечной возбудимости (тетании). Противорецидивное лечение спазмофилии заключается в продолжительном введении препаратов магния. Терапию следует начинать с введения препаратов магния в течение 1–2-х нед., после чего (если имеет место кальциево-магниевая спазмофилия) следует постепенно вводить кальциевые препараты. При назначении препаратов важно соблюдать пропорцию кальция и магния 2:1 (например, 800 мг солей кальция и 400 мг солей магния) [11].

Психотерапия как метод немедикаментозного воздействия позволяет сформировать навыки стрессоустойчивости в детском и юном возрасте и является мощным защитным фактором против стресс-связанных расстройств в течение жизни. Ее цель — научить пациента саморегуляции и самоконтролю в период стресса. Психотерапия проводится врачом-психотерапевтом после психологического консультирования, которое позволяет отличить нормальный (физиологический) стресс от патологического, а также значительно повышает эффективность проводимого медикаментозного лечения [33].

Когнитивная поведенческая терапия в сочетании с релаксационными методиками (мышечное расслабление, глубокое дыхание) используется в терапии страхов, фобий и тревожности у детей, в т. ч. для лечения ночных страхов [34–36].

Заключение

Стрессы и негативные жизненные события у детей и подростков вызывают физическое и психическое неблагополучие, снижают их способность к самоконтролю. Стресс может обеспечить непосредственное выживание организма, но также и поставить под угрозу физическое и психическое благополучие ребенка. В ответ на стрессовое воздействие запускаются реакции, задача которых — максимально перераспределить энергию и адаптационные ресурсы в те части организма, которые имеют решающее значение для самозащиты. Но, с другой стороны, эти реакции могут повернуться против самого человека. Контроль образа жизни ребенка, включая правильное питание, физические упражнения, отдых и развитие позитивных навыков преодоления трудностей, может существенно повысить способность адаптироваться и минимизировать последствия хронического стресса.

Литература

1. Mariotti A. The effects of chronic stress on health: new insights into the molecular mechanisms of brain-body communication // *Future Sci OA*. 2015. Vol. 1(3). P. 23. doi: 10.4155/fso.15.21.

2. Scult M.A. Flexible Adaptation of Brain Networks during Stress // *J Neurosci*. 2017. Vol. 37(15). P. 3992–3994. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0224–17.2017.
3. Yoo Y.S., Popp J., Robinson J. Maternal distress influences young children's family representations through maternal view of child behavior and parent-child interactions // *Child Psychiatry Hum Dev*. 2014. Vol. 45(1). P. 52–64. doi: 10.1007/s10578-013-0377-7.
4. Kvalevaag A.L., Ramchandani P.G., Hove O. et al. Paternal mental health and socioemotional and behavioral development in their children // *Pediatrics*. 2013. Vol. 131(2). P. 463–469. doi: 10.1542/peds.2012-0804.
5. Акарачкова Е.С., Вершинина С.В., Котова О.В., Рябоконе И.В. Основы терапии и профилактики стресса и его последствий у детей и подростков // *Вопросы современной педиатрии*. 2013. Т. 12. № 3. С. 38–45 [Akarachkova E.S., Vershinina S.V., Kotova O.V., Ryabokon' I.V. Bases of stress and its consequences therapy and prophylaxis in children and adolescents // *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2013. № 12(3). С. 38–45 (in Russian)]. doi.org/10.15690/vsp.v12i3.679.
6. Акарачкова Е.С., Вершинина С.В., Котова О.В. Алгоритм диагностики, лечения и профилактики стресса и стресс-связанных расстройств у детей и подростков // *Вопросы практической педиатрии*. 2014. Т. 9. № 6. С. 24–31 [Akarachkova E.S., Vershinina S.V., Kotova O.V., Ryabokon' I.V. An algorithm of diagnosing, treatment and prevention of stress and stress-associated disorders in children and adolescents // *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2014. Т. 9(6). С. 24–31 (in Russian)].
7. Duckworth A.L., Kim B., Tsukayama E. Life stress impairs selfcontrol in early adolescence // *Front. Psychol*. 2012. Vol. 3. P. 608. doi: 10.3389/fpsyg.2012.00608.
8. Xu Z., Sheffield P.E., Hu W. et al. Climate change and children's health — a call for research on what works to protect children // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2012. Vol. 9(9). P. 3298–3316. doi: 10.3390/ijerph9093298.
9. Ковальчук В.К., Иванова И.Л. Особенности обеспеченности кальцием, магнием и фосфором населения в приморском крае // *Гигиена и санитария*. 2011. № 1. С. 61–66 [Kovalchuk V.K., Ivanova I.L. The specific features of calcium, magnesium, and phosphorus supply of the population in the Primorye Territory // *Gigiya i sanitariya*. 2011. № 1. С. 61–66 (in Russian)].
10. Rosanoff A., Weaver C.M., Rude R.K. Suboptimal magnesium status in the United States: are the health consequences underestimated? // *Nutr Rev*. 2012. Vol. 70(3). P. 153–164. doi: 10.1111/j.1753-4887.2011.00465.x.
11. Громова О.А. Магний и пиридоксин: основы знаний. М., 2006. 179 с. [Gromova O.A. Magnesium and pyridoxine: basic knowledge. M., 2006. 179 p. (in Russian)].
12. Rowe W.J. Correcting magnesium deficiencies may prolong life // *Clin. Interv. Aging*. 2012. № 7. P. 51–54. doi: 10.2147/CIA.S28768.
13. Vanaelst B., Huybrechts I., Michels N. et al. Hair minerals and metabolic health in Belgian elementary school girls // *Biol. Trace Elem. Res*. 2013. Vol. 151(3). P. 335–343. doi: 10.1007/s12011-012-9573-8.
14. Lucini D., Pagani M. From stress to functional syndromes: An internist's point of view // *Eur J Intern Med*. 2012. Vol. 23(4). P. 295–301. doi: 10.1016/j.ejim.2011.11.016.
15. Акарачкова Е.С., Вершинина С.В. Синдром вегетативной дистонии у детей и подростков // *Педиатрия им. Г.М. Сперанского*. 2011. № 6. С. 30–34 [Akarachkova E.S., Vershinina S.V. Vegetative dystonia syndrome in children and adolescents // *Pediatriya im. G.M. Speranskogo*. 2011. № 6. С. 30–34 (in Russian)].
16. Заваденко Н.Н., Нестеровский Ю.Е. Клинические проявления и лечение синдрома вегетативной дисфункции у детей и подростков // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2012. Т. 91. № 2. С. 92–101 [Zavadenko N.N., Nesterovskij Yu.E. Clinical manifestation and treatment of vegetative dystonia in children and adolescents // *Pediatriya im. G.M. Speranskogo*. 2012. Т. 91(2). С. 92–101 (in Russian)].
17. Elwenspoek M.C., Kuehn A., Muller C.P., Turner J.D. The effects of early life adversity on the immune system // *Psychoneuroendocrinology*. 2017. Vol. 82. P. 140–154. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.05.012.
18. Brill S.R., Patel D.R., Macdonald E. Psychosomatic disorders in pediatrics // *Indian J. Pediatr*. 2001. Vol. 68(7). P. 597–603.
19. Min M.O., Minnes S., Kim H., Singer L.T. Pathways linking childhood maltreatment and adult physical health // *Child Abuse Negl*. 2013. Vol. 37(6). P. 361–373. doi: 10.1016/j.chiabu.2012.09.008.
20. Лифинцева А.А., Холмлогорова А.Б. Семейные факторы психосоматических расстройств у детей и подростков // *Консультативная психология и психотерапия*. 2015. № 1. С. 70–83 [Lifintseva A.A., Kholmogorova A.B. Family factors of psychosomatic disorders in children and adolescents // *Konsul'tativnaya psihologiya i psihoterapiya*. 2015. № 1. С. 70–83 (in Russian)].
21. Waszczuk M.A., Zavos H.M., Gregory A.M., Eley T.C. The phenotypic and genetic structure of depression and anxiety disorder symptoms in childhood, adolescence, and young adulthood // *JAMA Psychiatry*. 2014. Vol. 71(8). P. 905–916. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.655.
22. Hirshkowitz M., Whitton K., Albert S. et al. National Sleep Foundation's updated sleep duration recommendations: final report // *Sleep Health*. 2015. Vol. 1. P. 233–243.
23. Whittle N., Li L., Chen W. Q. et al. Changes in brain protein expression are linked to magnesium restriction-induced depression-like behavior // *Amino Acids*. 2011. Vol. 40(4). P. 1231–1248. doi: 10.1007/s00726-010-0758-1.
24. Eby G.A., 3rd, Eby K.L. Magnesium for treatment-resistant depression: a review and hypothesis // *Med Hypotheses*. 2010. Vol. 74(4). P. 649–660. doi: 10.1016/j.mehy.2009.10.051.
25. Kaplinsky C., Alon U.S. Magnesium homeostasis and hypomagnesemia in children with malignancy // *Pediatr Blood Cancer*. 2013. Vol. 60(5). P. 734–740. doi: 10.1002/pbc.24460.
26. Torshin I.Iu., Gromova O.A., Gusev E.I. Mechanisms of antistress and antidepressive effects of magnesium and pyridoxine // *Zh Nevrol Psikhiatr im. S.S. Korsakova*. 2009. Vol. 109(11). P. 107–111.

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

Послеоперационная когнитивная дисфункция у детей (обзор литературы)

К.м.н. М.В. Пантелеева, д.м.н. А.М. Овезов, д.м.н. А.С. Котов, А.В. Луговой, к.м.н. А.В. Князев

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

РЕЗЮМЕ

Общие анестетики представляют собой одно из величайших медицинских открытий, позволяющее проводить диагностические процедуры и хирургические вмешательства даже у самых маленьких пациентов, снижая неблагоприятные воздействия гемодинамических реакций в ответ на боль и стрессовую стимуляцию. Однако появляются данные о способности анестетиков оказывать нейротоксический эффект на головной мозг. Исследования на животных показали негативное влияние общих анестетиков на развивающийся мозг, проявляющееся в массивной апоптотической нейродегенерации, нарушении синаптогенеза и стойких нарушениях памяти и обучаемости. Клинические данные, свидетельствующие о развитии послеоперационной когнитивной дисфункции и нарушении в дальнейшем процесса обучения в детской популяции, остаются противоречивыми. Одной из главных целей исследований с участием детей является определение влияния наркоза на когнитивные функции в ранние и отсроченные периоды. В обзоре представлены патогенетические механизмы влияния общих анестетиков на развивающийся мозг, развития отсроченного когнитивного дефицита у детей, а также возможные варианты их медикаментозной профилактики.

Ключевые слова: послеоперационная когнитивная дисфункция, общая анестезия, детский возраст, нейропротекция, гопантенная кислота, Пантогам.

Для цитирования: Пантелеева М.В., Овезов А.М., Котов А.С. и др. Послеоперационная когнитивная дисфункция у детей (обзор литературы) // РМЖ. 2018. № 9. С. 52–56.

ABSTRACT

Postoperative cognitive dysfunction in children (Literature review)

M.V. Panteleeva, A.M. Ovezov, A.S. Kotov, A.V. Lugovoy, A.V. Knyazev

Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirskiy, Moscow

General anesthetics are one of the greatest medical discoveries, allowing to carry out diagnostic procedures and surgical interventions even in the very young patients, reducing the adverse effects of hemodynamic reactions in response to pain and stress stimulation. However, there are data on the ability of anesthetics to have a neurotoxic effect on the brain. Studies conducted on animals have shown a negative effect of general anesthetics on the developing brain, causing a widespread apoptotic neurodegeneration, impaired synaptogenesis and persistent memory and learning deficits. The clinical data, which testify to the development of postoperative cognitive dysfunction and the long-term learning disabilities in the pediatric population, remain conflicting. One of the main aims of the research in children is to determine the effect of anesthesia on cognitive function in early and delayed periods. The review presents data on the pathogenetic mechanisms of the effect of general anesthesia on the developing brain, occurring of delayed cognitive deficits in children, and possible approaches to their drug and non-drug prevention.

Key words: postoperative cognitive dysfunction, general anaesthesia, children, neuroprotection, hopantenic acid, Pantogam.

For citation: Panteleeva M.V., Ovezov A.M., Kotov A.S. et al. Postoperative cognitive dysfunction in children (Literature review) // RMJ. 2018. № 9. P. 52–56.

Проблема развития когнитивных нарушений в послеоперационном периоде у пациентов детского возраста в последнее время стала одной из наиболее актуальных в анестезиологии, детской неврологии и педиатрии. Общие анестетики представляют собой одно из величайших медицинских открытий, позволяющее проводить диагностические процедуры и хирургические вмешательства даже у самых маленьких пациентов, снижая неблагоприятные воздействия гемодинамических реакций в ответ на боль и стрессовую стимуляцию. Вместе с тем в последние десятилетия накоплен опыт способности анестетиков оказывать нейротоксический эффект на головной мозг [1].

СИНАПТОГЕНЕЗ

Развитие нервной системы — сложный и многоэтапный процесс, который начинается с образования большого количества нейробластов в нервной трубке. Избыток нейробластов (30–50%) подвергается запрограммированной клеточной гибели — апоптозу, который происходит в течение всей жизни, но наиболее активно — в период новорожденности. Оставшиеся в живых нейробласты мигрируют и образуют аксоны и дендриты. После появления электрической поляриности с помощью кальциевых каналов начинается процесс синаптогенеза. Синаптогенез включает массивное дендритное ветвление и образование триллионов синаптических контактов между нейронами. Два

основных нейротрансмиттера — глутамат и гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) — контролируют все аспекты миграции нейронов, дифференцировку и синаптогенез. Синаптические контакты и образование стабильных рецепторных структур лежат в основе когнитивного и поведенческого развития. Центральная нервная система (ЦНС) человека при рождении сформирована неполностью и неравномерно. Спинной мозг и ствол мозга развиты относительно хорошо, в то время как лимбическая система и кора головного мозга остаются незрелыми. Масса мозга новорожденного, составляя приблизительно 335 г, удваивается к 6 мес. и утраивается к 12 мес. Именно этот период считается у человека периодом синаптогенеза [2–4].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЛИЯНИЯ АНЕСТЕТИКОВ НА РАЗВИВАЮЩИЙСЯ МОЗГ

Еще в 1991 г. была опубликована работа [5], доказывающая негативный эффект длительного воздействия галотана (начиная с внутриутробного периода и далее в течение нескольких недель постнатального периода) на синаптогенез, миелинизацию нейронов и ряд нейрокогнитивных параметров у крыс.

Дальнейшие исследования на животных также выявляли различные нейротоксические эффекты анестетиков на развивающийся мозг. Применение препаратов, блокирующих N-метил-D-аспартат-рецепторы (антагонистов NMDA-рецепторов) как подтип глутаматных рецепторов, приводило к развитию нейроапоптоза у 7-дневных детенышей крыс с последующим отсроченным изменением когнитивных и поведенческих функций [6–8]. Было отмечено негативное влияние комбинаций анестетиков (мидазолам, закись азота и изофлуран) на развивающийся головной мозг крыс в виде снижения уровня синаптических протеинов (синаптофизин, синаптобrevин, амфифизин и др.), потери нейронов в ядрах таламуса, в гиппокампе и коре [9]. Эксперименты на мышах показали изменение нейрогуморальных функций после оперативных вмешательств в виде значительного повышения интерлейкинов-1 β в гиппокампе и увеличения сывороточного белка S-100, роста уровня системных цитокинов, инициирующих процесс нейровоспаления [10, 11]. При изучении влияния закиси азота и изофлурана в дозах, достаточных для поддержания анестезии у 5–6-дневных детенышей макаков, также было отмечено появление апоптоза и зон некротического повреждения нейронов в различных областях мозга в течение 8 часов [12, 13].

Таким образом, способность общих анестетиков вызывать апоптотическую нейродегенерацию с последующим отсроченным нарушением поведенческих и когнитивных функций была подтверждена рядом экспериментальных исследований на различных видах животных, включая приматов [13, 14–17]. Нейротоксичность общих анестетиков реализуется посредством множественных патогенетических механизмов и, как подтверждает ряд исследований, носит возрастозависимый и дозозависимый характер. Вероятность повреждения нейронов возрастает либо при повторных введениях анестетиков или их комбинаций, либо при продолжительности анестезии более 2–3-х часов [12, 18].

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ И ПРЕДИКТОРЫ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Несмотря на убедительные результаты экспериментальных и клинических исследований, подтверждающих нейротоксичность анестетиков, единой точки зрения на этиопато-

генез послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) в настоящее время не существует. Многие исследователи сходятся во мнении, что патогенетические механизмы действия наркоза, которые лежат в основе формирования ПОКД, — это совокупность различных процессов без выделения какого-то одного ведущего механизма [19–21].

Среди причин, приводящих к развитию ПОКД, ряд авторов отмечают генетическую предрасположенность, основанную на полиморфизме гена апополипротеина E ϵ 4. Другие исследователи считают наиболее вероятной причиной нарушение в системе ГАМК-эргических и холинергических связей в ЦНС либо непосредственную нейротоксичность самих анестетиков. Все большее значение придается возникновению периоперационной системной воспалительной реакции и интраоперационным факторам: длительной артериальной гипотензии с гипоперфузией мозга, наличию микроэмболии, приводящей к церебральной ишемии, эпизодам интранаркозного пробуждения [10, 15, 22, 23]. Разумеется, каждый из вышеперечисленных факторов может влиять на тяжесть когнитивных нарушений, однако свидетельств их ведущего участия в этиопатогенезе ПОКД с позиций доказательной медицины в настоящее время нет.

Однако уже хорошо известны предикторы развития ПОКД [24–26]:

- отягощенный неврологический анамнез, исходные когнитивные нарушения;
- возраст пациентов (пожилой, старческий, ранний детский);
- мужской пол;
- низкий образовательный ценз.

Таким образом, несмотря на множество проведенных исследований, единый механизм развития ПОКД не выявлен и считается, что развитие послеоперационных когнитивных нарушений носит многофакторный характер.

ВЛИЯНИЕ ОБЩИХ АНЕСТЕТИКОВ НА НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА

Убедительные данные о нейротоксичности анестетиков и возникновении когнитивного дефицита, полученные в экспериментальных исследованиях на животных, в настоящее время не имеют четких подтверждений клиническими исследованиями в человеческой популяции.

Проведение таких исследований имеет ряд ограничений:

- отсутствует соответствующая контрольная группа, т. к. проведение оперативного вмешательства без анестезии и анестезии без показаний к хирургическому вмешательству или диагностической процедуре недопустимо с этической точки зрения;
- не определен конечный результат оценки нейропсихологического развития в отдаленный период, т. к. уровень развития зависит от множества сопутствующих факторов;
- дети и семьи могут отказаться от участия в исследовании либо могут быть утеряны для него по ряду причин;
- трудно сопоставить сроки воздействия анестетиков на развивающийся мозг у животных и детей, определяя временной интервал формирования головного мозга, когда он максимально подвержен нейротоксическому влиянию анестетиков [18].

Одной из главных целей исследований, проводимых у детей, является определение влияния наркоза на когнитивные функции в ранние и отсроченные периоды.

Впервые сделали предположение о связи анестезии и долговременного когнитивного дефицита M.E. Backman и A.W. Kopf (1986) [28]. Отмечено, что, несмотря на относительно короткий период воздействия анестетиков (кетамин и галотана), у детей, прооперированных по поводу врожденных неусов, увеличилось число когнитивных нарушений и регрессивных поведенческих изменений, продолжающихся до 18 мес. после процедуры. Наиболее чувствительными к возникновению когнитивных расстройств были дети, получившие анестезию до 3-летнего возраста [28].

При обследовании R.T. Wilder et al. [29] 5320 детей, подвергшихся воздействию различных анестетиков при родах (пре- и интранатально), трудности в процессе обучения в возрасте до 19 лет были обнаружены у 921 ребенка, однако достоверного отличия в группах детей с родоразрешением путем кесарева сечения и родоразрешением естественным путем (с применением регионарной анестезии) не отмечено. В дальнейшем в этой же когорте пациентов была исследована связь повторного воздействия анестезии в возрасте до 4-х лет и трудностей обучения. Выявлено, что у детей, получивших два и более анестезиологических пособия, трудности обучения встречались гораздо чаще. Кроме того, риск отсроченных нарушений познавательных функций увеличивался при длительности анестезиологического пособия более 2-х часов [30]. К сожалению, интерпретация этих результатов имеет некоторые ограничения и не может быть однозначно применена к современной анестезиологической практике [31, 32].

Для уменьшения влияния сопутствующих факторов на развитие когнитивного дефицита S.J. Kalkman et al. провели ретроспективное когортное исследование 10 450 пар монозиготных близнецов, 306 из которых подвергались воздействию общей анестезии в возрасте до 3-х лет. Нарушения в процессе обучения были в равной степени выражены у обоих близнецов в паре, даже если один из них никогда не был оперирован под общим обезболиванием. В результате авторы пришли к предположению, что, вероятно, предикторами формирования когнитивного дефицита в позднем возрасте является не сочетание наркоза и операции, а сопутствующая патология и, возможно, многократное воздействие анестетиков [33].

Важные результаты получены в недавно завершившемся исследовании новорожденных, младенцев и детей младшего возраста, которым до 3-х лет проведены неотложные оперативные вмешательства по поводу заболеваний ЛОР-органов. Результаты данного исследования подчеркнули, что другие факторы играют большую роль в возникновении длительного нейрокогнитивного дефицита, чем наркотическое воздействие собственно лекарственного средства. Однако этот вывод абсолютно не означает, что анестезия «безопасна» у маленьких детей, т. к. эти выводы относятся к проведению анестезии, а не к используемым обезболивающим препаратам. Кроме того, эти результаты не могут быть применены к более длительным и более сложным хирургическим процедурам [34–36].

При анализе исследований, проведенных до 2017 г., можно сделать один общий вывод: анестетики могут быть нейротоксичными. Однако в настоящее время еще остаются важные вопросы в изучении связи нейротоксичности анестетиков и долговременного когнитивного дефицита:

- какие группы пациентов наиболее подвержены нейротоксическому действию анестезии?
- увеличивается ли риск нейротоксичности при длительности и комбинации анестетиков?
- существуют ли дозы анестетиков, ниже которых не проявляется нейротоксический эффект?

Решение данных вопросов — нелегкая задача, требующая согласованных действий ученых, медицинских работников и родителей маленьких пациентов [12].

В 2009 г. Американским управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) совместно с Международным обществом анестезиологических исследований (IARS) разработана программа SmartTots, направленная на повышение безопасности применения анестезирующих препаратов путем устранения научных и клинических пробелов в отношении безопасности применяемых анестетиков. В настоящее время под эгидой этой программы выполняется два крупных проспективных исследования.

В 2012 г. начато многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование GAS [40], целью которого является оценка различий эффектов регионарной и общей анестезии на нервно-психическое развитие у детей в стационарном возрасте до 60 нед. В рамках исследования 720 пациентов, оперированных по поводу паховой грыжи, распределены на 2 группы: с использованием общей анестезии на основе севофлурана (средняя длительность анестезии 54 мин) или регионарной спинальной анестезии. Оценка когнитивных функций должна проводиться в возрасте 2-х и 5 лет с использованием батареи тестов для различных возрастных групп. В настоящее время доступны двухлетние данные о результатах обследования 532 детей в практически равных соотношениях по обеим группам, которые не выявили неблагоприятного воздействия однократной кратковременной общей анестезии на когнитивные функции. Первичный результат исследования будет состоять в проверке интеллекта в возрасте 5 лет [37].

В другом крупном мультицентровом сиблинговом исследовании PANDAS (Pediatric Anesthesia Neuro Developmental Assessment Study) оценивалось нейропсихологическое развитие детей, подвергшихся оперативному вмешательству по поводу паховой грыжи в возрасте до 3-х лет, по сравнению с неоперированными близнецами. В исследование включено более 1000 «практически здоровых» детей, физический статус которых соответствует ASA_I и ASA_{II}. Средняя длительность общей анестезии составила 80 мин. Нейропсихологическое тестирование проведено в возрасте от 8 до 15 лет. Результаты исследования не выявили достоверных отличий в показателях нейропсихологического развития среди здоровых детей с однократным воздействием анестезии в возрасте до 3-х лет по сравнению с их неоперированными братьями и сестрами.

Одной из потенциальных причин отсутствия явного нейротоксического эффекта анестетиков в исследованиях GAS и PANDAS является время воздействия анестетика. Средняя экспозиция севофлурана составляла 54 и 84 мин соответственно. Исследования, проведенные на животных, также отмечают отсутствие неврологического дефицита при короткой длительности анестезии, а нейротоксичность анестетиков и последующие нейрокогнитивные нарушения отмечаются только после более длительных воздействий (более 2-х часов) [38, 39].

Несмотря на то, что полученные результаты этих крупных исследований являются обнадеживающими и предполагают, что краткосрочное однократное воздействие анестетика не влияет на долгосрочное когнитивное развитие ребенка, необходимость дальнейшего изучения нейротоксичности анестетиков и их влияния на когнитивный статус остается весьма актуальной [12, 40, 41].

Нейропротекция

Несмотря на появление в последние годы нового поколения эффективных и относительно безопасных анестетиков, проблема выбора варианта анестезиологического пособия и защита головного мозга с позиций снижения риска развития церебральных осложнений сохраняет свою актуальность, особенно у детей. Прежде всего, необходимо проводить первичную профилактику у пациентов с факторами риска, оптимизируя их интраоперационное ведение с использованием нефармакологической стратегии, которая включает гипотермию, поддержание стабильного уровня глюкозы в крови, гемоглобина, артериального давления, напряжения кислорода в мозговой ткани и уменьшение эмболической нагрузки [42].

Термин «нейропротекция» относится к совокупности механизмов и стратегий, используемых для защиты нервной ткани от клеточных нарушений (таких как апоптоз, дегенерация, воспаление и энергетический сбой), связанных либо с хроническими нейродегенеративными процессами, либо с остро возникшими расстройствами.

В литературных источниках имеются данные не только о нейротоксичности, но и о нейропротективных свойствах ряда современных анестетиков. Севофлуран — галогенсодержащий ингаляционный анестетик, в экспериментах на животных показывает отчетливые церебральные защитные эффекты, значительно уменьшая кислород-глюкоза-индуцированную нейрональную клеточную гибель. В то же время анестезия севофлураном у детей вызывает послеоперационные поведенческие изменения, такие как увеличение частоты ажитации. Сопоставляя отрицательные и положительные свойства севофлурана, можно подчеркнуть, что при однократном непродолжительном воздействии он не вызывает апоптотической нейродегенерации в развивающемся мозге [43–46].

Пропофол — широко использующийся препарат для индукции и поддержания общей анестезии у взрослых и детей, является глобальным депрессантом ЦНС. В ряде работ отмечены нейропротективные эффекты пропофола, связанные с уменьшением церебрального метаболизма. С другой стороны, высокие концентрации пропофола увеличивают повреждение, вызванное недостатком кислорода и глюкозы у крыс. Поэтому пропофол, по мнению ряда авторов, не может быть расценен как клинически подтвержденный нейропротектор [44, 47–49].

В экспериментах на крысах обнаружено, что ксенон, который является антагонистом NMDA-рецепторов, не обладает апоптогенными свойствами, ограничивая индуцированный изофлураном апоптоз. Дексмедетомидин — агонист α_2 -адренергических рецепторов, уменьшает индуцированную изофлураном активацию каспазы-3 у 7-дневных крыс. У приматов совместное проведение литиевой инфузии защищало от индуцированного изофлураном апоптоза нейронов [16, 43, 50].

Данные о неоднозначности свойств анестетиков подтверждаются и тем, что число новых анестетиков, одобренных FDA за последние 30 лет (1985–2014), значи-

Пантогам®

гопантеповая кислота

Активная
работа
мысли



Форма выпуска:

- ✓ сироп 100 мг/мл 100 мл
- ✓ таблетки 250 мг №50
- ✓ таблетки 500 мг №50

- ▲ Повышает концентрацию внимания и полностью восстанавливает показатели памяти у детей после наркоза
- ▲ Уменьшает моторную возбудимость
- ▲ Возможность применения с первых дней жизни

Рекомендованная схема назначения Пантогама детям, перенесшим наркоз: 40 мг/кг в сутки в течение месяца



тельно меньше, чем за предыдущие 30 лет (1955–1984). Основная причина отсутствия разработок новых анестетиков может заключаться в том, что некоторые важные механизмы действия еще не обнаружены или что известные механизмы еще недостаточно исследованы. Таким образом, можно прогнозировать, что в ближайшем будущем долгосрочная безопасность анестетиков будет подвергнута серьезному сомнению [51]. Однако каждый из исследуемых анестетиков обладает как преимуществами, так и недостатками, поэтому выбор препарата зависит от особенностей конкретной ситуации.

Помимо определения возможных нейропротективных свойств различных групп анестетиков, в последние годы были предприняты попытки найти новые или исследовать уже имеющиеся препараты, обладающие нейропротективными свойствами, для снижения нейротоксичности анестетиков и предотвращения послеоперационных осложнений. Например, в исследовании на старых особях крыс отмечено, что при применении прегабалина в течение 3-х или 7 дней после операции снижается дефицит памяти и уменьшается уровень провоспалительных цитокинов гиппокамп [52]. Есть данные о положительных эффектах применения пиратацетама для уменьшения краткосрочного когнитивного дефицита у пациентов при операции аортокоронарного шунтирования [53]. В другом исследовании отмечены положительные свойства коэнзима Q10, который защищает клетки от потери энергии, что позволяет минимизировать последствия общей анестезии с использованием пропофола [54].

В рандомизированном открытом параллельном групповом клиническом исследовании, проведенном у 90 детей школьного возраста без сопутствующей соматической и неврологической патологии, показаны положительные свойства препарата **гопантеновой кислоты**, назначенной в дозе 40 мг/кг массы тела в сутки в течение месяца с первых суток после оперативного вмешательства (**Пантогам** сироп 100 мг/мл) для коррекции когнитивных нарушений в послеоперационном периоде оперативного вмешательства средней травматичности длительностью до 90 мин, выполненного в плановом порядке в условиях общего обезболивания с применением тотальной внутривенной анестезии на основе пропофола. Использование препарата гопантеновой кислоты (**Пантогам** сироп 100 мг/мл) для коррекции когнитивных послеоперационных изменений основано на возможности его проникновения через гематоэнцефалический барьер и воздействия на функциональную активность ЦНС, способствующую нормализации метаболизма ГАМК при различных видах патологии, улучшающую утилизацию глюкозы и кровоснабжение мозга, повышая устойчивость мозга к гипоксии и воздействию токсических веществ. Помимо нейрометаболических свойств, препарат обладает нейропротекторным и нейротрофическим действием, улучшая когнитивные функции и повышая психическую активность и объем познавательной деятельности. В результате проведенного исследования отмечено, что восстановление когнитивных функций до исходного предоперационного уровня по результатам нейропсихологического тестирования произошло уже на 7-е сутки, а в части случаев они значительно улучшились после месяца применения гопантеновой кислоты.

Через месяц после оперативного вмешательства ПОКД не зарегистрирована ни у одного пациента в группе детей, получавших церебропротекцию, в отличие от группы опе-

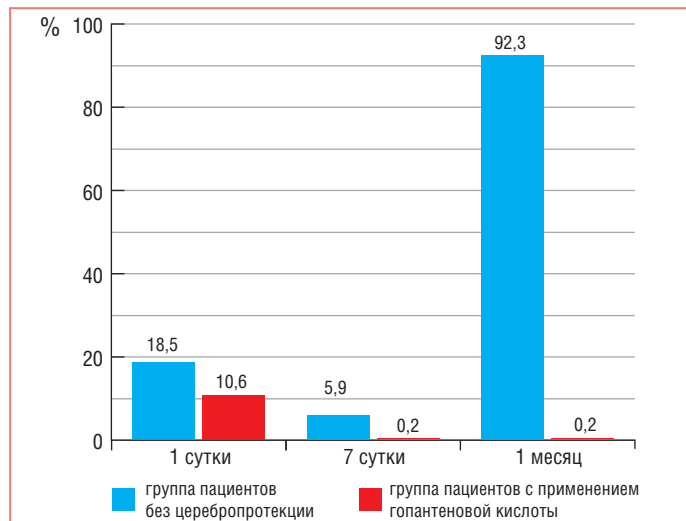


Рис. 1. Частота верифицированной послеоперационной когнитивной дисфункции

рированных пациентов без последующей церебропротекции, где ПОКД выявлена в 92,3% случаев (рис. 1).

Помимо восстановления когнитивного потенциала при послеоперационном применении Пантогама, отмечено также снижение до нормальных значений показателей по шкале Коннерса [55]. Таким образом, для медикаментозной коррекции развившихся когнитивных нарушений в послеоперационном периоде у детей школьного возраста возможно рекомендовать применение препарата гопантеновой кислоты (**Пантогам**) в дозе 40 мг/кг массы тела в сутки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство исследований периоперационной фармакологической нейропротекции выполнены, как правило, во взрослой популяции. Поэтому на сегодняшний день мы вынуждены согласиться с мнением M. Weiss et al. [56], что, пока не найдено идеального анестетика либо нейропротектора, вместо того чтобы фокусироваться на нейротоксичности анестетиков, в первую очередь необходимо определить правильную тактику безопасного проведения анестезии у детей.

Следовательно, остается крайне актуальной задача развития исследований по выявлению средств нейропротекции, используемых для профилактики периоперационных нарушений, прежде всего у детей, учитывая, что когнитивные нарушения в детском возрасте имеют высокую медико-социальную значимость. ▲

Литература

- Hudson A.E., Hemmings H.C. Jr. Are anaesthetics toxic to the brain? // Br. J. Anaesth. 2011. Vol. 107 (1). P.30–37. doi: 10.1093/bja/aer122
- Hansen T.G. Anesthesia-related neurotoxicity and the developing animal brain is not a significant problem in children // Pediatric Anesthesia. 2015. Vol. 25 (1). P.65–72. doi:10.1111/pan.12548
- Jevtic-Todorovic V. General Anesthetics and Neurotoxicity. How Much Do We Know? // Anesthesiology Clin. 2016. Vol. 34 (3). P.439–451. doi: 10.1016/j.anclin.2016.04.001
- Sarnat H.B., Flores-Sarnat L. Developmental disorders of the nervous system // Neurology in Clinical Practice. 2008. P.1711–1737. doi:10.1016/b978-0-7506-7525-3.50102-3
- Levin E.D., Uemura E., Bowman R.E. Neurobehavioral toxicology of halothane in rats // Neurotoxicol. Teratol. 1991. Vol. 13 (4). P.461–470. doi:10.1016/0892-0362(91) 90096-f
- Ikonomidou C., Bosch F., Miksa M. et al. Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain // Science. 1999. Vol. 283 (5398). P.70–74. doi: 10.1126/science.283.5398.70
- Ji M.H., Wang Z.Y., Sun X.R. et al. Repeated Neonatal Sevoflurane Exposure-Induced Developmental Delays of Parvalbumin Interneurons and Cognitive Impairments Are Reversed by Environmental Enrichment // Molecular Neurobiology. 2016. Vol. 54 (5). P.628–637. doi: 10.1007/s12035-016-9943-x

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

Опыт применения релиз-активных препаратов в лечении психических нарушений у детей раннего возраста

Д.м.н. Г.В. Козловская, к.м.н. М.А. Калинина, к.псих.н. М.В. Иванов, к.м.н. Л.Ф. Кремнева, Т.А. Крылатова

ФГБНУ НЦПЗ, Москва

РЕЗЮМЕ

Поиск новых форм и подходов в медико-психологической коррекции выявляемых психических отклонений в период раннего детства является весьма актуальным.

Цель исследования: оценка эффективности применения Тенотена детского в детской психиатрической практике на примере больных раннего возраста.

Материал и методы: отобрана когорта в количестве 80 детей (60 мальчиков и 20 девочек) в возрасте от года до 4-х лет. В когорту вошли дети с состояниями астении, тревожно-фобическими, субдепрессивными, психовегетативными расстройствами в виде нарушений сна, пищевого поведения, желудочно-кишечными расстройствами и др. невротического (неврозоподобного) и психотического уровня. Исследование продолжалось в течение года, с регулярностью осмотра 1 р./мес. Методика назначения Тенотена детского: 1–2 таблетки для рассасывания (или в растертом виде с добавлением полчайной ложки воды) под язык натощак в утренние часы, на протяжении 2–3-х месяцев, с последующим перерывом в 6 мес. и повторным курсом приема той же продолжительности. В ряде наблюдений Тенотен детский сочетался с комплексными гомеопатическими препаратами.

Результаты исследования: наибольший эффект при использовании Тенотена детского отмечен при астеническом, тревожно-фобическом синдромах и психовегетативных нарушениях, за исключением диссомнии, а также при состояниях риска психических отклонений. Отрицательный результат получен при терапии Тенотеном детским кататонических и речевых расстройств, выраженных аутистических нарушений. Применение Тенотена детского не сопровождалось осложнениями. В единичных случаях (пациенты с шизотипическими расстройствами) отмечались побочные действия в виде усиления болезненной симптоматики, что связывали с активирующим действием препарата.

Заключение: препарат Тенотен детский может быть рекомендован к широкому использованию в детской психиатрической практике.

Ключевые слова: дети, ранний возраст, медико-психологическая коррекция, аллопатические средства, релиз-активные препараты, Тенотен детский.

Для цитирования: Козловская Г.В., Калинина М.А., Иванов М.В. и др. Опыт применения релиз-активных препаратов в лечении психических нарушений у детей раннего возраста // ПМЖ. 2018. № 9. С. 57–61.

ABSTRACT

Experience in use of release-active drugs in mental disorders treatment in young children

G.V. Kozlovskaya, M.A. Kalinina, M.V. Ivanov, L.F. Kremneva, T.A. Krylatova

Mental Health Research Center, Moscow

A search for new forms and approaches in medicopsychological correction of revealed mental abnormalities during an early childhood period is very actual.

Aim: an effectiveness evaluation of Tenoten for children application in child psychiatric practice on the example of young patients.

Patients and Methods: a cohort of 80 children (60 boys and 20 girls) aged 1–4 years was selected. The cohort included children with asthenia, anxiety-phobic, subdepressive, psychovegetative disorders in forms of sleep disorders, eating behavior disorders, gastrointestinal disorders, and other neurotic (neurosis-like) and psychotic disorders. A procedure of Tenoten for children prescription: the study continued throughout one year, with regularity of inspection once a month. Tenoten for children was used in a form of 1–2 absorbable tablets (or in a form of crumbled tablet with an addition of a half teaspoonful of water) on an empty stomach under the tongue in the morning for 2–3 months, followed by a break of 6 months and a repeated course of taking that of the same duration, and in a number of cases was combined with complex homeopathic drugs.

Results: the greatest effect in using of Tenoten for children was noted for the asthenic syndrome, anxiety-phobic syndrome, and psychovegetative disorders, with an exception of disomnia, as well as in states of a mental deviation risk. A negative result was obtained in the Tenoten for children therapy of catatonic disorders, speech disorders, severe autistic disorders. There were no cases accompanied by complications in the Tenoten for children treatment. In single cases (patients with schizotypal disorders),

side effects of the drug were noted in a form of disease symptom intensification, which was associated with an activating action of the drug.

Conclusion: Tenoten for children can be recommended for wide use in the child psychiatric practice.

Key words: children, early age, medicopsychological correction, allopathic drugs, release-active drugs, Tenoten for children.

For citation: Kozlovskaya G.V., Kalinina M.A., Ivanov M.V. et al. Experience in use of release-active drugs in mental disorders treatment in young children //RMJ. 2018. № 9. P. 57–61.

ВВЕДЕНИЕ

В специальном новом разделе возрастной психиатрии — микропсихиатрии, занимающейся изучением психопатологии у детей первых лет жизни, акцентируется внимание на актуальности поиска новых форм и подходов в медико-психологической коррекции выявляемых психических отклонений в период раннего детства. Известно, что ранняя психопатология даже в малых проявлениях служит основанием для более тяжелых форм психических расстройств в старшем возрасте. Поэтому крайне важно активное терапевтическое вмешательство в психическое здоровье ребенка в целях его охраны, профилактики и лечения психических отклонений на самых первых этапах их появления. Углубленное исследование ранней психической феноменологии показало, что в первые годы жизни ребенка (от 0 до 3–4-х лет включительно) возможно проявление психической патологии на уровне невротических и психотических реакций и состояний предболезни (риска расстройств) или диатеза. Распространенность указанных нарушений в популяции детей раннего возраста велика и достигает 15–20% (особенно состояний риска, которые выявляются в 35–40% в популяции), что делает поиск и разработку новых лечебных мероприятий в области микропсихиатрии особенно важными.

В этом отношении интересным является новый, находящийся в стадии активного исследования подход к лечению заболеваний с использованием релиз-активных препаратов [1, 2].

Эффективность и безопасность Тенотена — препарата на основе релиз-активных антител к мозгоспецифическому белку S-100 как средства лечения тревожных расстройств подтверждены в ходе контролируемых рандомизированных клинических исследований, проведенных в различных научно-исследовательских учреждениях страны [1–4]. Благодаря отсутствию седативного и миорелаксирующего действия Тенотен рассматривается в качестве дневного транквилизатора и может быть использован в амбулаторных условиях с сохранением у пациентов активного образа жизни. Другой препарат, специально созданный для детского возраста — Тенотен детский.

Как показали результаты клинических исследований, препарат Тенотен детский позволяет добиться уменьшения показателей летальности у детей с тяжелыми перинатальными энцефалопатиями в возрасте от одного месяца жизни [5, 6]. Кроме того, указывается на успешность его применения при лечении неврозоподобного энуреза, синдрома вегетативной дистонии с психовегетативными нарушениями у детей [7, 8].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для уточнения эффективности применения Тенотена детского в детской психиатрической практике, а именно у больных раннего возраста (от младенчества до 4-х лет включительно), была отобрана когорта в количестве 80 де-

тей — 60 мальчиков и 20 девочек. Дети распределились по 20 человек на каждый год детского возраста (1-й год — 20, 2-й — 20, 3-й — 20 и 4-й — 20). В когорту вошли дети с состояниями астении, тревожно-фобическими расстройствами, субдепрессивными, психовегетативными в виде нарушений сна, пищевого поведения, желудочно-кишечными расстройствами и др. невротического (неврозоподобного) и психотического свойства. В числе последних — субкататонические нарушения. Нозологические рубрики представлены шизотипическим диатезом (клиническое выражение предрасположенности к шизофрении); аутистическими расстройствами; легкими проявлениями задержки психического развития (преимущественно парциальной) — моторики (тонкой, дискоординированности движений, походки и др.), речи; минимальной мозговой дисфункцией и др. Выраженные проявления умственной отсталости, глубокого органического поражения центральной нервной системы (ЦНС), эпилепсии являлись критериями исключения из исследования.

Каждый пациент был обследован неврологически (традиционным методом и вегетологически по специальному опроснику), психологически (по методике ГНОМ для определения уровня психофизического развития детей первых лет жизни), психопатологически (традиционно и по методике «протокол» [9]). В ряде случаев по показаниям детям проводились электрофизиологические обследования (электроэнцефалография, электрокардиография) и др.

Исследование продолжалось в течение года, с регулярностью осмотра 1 р./мес. Родители детей вели протокол ответных реакций на прием препарата по предложенной схеме. Тенотен детский применялся в виде 1–2-х таблеток для рассасывания (или в растертом виде с добавлением полчайной ложки воды) под язык натошак в утренние часы на протяжении 2–3-х месяцев, с последующим перерывом в 6 мес. и повторным курсом приема той же продолжительности. Следует отметить, что Тенотен детский не во всех случаях применялся как единственный препарат, в ряде наблюдений он сочетался с комплексными гомеопатическими препаратами. Сочетанное применение было вызвано необходимостью более интенсивного воздействия на психическое состояние ребенка.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты проведенной терапии Тенотеном детским представлены в таблице 1.

Как следует из данных таблицы, наибольший эффект при использовании Тенотена детского отмечен при синдромах — астеническом, тревожно-фобическом и психовегетативных нарушениях, за исключением диссомнии, а также при состояниях риска психических отклонений.

Отрицательный результат получен при терапии Тенотеном детским кататонических расстройств, речи, выраженных аутистических нарушений из группы F 84.02 (инфантильный психоз).



Рекомендуется курсовой прием

Современный
успокаивающий препарат с вегетотропным
и ноотропным действием

РЕБЁНОК СПОКОЕН – РАЗВИВАТЬСЯ НАСТРОЕН!

- Помогает уменьшить возбудимость и расторможенность¹
- Восстанавливает вегетативный гомеостаз²
- Улучшает внимание и способность к обучению³
- Не вызывает сонливости⁴



¹ Заваденко Н.Н., Суворинова Н.Ю. Лечение синдрома дефицита внимания с гиперактивностью Тенотеном Детским: результаты двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного исследования. Эффективная фармакотерапия. Неврология. 2010; 5: 60-65.

² Корабельникова Е.А. Опыт применения препарата Тенотен детский – для коррекции вегетативных нарушений у детей: обзор результатов клинических исследований. Педиатрия. 2014; 93(6): 163-170.

³ Тарасова О.Н., Шалимов В.Ф. Опыт применения препарата Тенотен детский в терапии расстройств развития учебных навыков у детей. Эффективная фармакотерапия. 2015; 1: 10-19.

⁴ Инструкция по медицинскому применению препарата Тенотен детский.

Горячая линия: +7(495) 681-09-30

www.tenoten-deti.ru

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Реклама

РУ ЛСР-003309/07 от 22.10.2007 г.

Таблица 1. Эффективность терапии препаратом Тенотен детский у детей раннего возраста

Синдромы и состояния	Показатель терапевтической эффективности								
	выраженное улучшение		умеренное улучшение		отсутствие улучшения		побочные эффекты		всего
	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	
Астенический синдром	45	75,0	10	16,7	5	8,3	—	—	60
Тревожно-фобический синдром	10	33,3	10	33,3	10	33,3	—	—	30
Субдепрессивный синдром	5	20,0	10	40,0	10	40,0	—	—	25
Психовегетативные расстройства:									60
– сон	5	25,0	10	50,0	5	25,0	—	—	20
– пищевое поведение	3	30,0	5	50,0	2	20,0	—	—	10
– вегетососудистая дистония	25	83,0	5	17,0	—	—	—	—	30
Парциальные задержки развития:									75
– речь	—	—	40	66,6	20	33,4	—	—	60
– моторика	1	10,0	4	40,0	5	50,0	—	—	10
– психофизическое развитие	1	20,0	2	40,0	2	40,0	—	—	5
Аутистические расстройства	5	7,6	25	38,5	35	53,9	—	—	65
Состояния риска психической патологии (по В.В. Ковалеву)	18	90,0	—	—	2	10,0	—	—	20
Кататонические расстройства	—	—	—	—	—	—	5	100	5

Наилучший результат отмечен при курации состояний риска (по терминологии В.В. Ковалева, риска второго порядка, т. е. при наличии в статусе ребенка факторов риска, еще без повторяющихся признаков ответных отклонений на действие этих факторов). В их числе минимальная мозговая дисфункция как резидуальная реакция на церебральное повреждение ЦНС в антенатальном периоде, фактор психической депривации в социальной среде ребенка и др. Положительный эффект при этом наблюдался в 100% случаях. В меньшей степени тот же эффект отмечен в случаях риска в форме шизотипического диатеза. Последний проявлялся в виде диссоциированного дизонтогенеза (переслаивания и задержанных и акселерированных психических функций или расщепления функций, дефицитарности их проявлений и др.). Однако и в этих случаях положительный результат был несомненен.

Важно отметить, что применение Тенотена детского не сопровождалось осложнениями. При ряде психических состояний применение препарата обуславливало усиление болезненной симптоматики, по-видимому, за счет активизирующего (стимулирующего) воздействия, поэтому данный результат рассматривался не как осложнение применения препарата, а лишь как побочное его действие.

Заключение

В лечебной практике у детей при лечении психических нарушений Тенотен детский широко использовался как вспомогательное средство, например, при курации таких состояний, как активный шизофренический процесс, постпроцессуальный дефект в виде негативных проявлений или интеллектуальная недостаточность в форме задержки психического развития. Все эти состояния нуждались в применении нейролептиков

или ноотропов. Тенотен детский в этих случаях выступал и как дополнительный стимулятор активности собственных компенсаторных позиций гомеостаза, и как корректор нейролептических осложнений. Кроме того, Тенотен детский вызывал и дополнительный терапевтический эффект в коррекции субдепрессивных и тревожно-фобических нарушений в рамках других сложных психопатологических синдромов.

Сравнение Тенотена детского с другими синтетическими химическими аллопатическими средствами, такими как алимемазин, сульпирид, фабомотизол, гидроксизин и др., показало его не уступающую другим средствам эффективность, и даже большее преимущество, поскольку применение Тенотена детского не сопровождалось выраженными побочными действиями и осложнениями [4, 10, 11].

Следует отметить, что Тенотен детский во многих случаях выступает как адаптоген, т. е. средство, повышающее «жизненную силу» организма, сопротивляемость негативному действию факторов риска.

Таким образом, проведенное исследование по применению Тенотена детского в лечении психических нарушений у детей раннего возраста показало, что этот препарат может быть рекомендован к широкому использованию в детской психиатрической практике.

Литература

- Бурлакова Е.Б., Конрадов А.А., Мальцева Е.Л. Действие малых доз биологически активных веществ и низкоинтенсивных физических факторов // Экология и жизнь. 2003. Т.22. №2. С.21–40 [Burlakova E.B., Konradov A.A., Mal'tseva E.L. Deystviye malykh doz biologicheskii aktivnykh veshchestv i nizkointensivnykh fizicheskikh faktorov // Ekologiya i zhizn'. 2003. T.22. №2. S.21–40 (in Russian)].
- Эпштейн О.И. Сверхмалые дозы (история одного исследования). М.: Изд-во РАМН, 2008. 334 с. [Epshteyn O.I. Sverkhmalyye dozy (istoriya odnogo issledovaniya). M.: Izd-vo RAMN, 2008. 334 s. (in Russian)].
- Воронина Т.А., Белопольская М.В., Хейфец И.А. и др. Исследование биполярного эффекта галоперидола // Бюлл. эксп. биол. медицины. 2008. Т.145.

№5. С.538–560 [Voronina T.A., Belopol'skaya M.V., Kheyfets I.A. i dr. Issledovaniye bipaticheskogo effekta galoperidola // Byull. Eksp. Biol. Meditsiny. 2008. T.145. №5. S.538–560 (in Russian)].

4. Милопольская И.М. Терапевтические возможности препарата Нервохель у соматических больных с тревожными расстройствами // Избранные статьи из журнала «Биологическая медицина» (2000–2004 г.): матер. по антигемотоксической терапии психических и психосоматических расстройств. Heel. ARNEBIA. С.30–34 [Milopol'skaya I.M. Terapevticheskiye vozmozhnosti preparata Nervokhel' u somaticheskikh bol'nykh s trevozhnymi rasstroystvami // Izbrannyye stat'i iz zhurnala «Biologicheskaya meditsina» (2000–2004 g.): mater. po antigemotoksicheskoy terapii psikhicheskikh i psikhosomaticheskikh rasstroystv. Heel. ARNEBIA. S.30–34 (in Russian)].

5. Рахимова У.Х., Носирова М.П., Ёдгорова М.Д. и др. Лечение аномалий конституции у детей, перенесших перинатальную энцефалопатию: докл. АН Республики Таджикистан. Душанбе: изд-во Президиума АН Республики Таджикистан. 2014. Т.57. №4. С.333–337 [Rakhimova U.Kh., Nosirova M.P., Yodgorova M.D. i dr. Lecheniye anomalii konstitutsii u detey, perenesshikh perinatal'nyu entsefalopatii: Dokl. AN Respubliki Tadjhikistan. Dushanbe: izd-vo Prezidiuma Akademii nauk Respubliki Tadjhikistan. 2014. T.57. №4. S.333–337 (in Russian)].

6. Бархатов М.В., Кузнецова И.В., Белкина А.Б., Колмакова Н.Н. Исследование эффективности препарата Тенотен детский у детей с тяжелыми перинатальными энцефалопатиями. XVII Рос. национал. конгр. «Человек и лекарство»: сб. матер. конгр.: тез. докл. 12–16 апр. 2010. М., 2010. С.387 [Barkhatov M.V., Kuznetsova I.V., Belkina A.B., Kolmakova N.N. Issledovaniye effektivnosti preparata Tenoten detskiy u detey s tyazhelymi perinatal'nymi entsefalopatiyami. XVII Ros. natsional. kongr. «Chelovek i lekarstvo»: sb. mater. kongr.: tez. dokl. 12–16 apr. 2010. M., 2010. S.387 (in Russian)].

7. Михайлова Е.В., Ильичева Т.Г. Психовегетативный синдром у детей после перенесенной нейроринфекции и методы его коррекции // Лечебное дело. 2011. №1. С.36–42 [Mikhaylova Ye.V., Il'icheva T.G. Psikhovegetativnyy sindrom u detey posle peryoenesennoy neyroinfektsii i metody yego korrektsii // Lechebnoye delo. 2011. №1. S.36–42 (in Russian)].

8. Ацина С.В. Применение «Тенотена детский» в детской неврологии: опыт и перспективы // Клиническая медицина Казахстана. 2012. Т.24. №1(24). С.50–52 [Atsina S.V. Primeneniye «Tenotena detskiy» v detskoj nevrologii: opyt i perspektivy // Klinicheskaya Meditsina Kazakhstana. 2012. T.24. №1(24). S.50–52 (in Russian)].

9. Калинина М.А., Козловская Г.В., Шимонова Г.Н. Способ психопатологической оценки психического состояния детей раннего и дошкольного возраста. Патент РФ на изобретение 2497453/10.11.2013 [Kalinina M.A., Kozlovskaya G.V., Shimonova G.N. Sposob psikhopatologicheskoy otsenki psikhicheskogo sostoyaniya detey rannego i doshkol'nogo vozrasta. Patent RF na izobreteniyе 2497453/10.11.2013 (in Russian)].

10. Дьяконова Е.Н., Шалимов В.Ф. Эффективность тенотена детского при моторных и речевых нарушениях у детей, перенесших перинатальное поражение центральной нервной системы // Журнал неврол. и псих. им. С.С. Корсакова. 2016. Т.116. №4–2. С.17–30 [D'yakonova Ye.N., Shalimov V.F. Effektivnost' tenotena detskogo pri motornykh i rechevykh narusheniyakh u detey, perenesshikh perinatal'noye porazheniye tsentral'noy nervnoy sistemy // Zhurnal nevrolog. i psikh. im. S.S. Korsakova. 2016. T.116. №4–2. S.17–30 (in Russian)].

11. Румянцева Г.М. Перспективы использования комплексных гомеопатических препаратов в терапии психических заболеваний (аналитический обзор). Биол. медицина. 2000. №1. С.27–31 [Rumyantseva G.M. Perspektivy ispol'zovaniya kompleksnykh gomeopaticheskikh preparatov v terapii psikhicheskikh zabollevaniy (analiticheskij obzor). Biol. meditsina. 2000. №1. S.27–31 (in Russian)].

сайт
для практикующих
врачей

всегда на связи

www.rmj.ru



Полные тексты статей по заболеваниям всех органов и систем у детей и подростков в разделе «Педиатрия». Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы в разделе «Избранное» после регистрации в личном кабинете!

К вопросу о патогенезе атеросклероза и коррекции атерогенных нарушений у детей

Профессор Е.В. Неудахин¹, к.м.н. И.Г. Морено²

¹ ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ», Москва

² ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

РЕЗЮМЕ

Атеросклероз — наиболее распространенное в популяции и наиболее спорное патологическое явление. Дополнительного обсуждения заслуживают вопросы этиологии и патогенеза, профилактики и лечения его проявлений. На основе анализа данных литературы, собственных наблюдений и исследований в статье обосновывается стрессовый характер атерогенных нарушений у детей с гипотрофией и ожирением. При этом в развитии атерогенеза подчеркивается пусковая роль окислительного стресса, запускающего энергетические нарушения в клетках, дестабилизацию клеточных мембран, повреждение сосудистого эндотелия, инициацию воспалительных и аутоиммунных процессов, а также метаболических, эндокринных и других расстройств. Отмечается, что течение патологического процесса волнообразное, прогрессирующее, характеризующееся сменой стадий и фаз. Эти изменения свидетельствуют о необходимости ранней коррекции возникающих атерогенных сдвигов. Обосновывается применение препаратов L-карнитина.

Ключевые слова: дети, гипотрофия, ожирение, патогенез, атеросклероз, хронический стресс, окислительный стресс, L-карнитин.

Для цитирования: Неудахин Е.В., Морено И.Г. К вопросу о патогенезе атеросклероза и коррекции атерогенных нарушений у детей // РМЖ. 2018. № 9. С. 62–68.

ABSTRACT

Revisiting the pathogenesis of atherosclerosis and correction of atherogenic disorders in children
E.V. Neudakhin¹, I.G. Moreno²

¹ Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children named after V.F. Voyno-Yasenetskiy, Moscow

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Atherosclerosis is the most common among the population and the most controversial pathology. The issues concerning the etiology and pathogenesis, prevention and treatment of its manifestations need further discussion. Based on the analysis of literature data, own observations and studies, the article proves the stressful character of atherogenic disorders in children with hypotrophy and obesity. At the same time, the development of atherogenesis emphasizes the starting role of oxidative stress, triggering energy disorders in cells, destabilization of cell membranes, damage to the vascular endothelium, initiation of inflammatory and autoimmune processes, as well as metabolic, endocrine and other disorders. It is noted that the course of the pathological process is undulating, progressive, characterized by a change in stages and phases. These changes indicate the need for early correction of the atherogenic shifts. The use of L-carnitine preparations is justified.

Key words: children, hypotrophy, obesity, pathogenesis, atherosclerosis, chronic stress, oxidative stress, L-carnitine.

For citation: Neudakhin E.V., Moreno I.G. Revisiting the pathogenesis of atherosclerosis and correction of atherogenic disorders in children // RMJ. 2018. № 9. P. 62–68.

Атеросклероз — наиболее распространенное в популяции и наиболее спорное патологическое явление. Атеросклероз характеризуется не столько местными изменениями сосудистой стенки, сколько системными нарушениями в организме. Велика его роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, влияющих на качество жизни и ее продолжительность у людей в индустриально развитых странах [1]. До настоящего времени не определена его нозологическая сущность. Дополнительного обсуждения заслуживают вопросы этиологии и патогенеза, профилактики и лечения его проявлений.

Многими авторами атеросклероз определяется как хроническое (воспалительное, аутоиммунное, метаболическое, дегенеративное, системное) заболевание [1–10].

Академики И.В. Давыдовский [11] и Ю.М. Лопухин [12] отвергают нозологическую сущность атеросклероза. По их мнению, атеросклероз — проблема не медицинская, а биологическая, в более узком смысле — геронтологическая. Патологоанатом И.В. Давыдовский [11] называет атеросклероз естественным возрастным процессом, который начинается в детстве и которого не миновать никому. Атеросклероз — это биологическое явление, закономерный процесс развития живого организма от жизни к смерти. По мнению М.Х. Шогеновой и соавт. [13], атеросклероз является патофизиологическим состоянием.

Между здоровьем и болезнью существуют переходные (донозологические) состояния. Таким донозологическим, сопровождающим жизнь человека явлением может быть

атеросклероз (патофизиологическое состояние, которое на разных этапах жизни может осложняться нозологическими состояниями — заболеваниями).

В большинстве случаев атеросклероз является основой сердечно-сосудистых заболеваний:

- ишемической болезни сердца (стенокардии, инфаркта миокарда, аритмии);
- цереброваскулярных заболеваний (транзиторной ишемической атаки, ишемического инсульта);
- атеросклероза аорты;
- атеросклероза мезентериальных артерий;
- атеросклероза периферических артерий;
- атеросклероза почечных артерий [4].

В настоящее время получены неопровержимые доказательства признаков атеросклероза (в виде липидных пятен или полосок на стенках артериальных сосудов) уже в раннем детстве [14–16]. Сложилось убеждение, что атеросклероз — детское заболевание, которое проявляется в более позднем возрасте [17]. В связи с этим профилактика атеросклероза должна начинаться с детства.

Эффективность мероприятий по профилактике атеросклероза значительно возрастает при их проведении на доклиническом этапе проявления заболевания. Особое внимание при организации профилактических мероприятий следует уделять выявлению факторов риска развития и определению биохимических маркеров атерогенных нарушений. Среди факторов риска наиболее значимыми являются: семейная предрасположенность, гиперлипидемия (гиперхолестеринемия), артериальная гипертензия, сахарный диабет, неблагоприятная экологическая обстановка, малоподвижный образ жизни, пре- и постнатальная гипотрофия, ожирение, курение, эмоциональное перенапряжение, гипотиреоз.

ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА

В настоящее время нет единой общепринятой теории атеросклероза.

Согласно современным представлениям, ведущую роль в патогенезе атеросклероза (атерогенезе) играет окислительный стресс, возникающий вследствие повышенного образования свободных радикалов: активных кислородных метаболитов (АКМ) и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). В условиях окислительного стресса в крови происходит окисление богатых холестерином (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [13, 18]. Окисленные ЛПНП активно захватываются эндотелиальными клетками с помощью скавенджер-рецепторов и переносятся в субэндотелиальное пространство. Основной процесс клеточного окисления ЛПНП происходит в субэндотелиальном слое под влиянием АКМ, секретлируемых моноцитами, Т-лимфоцитами. При этом усиливается повреждение эндотелия, уменьшается образование окиси азота и простаглицлина, увеличивается синтез эндотелина и тромбосана А₂, в результате чего возникает эндотелиальная дисфункция, повышается сосудистая проницаемость, усиливается адгезия (прилипание) к эндотелию тромбоцитов и моноцитов. Последние в большом количестве проникают во внутреннюю оболочку сосудов, где превращаются в макрофаги и начинают активно продуцировать цитокины (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли, тромбоцитарный фактор роста (ТцФР) и др.), усиливающие воспалительный процесс за счет стимуляции клеточной пролиферации, лейкоцитарной инфильтрации и миграции клеток.

Макрофаги, поглощая окисленные ЛПНП, превращаются в нагруженные липидами ксантомные («пенистые») клетки. В результате этих процессов происходит утолщение интимы, чему способствует и накопление в ней гладкомышечных клеток и межклеточного вещества. Гладкомышечные клетки под влиянием ТцФР мигрируют во внутреннюю оболочку сосудов, пролиферируют, синтезируют коллагеновые, эластические волокна, протеогликаны, в результате чего формируется основа атеросклеротической бляшки. Из межклеточного вещества образуется фиброзная покрывка, под которой располагаются ксантомные клетки, секретлирующие факторы роста. При распаде ксантомных клеток освобождается богатая липидами атероматозная масса.

Окисляясь, ЛПНП приобретают антигенные свойства и вызывают повышенную продукцию антител, что ведет к развитию аутоиммунного воспалительного процесса [19]. При этом окислительный стресс и воспаление стимулируют друг друга по принципу замкнутого круга [19–21].

Таким образом, ведущим универсальным патогенетическим механизмом развития атеросклероза является окислительный стресс. Атеросклероз целесообразно рассматривать как проявление аутоиммунного процесса, ассоциированного с хроническим стрессом. Мы пришли к заключению, что наиболее адекватной, отражающей все стороны его патогенеза, является *стрессовая теория*. Эту теорию, по мнению А. Эйнштейна, цитируемого Б.Г. Кузнецовым [22], можно рассматривать как «единую теорию медицины». Именно «единая теория медицины» должна лежать в основе теории атеросклероза. В 1935 г. А.Д. Сперанский [23] в своей работе «Элементы построения теории медицины» писал: «До тех пор, пока природа всех без исключения патологических процессов не будет объединена каким-либо общим признаком, пока к методу разделения болезней по различию мы не добавим метод объединения их по сходству, у нас не будет теории медицины». И еще: «Организм на огромное количество повреждающих факторов отвечает относительно небольшим набором стандартных форм реагирования». По сути дела, наш соотечественник предопределил рождение стрессовой теории. На следующий год Г. Селье [24, 25] сформулировал теорию стресса. Стандартную форму реагирования организма на различные повреждающие факторы он назвал «общим адаптационным синдромом», а под понятием «стресс» понимал «неспецифический ответ организма на любое предъявляемое ему требование». Некоторые авторы под стрессом понимают чрезвычайное воздействие на живой организм. Мы считаем наиболее правильным такое определение: «*Стресс* — это неспецифическая реакция организма, адаптивная по своей сути, возникающая на любое повреждение, способное вызвать нарушение гомеостаза».

АДАПТАЦИОННО-КОМПЕНСАТОРНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ СТРЕССЕ

Физиологическое значение стрессовой реакции в основном заключается в энергетическом обеспечении специфических компонентов адаптации. При стрессе отмечается активизация как защитных (антистрессовых) процессов, так и повреждающих [26]. Адаптационные реакции в организме осуществляются благодаря альтернативному взаимодействию противоположностей, в первую очередь катболических и анаболических процессов, направленных на образование и сохранение энергии. Взаимодействуют

альтернативные процессы по принципу обратных связей [26]. По нашему мнению [27], описанное явление можно назвать «законом альтернативного взаимодействия».

При хроническом стрессе включаются механизмы долговременной адаптации. На первых этапах развития хронического стресса отмечается умеренное повышение в крови уровня катехоламинов и глюкокортикостероидов (ГКС) и достаточно выраженное уменьшение содержания инсулина. В связи с этим ткани становятся более чувствительными к действию стрессреализующих гормонов, а состояние резистентности достигается на фоне менее выраженного катаболического повреждения тканей [28]. Такое соотношение отмеченных гормонов способствует преобладанию в организме энерготропных (катаболических) реакций, способных привести к истощению защитных механизмов. С целью сохранения себя организм в соответствии с генетическими программами мобилизует качественно новые адаптационно-компенсаторные реакции. Трофотропные реакции направлены на повышение пластических и энергетических ресурсов, реорганизацию тканевых, клеточных и субклеточных структур, изменение метаболических процессов. При этом продукты распада одних структур индуцируют синтез других, необходимых для формирования устойчивости в данный момент [29].

Анаболическая стадия стресс-реакции, возникающая вслед за катаболической и характеризующаяся длительной активацией синтеза нуклеиновых кислот и белка, способствует развитию долговременной адаптации. В соответствии с концепцией П.К. Анохина [30] под влиянием «страха истощения» в центральной нервной системе (в первую очередь в вентромедиальных ядрах гипоталамуса) образуется центр с опережающей стратегией поведения, в результате чего повышается активность вагоинсулярного аппарата, увеличивается сдвиг в сторону липидного обмена, усиливается синтез жира с отложением его в депо. Кроме того, активизация трофотропных (анаболических) реакций возникает и в результате реципрокных взаимоотношений между симпатoadренальной и вагоинсулярной системами. Смена стадий может провоцироваться и гуморально-метаболическими сдвигами. Так, под влиянием ГКС повышается содержание глюкозы, инсулина и гормона роста, в результате чего в крови увеличивается содержание триглицеридов и свободных жирных кислот [31], что способствует усилению холинергических свойств крови за счет снижения активности ацетилхолинэстеразы, уменьшения связывания ацетилхолина эритроцитами. При этом в крови повышается содержание ацетилхолина и гистамина. Последние стимулируют синтез адренкортикотропного гормона, адреналина, а инсулин повышает активность симпатико-адренальной системы.

Смена стадий развития хронического стресса наглядно демонстрируется результатами наших исследований [32–34], которые отражают разные стороны адаптационно-компенсаторных реакций у детей с недостаточной и избыточной массой тела.

ХАРАКТЕР АДАПТАЦИОННО-КОМПЕНСАТОРНЫХ РЕАКЦИЙ У ДЕТЕЙ С НЕДОСТАТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

По данным исследования функционального состояния вегетативной нервной системы нами [35, 36] установлено, что у детей с пре- и постнатальной гипотрофией I и II степени возникает нарастающая симпатикотония, которая при III степени сменяется ваготонией, т. е. надсегментар-

ный уровень вегетативной регуляции сменяется сегментарным, автономным уровнем. При оценке функционального состояния коры надпочечников у детей с пре- и постнатальной гипотрофией в большинстве случаев определялись два типа реакции: дисфункция и гипофункция коры надпочечников. При первом типе отмечалось повышение уровня ГКС и снижение уровня минералокортикостероидов. При втором типе наблюдалось отчетливое уменьшение и ГКС и минералокортикостероидов. По нашему мнению [32, 35], первый тип реакции коры надпочечников, который определялся у детей с I и II степенью гипотрофии, может рассматриваться в качестве маркера хронического стресса в стадии резистентности. Второй тип, который отмечался у детей с III степенью гипотрофии, свидетельствует об истощении функции коры надпочечников и указывает на стадию декомпенсации хронического стресса (срыв адаптации). «Целесообразность» установленной нами дисфункции коры надпочечников заключается, прежде всего, в энергетическом обеспечении механизмов долговременной адаптации. Это связано с переключением метаболизма на преимущественно липидный обмен.

Для детей с гипотрофией характерна гиперлипидемия [35], которая, по мнению ряда авторов [28, 32, 37], является признаком хронического стресса. При I и II степени гипотрофии гиперлипидемия в основном связана с увеличением общих липидов, триглицеридов, ХС, эфиров ХС и фосфолипидов, при III степени — с повышением уровня неэстерифицированных жирных кислот за счет плохой их утилизации. Отмеченные признаки дислипидемии являются маркерами атеросклероза.

Под влиянием ГКС усиливается биосинтез фосфолипидов в основном за счет фосфатидилхолина, необходимого для стабилизации клеточных мембран [38]. При II степени гипотрофии, в отличие от I и III степени, установлено достоверное повышение уровня лизофосфатидилхолина при одновременном уменьшении содержания фосфатидилхолина. Это свидетельствует о том, что при II степени гипотрофии отмечаются наиболее выраженные признаки дестабилизации клеточных мембран, наиболее значительное напряжение адаптационно-компенсаторных механизмов. В целях сохранения жизнедеятельности клеток организм переключается на новый уровень адаптации за счет децентрализации регуляции и перехода на автономные, эволюционно более древние механизмы регуляции, что мы и наблюдали при III степени гипотрофии.

Таким образом, полученные нами данные позволяют рассматривать гипотрофию как проявление хронической стрессовой реакции, осуществляющей энергетическое обеспечение адаптационно-компенсаторных механизмов за счет использования нейтрального жира из жировых депо, что сопровождается развитием атерогенных нарушений.

У детей с целиакией при наличии у них гипотрофии I и II степени мы также выявляли дисфункцию коры надпочечников с повышенным синтезом ГКС и пониженным — минералокортикостероидов. Если же у этих детей на фоне аглиадиновой диеты и лечения возникала избыточная масса тела, то у них дисфункция коры надпочечников характеризовалась преобладанием секреции минералокортикостероидов. Соотношение лизофосфатидилхолина к фосфатидилхолину у детей с недостаточной и избыточной массой тела было одинаковым и достоверно большим, чем у детей контрольной группы. Это указывает на наличие признаков окислительного стресса. Приведенные данные

свидетельствуют о том, что у детей с целиакией при смене недостаточной массы тела на избыточную явно просматриваются две стадии: стадия с преобладанием активности катаболических (энерготропных) процессов и стадия с преобладанием активности анаболических (трофотропных) процессов.

Более глубокое представление о закономерностях развития и течения хронического стресса можно получить при исследовании клеточного энергообмена. С этой целью рекомендуется определение ферментного статуса лейкоцитов [39]. Функции лейкоцитов в первую очередь зависят от интенсивности окислительного фосфорилирования, осуществляемого в митохондриях. Цитохимическим маркером указанного процесса является сукцинатдегидрогеназа (СДГ) — ключевой фермент цикла Кребса. Важную роль в обеспечении окислительного фосфорилирования играет α -глицерофосфатдегидрогеназа (α -ГФДГ), которая участвует в «челночном» механизме переноса ионов водорода из цитоплазмы в митохондрии клетки, осуществляя связь гликолиза в цитоплазме с биологическим окислением в митохондриях. Этот фермент принимает активное участие в биосинтезе триглицеридов и фосфолипидов. Выраженность катаболических процессов в клетках можно оценивать с помощью определения активности кислой фосфатазы (КФ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ). КФ — показатель дестабилизации лизосомальных мембран, ЛДГ — индикатор анаэробного гликолиза, катализирующего взаимопревращение лактата и пирувата [40]. Ферментные системы лейкоцитов достаточно объективно отражают адаптационные процессы при стрессовых состояниях [41]. Установлено, что при хроническом стрессе повышается активность кислой и щелочной фосфатаз, но снижается активность СДГ и α -ГФДГ [42].

Цитохимический анализ активности некоторых митохондриальных ферментов лимфоцитов периферической крови по методу Пирса в модификации Р.П. Нарцисова [43] нами проводился у 158 детей с гипотрофией (у 111 — с пренатальной), в возрасте от 1 до 12 мес. Гипотрофия I степени диагностирована у 77, II степени — у 68, III степени — у 13 детей. Контрольную группу составили 23 ребенка с нормальными массо-ростовыми показателями.

При оценке изменений активности ферментов в зависимости от периода возникновения и степени гипотрофии установлено, что у детей с пре- и постнатальной гипотрофией I–III степени активность СДГ и α -ГФДГ была достоверно ($p < 0,05$) снижена, а активность КФ — достоверно ($p < 0,05$) повышена.

Снижение активности СДГ у детей с гипотрофией свидетельствует об угнетении окислительно-восстановительных процессов, обусловленных накоплением продуктов липидного обмена, в т. ч. продуктов ПОЛ. Это связано с переключением обмена веществ при гипотрофии с преимущественно углеводного на преимущественно липидный [35]. Однако усиленное привлечение липидов для энергетического обеспечения организма ограничивается депрессией окислительного фосфорилирования, что указывает на наличие механизмов обратной связи на уровне клеточного метаболизма. Снижение активности α -ГФДГ свидетельствует о нарушении окислительного фосфорилирования, липосинтеза и дестабилизации клеточных мембран при гипотрофии.

Достоверное (в большинстве случаев) различие цитохимических показателей при II и III степени гипотрофии объ-

ясняется переключением регуляции с центрального на автономный уровень, что наблюдалось при III степени.

Полученные нами данные указывают на атерогенный характер изменений в организме у детей с гипотрофией, ассоциированный с хроническим стрессовым состоянием.

ХАРАКТЕР АДАПТАЦИОННО-КОМПЕНСАТОРНЫХ РЕАКЦИЙ У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ

Признаки хронического стресса на разных иерархических уровнях мы выявляли и у детей с ожирением [27, 34, 44]. Под нашим наблюдением находились 150 детей и подростков в возрасте от 10 до 15 лет. Из них 83 ребенка были с ожирением, среди которых у 65 определялась первичная артериальная гипертензия (ПАГ). Среди 67 детей без ожирения ПАГ зафиксирована у 36, а 31 ребенок (без ожирения и ПАГ) составил контрольную группу.

У всех детей, помимо общепринятых лабораторно-клинических и традиционных биохимических показателей, оценивались данные липидограммы крови и углеводного обмена. У большинства детей определялись гормоны щитовидной железы (ТТГ, свободный Т3, свободный Т4), инсулин, С-пептид, адреналин, норадреналин, дигидроксифенилаланин, дофамин, ванилилминдальная кислота, гомованилиновая кислота. Кроме того, использовались методы исследования: ЭКГ, кардиоинтервалография (КИГ), суточное мониторирование артериального давления (АД), ЭхоКГ, цитохимический анализ активности некоторых митохондриальных ферментов лимфоцитов периферической крови (СДГ, α -ГФДГ, ЛДГ).

При оценке показателей КИГ, характеризующих состояние вегетативной нервной системы (ВНС), мы по предложенной нами методике [33] выделяли фазы напряженной адаптации (ФНА), относительной компенсации (ФОК) и декомпенсации (ФД). Для ФНА характерно одинаковое повышение активности симпатического и парасимпатического отделов ВНС; для ФОК при высокой активности симпатического отдела характерно недостаточное компенсаторное повышение активности парасимпатического отдела; для ФД на фоне повышения активности симпатического отдела характерно снижение активности парасимпатического отдела.

При ПАГ у детей с ожирением симпатикотония встречалась в 1,5 раза чаще, чем у детей без ожирения, а у детей с ожирением без ПАГ — в 2,5 раза чаще, чем у детей без ожирения и ПАГ. При ПАГ у детей как с ожирением, так и у детей без ожирения ФД определялась в 70% случаев, что связано с некомпенсированной гиперсимпатикотонией. Обращает на себя внимание достаточно частое (24%) обнаружение ФНА у детей с ожирением. По нашему мнению, это результат усиления ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая «подпитывает» ВНС и обеспечивает ее адаптацию по механизму обратной связи. В результате оценки изменений уровня катехоламинов, их предшественников и метаболитов нами установлено, что при ПАГ у детей с ожирением отмечается тенденция к нарастанию образования адреналина и кортизола [44]. Кроме того, у этих детей установлены более высокие показатели средних значений С-пептида, индекса инсулинорезистентности и инсулина.

Высокая функциональная активность надпочечников (коркового и мозгового слоев) и щитовидной железы определяют выраженную симпатикотоническую направленность вегетативного гомеостаза у детей

с ожирением без ПАГ. Из литературы известно, что гиперсимпатикотония может быть причиной развития окислительного стресса, инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, гиперлипидемии и т. д. [45, 46]. В свою очередь, гиперинсулинемия оказывает рестимулирующее действие на симпатическую нервную систему, замыкая порочный круг формирования ожирения [44, 47, 48]. Помимо стимуляции симпатической нервной системы, инсулин усиливает продукцию катехоламинов, повышает активность РААС, способствует увеличению содержания в эндотелии сосудов ионов натрия и кальция [46–48].

Таким образом, характер вегетативных и гормонально-метаболических изменений у детей с ожирением свидетельствует о трофотропной стадии хронического стресса, при которой гормональная система «подпитывает» ВНС, что обеспечивает стабилизацию функционирования последней и поддерживает постоянство внутренней среды организма.

При анализе липидного спектра крови у детей с ожирением (по сравнению с детьми контрольной группы) достоверно больше оказались показатели общего ХС ($p=0,037$), триглицеридов ($p=0,03$), индекса атерогенности ($p=0,004$), а меньше — липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) ($p=0,049$). Повышение уровня ЛПНП у детей с ожирением, по сравнению с детьми контрольной группы, было недостоверным.

При оценке активности лейкоцитарных ферментов у детей с ожирением нами установлена достоверная их взаимосвязь с основными метаболическими и функциональными показателями [27, 34]. У половины детей с ожирением определялась гиперактивация СДГ (ФНА), у 1/3 — гиперактивация, сдерживаемая ее внутренним ингибированием (ФОК), у 1/5 — снижение активности (ФД). В контрольной группе примерно у половины детей отмечалась нормальная активность СДГ, у 1/4 — повышенная и у 1/4 — сниженная.

По данным корреляционного анализа, показатель активности СДГ коррелирует с уровнем среднего систолического АД ($r=0,6$; $p<0,05$). Это можно объяснить тем, что активность данного фермента «весьма чувствительно отражает уровень адренергической регуляции в организме», благодаря чему обеспечивается повышение АД [49]. Кроме того, у детей с ожирением показатель активности данного фермента коррелирует с концентрацией инсулина ($r=-0,5$; $p<0,05$) и С-пептида ($r=-0,7$; $p<0,05$), а также с индексом инсулинорезистентности ($r=-0,5$; $p<0,05$) в крови. Можно предположить, что эти данные указывают на угнетение активности фермента под влиянием вагоинсулярной системы, гипергликемии. Снижение активности СДГ является одним из компонентов патогенеза инсулинорезистентности, а последняя — одним из факторов атерогенеза.

У детей с ожирением определялось снижение активности α -ГФДГ. Установлена прямая корреляция показателя активности α -ГФДГ с уровнем триглицеридов ($r=0,7$; $p<0,05$) и отрицательная — с уровнем С-пептида ($r=-0,6$; $p<0,05$) в крови. Эти данные указывают на дестабилизацию клеточных мембран под влиянием триглицеридов, а следовательно, на снижение чувствительности рецепторов и развитие инсулинорезистентности, что обуславливает компенсаторное усиление образования инсулина.

При оценке активности ЛДГ у детей с ожирением отмечалось ее повышение. Изменения активности ЛДГ указывают на высокую катаболическую активность метаболизма у наблюдаемых нами детей, развитие метаболического

ацидоза, который сопровождается угнетением окислительного фосфорилирования [50, 51]. Активность ЛДГ коррелирует с уровнями С-пептида ($r=-0,4$; $p<0,05$), ХС ($r=0,5$; $p<0,05$) и ЛПНП ($r=0,5$; $p<0,05$). Следовательно, в условиях метаболического ацидоза угнетается синтез инсулина и усиливается атерогенез.

Авторы полагают, что у детей с ожирением имеется дестабилизация клеточных мембран. В этих условиях возникает усиление активности анаэробного гликолиза, на что указывает повышение активности ЛДГ, а также компенсаторное усиление окислительно-восстановительных процессов, о чем свидетельствует гиперактивация СДГ. На фазовый характер изменений указывает смена гипер-, нормо- и гипоактивности ферментов.

По нашим данным [52], у детей с ожирением и ПАГ определяется значительное уменьшение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) и утолщение комплекса интима-медиа общей сонной артерии. Величина этих показателей коррелирует с массой тела ребенка и выраженностью ПАГ. Кроме того, установлена обратная корреляционная связь значения ЭЗВД с индексом инсулинорезистентности и уровнем ЛПВП. Эти данные свидетельствуют о связи атерогенеза с эндотелиальной дисфункцией.

При оценке состояния детей с недостаточной и избыточной массой тела установлены однотипные ответы на разных уровнях организма, характер изменения которых отличается фазностью развития. Как у детей с гипотрофией, так и у детей с ожирением при оценке вегетативного гомеостаза часто определяется гиперсимпатикотония, в гормональном статусе — повышение уровня стрессреализующих гормонов, при оценке показателей крови и лимфоцитарных ферментов — гиперлипидемия, признаки окислительного стресса и дестабилизации клеточных мембран. Перечисленные изменения указывают на состояние хронического стресса, в развитии которого можно выделить энерготропную и трофотропную стадии. Высокая симпатико-адреналовая активность у детей с ожирением должна рассматриваться как компенсаторная реакция альтернативной системы. Именно альтернативное взаимодействие противоположной обуславливает фазовый характер течения стрессовой реакции. На основании данных исследования клинических проявлений, функционального состояния вегетативной нервной системы, эндокринного и метаболического статуса, маркеров стадий и их фаз нами предложена классификация хронического стресса (табл. 1) [33].

Важнейшую роль в патогенезе хронического стресса играют метаболические расстройства на уровне наибо-

Таблица 1. Классификация хронического стресса

Стадия	Маркеры	Фазы
Энерготропная	Дефицит массы тела, симпатикотония, лейкоцитоз, нейтрофилия, лимфопения, гиперсекреция глюкокортикостероидов, гипосекреция минералокортикостероидов и инсулина, гипергликемия, гиперлипидемия за счет триглицеридов, фосфолипидов и эфиров холестерина	Напряженной адаптации
Трофотропная	Ожирение, ваготония, лейкопения, нейтропения, лимфоцитоз, гипосекреция глюкокортикостероидов, гиперсекреция минералокортикостероидов и инсулина, гипогликемия, гипоальбуминемия, гиперлипидемия за счет триглицеридов, холестерина и свободных жирных кислот	Относительной компенсации Декомпенсации



Элькар®
ЛЕВОКАРНИТИН

Раствор для приема внутрь 300 мг/мл

Источник дополнительной энергии!



Рис. 1. Уровни регуляции адаптивных процессов с позиции их альтернативного взаимодействия

лее древних клеточных структур (митохондрий, клеточных мембран). Изменяясь первыми при патологическом воздействии, они стимулируют включение адаптивных реакций в эволюционно более молодых «надстроенных» системах: цитокиновой, иммунной, гормональной, вегетативной, центральной нервной системах (рис. 1) [27].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ L-КАРНИТИНА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ АТЕРОГЕННЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ

При коррекции атерогенных нарушений у детей с целью предупреждения ранних осложнений атеросклероза особое внимание необходимо уделять нормализации клеточного энергообмена, усилению антиоксидантных реакций. В этом плане одним из лучших метаболических средств являются препараты **L-карнитина**. Основная их функция — биоэнергетическая. Физиологическое действие L-карнитина связано с участием в регуляции жирового, белкового и углеводного обмена. Анаболическое (трофотропное) действие карнитина объясняется его способностью повышать чувствительность тканей к инсулину, оптимизировать метаболизм фосфолипидов, усилить секрецию и ферментативную активность желудочного и кишечного соков. В литературе описаны многочисленные его эффекты: энерготропный и трофотропный, антигипоксический, антиоксидантный, стрессопротективный, мембраностабилизирующий, дезинтоксикационный, противовоспалительный, кардиопротекторный, нейропротекторный и др. [53, 54].

Особого внимания заслуживают сведения о влиянии карнитина на атерогенные процессы. По данным литературы [55], карнитин способствует снижению уровня триглицеридов, общего ХС, ЛПНП, увеличению содержания ЛПВП. В связи с этим он может препятствовать развитию атеросклероза [56, 57]. В последние годы появились работы, в основном экспериментальные, в которых утверждается, что карнитин может быть связан с синтезом проатерогенных веществ в организме. Они образуются в кишечнике в результате метаболизма карнитина некоторыми кишечными микроорганизмами. Однако не все исследователи подтверждают эти данные [58].

В своей работе мы широко пользуемся лекарственным препаратом L-карнитина **Элькар®**, разработанным отечественной компанией ООО «ПИК-ФАРМА» и выпускае-



- **Повышает образование энергии в клетках**
- **Улучшает белковый и жировой обмен**
- **Нормализует вегетативный статус**
- **Повышает устойчивость к физическим и психоэмоциональным нагрузкам**



Per. № - ЛСП-006143/10

www.elkar.ru

мым в виде 30% раствора (300 мг/мл) для приема внутрь. Препарат назначаем с учетом суточного ритма в дозе 30–50 мг/кг в сутки. Детям с ожирением препарат назначаем утром (энерготропный эффект), а детям с гипотрофией — во второй половине дня (трофотропный эффект). После проведенного лечения отмечается улучшение клинических и метаболических показателей. Кроме препаратов L-карнитина при атерогенных нарушениях у детей целесообразно использовать препараты тиоктовой кислоты, фолиевой и янтарной кислот, бисфосфонаты, препараты витамина D, другие витамины, обладающие антиоксидантным действием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате анализа многочисленных литературных источников и собственных данных можно прийти к заключению, что атеросклероз по своей природе является проявлением хронического стресса, протекающего волнообразно со сменой стадий и фаз в своем развитии. При стрессе отмечается активизация как защитных (антистрессовых), в первую очередь анаболических, трофотропных) процессов, так и повреждающих (катаболических, энерготропных). Эти процессы практически никогда не бывают в состоянии равновесия. Они обеспечивают многочисленные реакциями, связанными с альтернативным взаимодействием противоположностей, что является внутренним источником движения, процессов циклического, ритмического развития организма.

При хроническом стрессе, являющемся патогенетической основой атеросклероза, организация лечебных и профилактических мероприятий должна проводиться с учетом установленных стадий и фаз его развития. Это позволяет индивидуализировать подход к выбору этих мероприятий. ▲

Литература

- Ткаченко Е.И., Орешко Л.С. Атеросклероз как гастроэнтерологическая проблема // Вестник Санкт-Петербургского ун-та. 2013. Т.11. №1. С.17–25 [Tkachenko Ye.I., Oreshko L.S. Ateroskleroz kak gastroenterologicheskaya problema // Vestnik Sankt-Peterburgskogo un-ta. 2013. T.11. №1. S.17–25 (in Russian)].
- Шварц В.А. Воспаление жировой ткани и атеросклероз // Кардиология. 2009. №12. С.80–86 [Shvarts V.A. Vospaleniye zhirovoy tkani i ateroskleroz // Kardiologiya. 2009. №12. S.80–86 (in Russian)].
- Бобрышев Ю.В. Клеточные механизмы атеросклероза: врожденный иммунитет и воспаление // Фундаментальные науки и практика. 2010. Т.1(4). С.54–59 [Bobryshv Yu.V. Kletochnyye mekhanizmy ateroskleroza: vrozhdonnyy immunitet i vospaleniye // Fundamental'nyye nauki i praktika. 2010. T.1(4). S.54–59 (in Russian)].
- Латфуллин И.А. Атеросклероз (краткие сведения истории развития, причины, патогенез заболевания, факторы риска, принципы профилактики). Казань, 2015. 142 с. [Latfullin I.A. Ateroskleroz (kratkiye svedeniya istorii razvitiya, prichiny, patogene-z zabolevaniya, faktory riska, printsipy profilaktiki). Kazan', 2015. 142 s. (in Russian)].
- Мазур Н.А. Практическая кардиология. М.: Медпрактика-М, 2015. 680 с. [Mazur N.A. Prakticheskaya kardiologiya. M.: Medpraktika-M, 2015. 680 s. (in Russian)].
- Турмова Е.П. Атеросклероз: иммунологические и метаболические звенья патогенеза (клинико-экспериментальное исследование): дис. ... д-ра мед. наук. Владивосток, 2015. 294 с. [Turmova Ye.P. Ateroskleroz: immunologicheskiye i metabolicheskiye zven'ya patogeneza (kliniko-eksperimental'noye issledovaniye): dis. ... d-ra med. nauk. Vladivostok, 2015. 294 s. (in Russian)].
- Каштанова Е.В. Патогенетически значимые биомаркеры коронарного атеросклероза и его осложнений: дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 2016. 197 с. [Kashtanova Ye.V. Patogeneticheski znachimyye biomarkory koronarnogo ateroskleroza i yego oslozhneniy: diss. ... d-ra med. nauk. Novosibirsk, 2016. 197 s. (in Russian)].
- Ткаченко Е.И., Петраш В.В., Орешко Л.С. и др. Факторы риска развития атеросклероза в онтогенезе // Современные проблемы науки и образования. 2016. №6 [Tkachenko Ye.I., Petrash V.V., Oreshko L.S. i dr. Faktory riska razvitiya ateroskleroza v ontogeneze // Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2016. №6 (in Russian)]. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25815> (дата обращения: 04.08.2018).
- Fruchart J.-C. Pathophysiology of stages of development of atherosclerosis. Handbook of dyslipidemia and atherosclerosis. France, University of Lille. 2003. Part 1. P.1–65.
- Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis // Nature. 2011. Vol. 473 (7347). P.317–325.
- Давыдовский И.В. Общая патология человека. М.: Медицина, 1969. 612 с. [Davydovskiy I.V. Obshchaya patologiya cheloveka. M.: Meditsina, 1969. 612 s. (in Russian)].

- Лопухин Ю.М. Вместе с пациентом — против атеросклероза // Наука и жизнь. 1990. №4. С.26–34 [Lopukhin Yu.M. Vmeste s patsiyentom — protiv ateroskleroza // Nauka i zhizn'. 1990. №4. S.26–34 (in Russian)].
- Шогенова М.Х., Жетишева Р.А., Карпов А.М. и др. Роль окисленных липопротеинов низкой плотности и антител к ним в иммуно-воспалительном процессе при атеросклерозе // Атеросклероз и дислипидемия. 2015. №2. С.17–21 [Shogenova M.Kh., Zhetisheva R.A., Karpov A.M. i dr. Rol' oksislennykh lipoproteinov nizkoy plotnosti i antitel k nim v immuno-vospalitel'nom protsesse pri ateroskleroze // Ateroskleroz i dislipidemiya. 2015. №2. S.17–21 (in Russian)].
- Бисярина А.П., Яковлев В.М., Кукса П.Я. Артериальные сосуды и возраст. М.: Медицина, 1986. 224 с. [Bisyarina A.P., Yakovlev V.M., Kuksa P.Ya. Arterial'nyye sosudy i vozrast. M.: Meditsina, 1986. 224 s. (in Russian)].
- Berenson G.S., Srinivasan S., Bao W. et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults // N. Engl. J Med. 1998. Vol. 338. P.1650–1657.
- Хоффман Дж. Атеросклероз. Детская кардиология / Пер.с англ. М.: Практика, 2006. С.467–475 [Khoffman Dzh. Ateroskleroz. Detskaya kardiologiya / Per.s angl. M.: Praktika, 2006. S.467–475 (in Russian)].
- Юр'ева Э.А., Сухоруков В.С., Воздвиженская Е.С., Новикова Н.Н. Атеросклероз: гипотезы и теории // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2014. №3. С.6–16 [Yur'yeva E.A., Sukhorukov V.S., Vozdvizhenskaya Ye.S., Novikova N.N. Ateroskleroz: gipotezy i teorii // Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2014. №3. S.6–16 (in Russian)].
- Mittal M., Siddigui M.R., Tran K. et al. Reactive Oxygen Species in Inflammation and Tissue Injury // Antioxid Redox Signal. 2014. Vol. 20(7). P.1126–1167.
- Alonso de la Vega J.M., Diaz J., Serrano E. et al. Oxidative stress in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome // Critical Care Medicine. 2002. Vol. 30(8). P.1782–1786.
- Conte E., Megli F.M., Khandelia H. et al. Lipid peroxidation and water penetration in lipid bilayers: a W-band EPR study // Biochim Biophys. Acta. 2013. Vol. 1828(2). P.510–517.
- Cordeiro R.M. Reactive oxygen species at phospholipid bilayers: distribution, mobility and permeation // Biochim Biophys. Acta. 2014. Vol. 1838(1). P.438–444.
- Кузнецов Б.Г. Эйнтштейн. М., 1963. 287 с. [Kuznetsov B.G. Eynshteyn. M., 1963. 287 s.]
- Сперанский А.Д. Элементы построения теории медицины. М. — Л., 1935. 344 с. [Speranskiy A.D. Elementy postroyeniya teorii meditsiny. M. — L., 1935. 344 s. (in Russian)].
- Селье Г. Концепция стресса: как мы ее себе представляем в 1976 году. Новое о гормонах и механизмах действия. Киев: Наукова Думка. 1977. С.27–51 [Sel'ye G. Kontsepsiya stressa: kak my yeyo sebe predstavlyayem v 1976 godu. Novoye o gormonakh i mekhanizmax deystviya. Kiyev: Naukova Dumka. 1977. S.27–51 (in Russian)].
- Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. Пер. с англ. М.: Медгиз, 1960. 255 с. [Sel'ye G. Ocherki ob adaptatsionnom sindrome. Per. s angl. M.: Medgiz, 1960. 255 s. (in Russian)].
- Алякринский Б.С., Степанова С.И. По закону ритма. М.: Наука, 1985. 176 с. [Alyakrinskiy B.S., Stepanova S.I. Po zakonu ritma. M.: Nauka, 1985. 176 s. (in Russian)].
- Неудахин Е.В., Морено И.Г. Углубление представлений о некоторых механизмах формирования хронического стресса // Вопросы практической педиатрии. 2016. Т.11. №5. С.28–37 [Neudakhin Ye.V., Moreno I.G. Uglublenniy predstavleniy o nekotorykh mekhanizmax formirovaniya khronicheskogo stressa // Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2016. T.11. №5. S.28–37 (in Russian)].
- Панин Л.Е. Биохимические механизмы стресса. Новосибирск: Наука. 1983. 232 с. [Panin L.Ye. Biokhimicheskiye mekhanizmy stressa. Novosibirsk: Nauka. 1983. 232 s. (in Russian)].
- Казначеев В.П. Некоторые проблемы адаптации и экологии человека в аспекте общей патологии // Вестник АМН СССР. 1979. №11. С.51–57. [Kaznacheyev V.P. Nekotoryye problemy adaptatsii i ekologiyi cheloveka v aspekte obshchey patologii // Vestnik AMN SSSR. 1979. №11. S.51–57 (in Russian)].
- Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. М.: Медицина, 1975. 446 с. [Anokhin P.K. Ocherki po fiziologii funktsional'nykh sistem. M.: Meditsina, 1975. 446 s. (in Russian)].
- Benito M., Lorekzo M., Medina I. Relationship between lipogenesis and glycogen synthesis in maternal and foetal tissues late gestation in the rats // Biochim J. 1982. Vol. 204 (3). P.865–868.
- Неудахин Е.В. Новые теоретические аспекты хронической стрессовой реакции у детей // Педиатрия: проблемы и перспективы (К 70-летию кафедры детских болезней №2 РГМУ) / под ред. В.А. Таболина М., 2001. С.77–83 [Neudakhin Ye.V. Novyye teoreticheskiye aspekty khronicheskoy stressovoy reaktcii u detey // Pediatriya: problemy i perspektivy (K 70-letiyu kafedry detskikh bolezney №2 RGMU) / pod red. V.A. Tabolina M., 2001. S.77–83 (in Russian)].
- Неудахин Е.В. О хроническом стрессе и ассоциированных с ним психовегетативных расстройствах. Детская вегетология / под ред. Р.Р. Шилыаева, Е.В. Неудахина. М., 2008. С.81–104 [Neudakhin Ye.V. O khronicheskoy stressе i assotsiirovannykh s nim psikhovegetativnykh rasstroystvakh. Detskaya vegetologiya / pod red. R.R. Shilyayeva, Ye.V. Neudakhina. M., 2008. S.81–104 (in Russian)].
- Неудахин Е.В., Морено И.Г., Гурьева Е.Н., Иванова С.В. Характер нарушений энергообмена клетки при хроническом стрессе у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2012. Т.4. №2. С.112–118 [Neudakhin Ye.V., Moreno I.G., Gur'yeva Ye.N., Ivanova S.V. Kharakter narusheniy energoobmena kletki pri khronicheskoy stressе u detey // Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2012. T.4. №2. S.112–118 (in Russian)].

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

Эффективность синбиотиков у детей с атопическим дерматитом

Профессор Т.Г. Маланичева, к.м.н. Н.В. Зиятдинова, И.Н. Сердинская

ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: совершенствование методов лечения атопического дерматита (АД) у детей на основании изучения эффективности синбиотика Максилак® Бэби у детей первых лет жизни в составе комплексной терапии.

Материал и методы: обследовано 65 детей с АД в возрасте от 4-х мес. до 2-х лет, разделенных на 2 группы. Основная группа — 35 детей, получающих в составе комплексной терапии синбиотик Максилак® Бэби по 1 пакету-саше в сутки в течение 20 дней. Группа сравнения — 30 детей, получающих только традиционную противоаллергическую терапию, которая в сравниваемых группах не различалась. Проводились клинические обследования с оценкой тяжести АД по шкале SCORAD (scoring of atopic dermatitis — шкала атопического дерматита), а также лабораторно-инструментальные и специфические аллергологические исследования.

Результаты исследования: на фоне проводимой терапии у детей основной группы общий терапевтический эффект составил $91,4 \pm 5,1\%$, а в группе сравнения — $80,0 \pm 4,3\%$, $p < 0,05$. Это проявилось сокращением периода обострения в 1,5 раза — с $13,8 \pm 1,4$ до $9,1 \pm 2,3$ дня, $p < 0,05$. Высокий индивидуальный терапевтический эффект (ИТЭ) в основной группе отмечался в 2 раза чаще, а низкий — 2,3 раза реже, чем в группе сравнения. В основной группе индекс SCORAD снизился в 5 раз — с $29,0 \pm 4,8$ до $5,6 \pm 1,8$ балла, а в группе сравнения — в 3 раза, с $29,3 \pm 4,7$ до $9,8 \pm 1,9$ балла, $p < 0,05$. Долгосрочные позитивные эффекты характеризовались продлением ремиссии в 3 раза, а у 62,8% больных основной группы за время наблюдения отмечалась стойкая ремиссия на фоне уменьшения уровня общего IgE в 3 раза и аллерген-специфических IgE — более чем на 1 класс, а также нормализации кишечной микробиоты.

Заключение: полученные результаты открывают новые возможности применения синбиотика Максилак® Бэби у детей с АД.

Ключевые слова: атопический дерматит, пищевая аллергия, дети, комплексная терапия, микробиота, синбиотик, Максилак® Бэби.

Для цитирования: Маланичева Т.Г., Зиятдинова Н.В., Сердинская И.Н. Эффективность синбиотиков у детей с атопическим дерматитом // РМЖ. 2018. № 9. С. 69–72.

ABSTRACT

Effectiveness of synbiotics in children with atopic dermatitis

T.G. Malanicheva, N.V. Ziatdinova, I.N. Serdinskaya

Kazan State Medical University

Aim: to improve methods of atopic dermatitis (AD) treatment in children on a basis of Maxilac® Baby synbiotic effectiveness study in children of the first years of life as part of complex therapy of this pathology.

Patients and Methods: 65 children with AD at the age from 4 months to 2 years, who are divided into two groups, were examined. A main group consists of 35 children receiving Maxilac® Baby synbiotic as a part of the complex therapy 1 sachet per day for 20 days. A comparison group — 30 children receiving only traditional antiallergic therapy, which in the compared groups did not differ. Clinical examination methods were performed with an assessment of AD severity on a SCORAD scale, as well as laboratory-instrumental and specific allergological methods.

Results: Against the background of ongoing therapy in children of the main group, overall therapeutic effect was $91.4 \pm 5.1\%$, and in the comparison group — $80.0 \pm 4.3\%$, $p < 0.05$. This was manifested by a reduction of exacerbation period by 1.5 times — from 13.8 ± 1.4 to 9.1 ± 2.3 days, $p < 0.05$. A high individual therapeutic effect (HIE) was observed by 2 times more often in the main group of children, and a low HIE was by 2.3 times less frequent than in the comparison group. In the main group of children, the SCORAD index decreased by 5 times — from 29.0 ± 4.8 to 5.6 ± 1.8 , and in the comparison group by 3 times — from 29.3 ± 4.7 to 9.8 ± 1.9 points, $p < 0.05$. Long-term positive effects were characterized by a prolongation of remission by 3 times, and in 62.8% of patients in the main group there was stable remission during an observation period against the background of a 3-fold decrease in a total IgE level and more than 1 class decrease of allergen-specific IgE level, as well as normalization of intestinal microbiota.

Conclusion: the obtained results open new possibilities for using Maxilac® Baby synbiotic in children with AD.

Key words: atopic dermatitis, food allergy, children, complex therapy, microbiota, synbiotic, Maxilac® Baby.

For citation: Malanicheva T.G., Ziatdinova N.V., Serdinskaya I.N. Effectiveness of synbiotics in children with atopic dermatitis // RMJ. 2018. № 9. P. 69–72.

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АД) у детей занимает первое место среди патологий, связанных с пищевой аллергией, а его частота составляет от 15,6 до 35% [1, 2]. АД характеризуется непрерывно рецидивирующим течением, резистентностью к терапии, развитием вторичных осложнений, снижением качества жизни [3, 4]. Эффект от традиционной терапии АД оказывается не всегда достаточно выраженным, часто заболевание имеет волнообразное течение, что придает вопросам выбора рациональной терапии данной формы аллергии особую актуальность. Работы зарубежных и отечественных исследователей последних лет показали, что аллергические проявления являются результатом сложных взаимодействий между генетическими, эпигенетическими, экологическими факторами и микробным воздействием на ранних этапах жизни ребенка [5–7]. Дисбиоз играет ключевую роль в патогенезе АД и способствует появлению клинических симптомов заболевания, а восстановление кишечной микробиоты служит предупреждению и лечению данной патологии [8, 9] и защите от проявлений атопии [10–13]. В профилактике и лечении АД хорошую эффективность показали синбиотики, представляющие собой комбинацию полезных бактерий (пробиотиков) и субстрата для их размножения (пребиотиков). Так, метаанализ продемонстрировал доказательства полезности применения синбиотиков для лечения АД у детей в возрасте 1 года и старше, особенно в случае использования комбинации пробиотических штаммов [14]. К инновационным синбиотикам последнего поколения относится **Максилак® Бэби**, выпускаемый в форме лиофилизата в гранулах, специально для детей с 4-месячного возраста. Он содержит 9 специально подобранных штаммов полезных бактерий, в т. ч. *Lactobacillus rhamnosus GG* и *Bifidobacterium longum BG-7* в концентрации 1 млрд КОЕ + пребиотический компонент — фруктоолигосахариды. Гранулы Максилак® Бэби защищены технологией Micro MURE® (Multi Resistant Encapsulation) двумя оболочками: белковой и из коллоидных полисахаридов. Белковая оболочка позволяет без потери качественного и количественного состава пройти три естественных барьера: кислую среду желудка, соли желчных кислот, пищеварительные ферменты. Оболочка из коллоидных полисахаридов защищает содержимое от воздействия влаги и высоких температур. Максилак® Бэби не содержит лактозы и казеина, что особенно важно для детей с АД, имеющих сенсибилизацию к белкам коровьего молока. Исходя из вышеизложенного определена **цель исследования**: совершенствовать методы лечения АД, изучив эффективность синбиотика Максилак® Бэби у детей первых лет жизни в составе комплексной терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 65 детей с АД в возрасте от 4-х мес. до 2-х лет с младенческой формой заболевания. Из них детей до 1 года — 64,6%, от 1 года до 2-х лет — 35,4%, мальчиков — 50,7%, девочек — 49,3%. У всех детей имела место сенсибилизация к пищевым аллергенам. Среднетяжелое течение заболевания отмечалось у 58,4% пациентов, легкое — у 41,6%. Экссудативная форма диагностирована у 63,1% детей, эритематозно-сквамозная — у 27,7%, лихенификация — у 9,2%. Всем пациентам проводилось углубленное клиническое обследование с оценкой тяжести течения по шкале SCORAD (scoring of atopic dermatitis — шкала атопического дер-

матита) в баллах. При среднетяжелом течении заболевания индекс SCORAD составил 15–40 баллов, при тяжелом — более 40, при легком — до 15 баллов. Назначались лабораторно-инструментальные исследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, кал на яйца глистов и простейшие, кал на дисбактериоз, УЗИ органов брюшной полости) и специфические аллергологические: сбор аллергологического анамнеза, определение общего IgE и аллерген-специфических IgE к пищевым аллергенам (Food Panel).

Наблюдаемые пациенты были разделены на 2 группы. В основную группу вошли 35 детей от 4-х мес. до 3-х лет с АД, получающих в составе комплексной терапии (гипоаллергенная диета, наружные противовоспалительные средства, лечебно-косметический уход за кожей и антигистаминные препараты) синбиотик Максилак® Бэби по 1 пакетик-саше в сутки в течение 20 дней. Группу сравнения составили 30 детей с АД, получающих только комплексную противоаллергическую терапию, которая в сравниваемых группах не различалась. Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу, клиническим формам заболевания и тяжести течения.

Клиническую эффективность синбиотика Максилак® Бэби в комплексном лечении АД у детей оценивали по индивидуальному терапевтическому эффекту (ИТЭ) и общему терапевтическому эффекту. ИТЭ оценивался по срокам наступления ремиссии и снижению индекса SCORAD в динамике. Высоким ИТЭ считался при наступлении ремиссии через 9–10 дней, снижении индекса SCORAD в 3 раза и более; средним — соответственно через 12–14 дней и в 2,0–2,9 раза. Низким ИТЭ считался при наступлении ремиссии через 15 дней и снижении индекса SCORAD менее чем в 2 раза. Общий терапевтический эффект оценивали по проценту больных, продемонстрировавших положительный ИТЭ. Также учитывали и долгосрочные результаты проводимой терапии, которые оценивали по удлинению периода ремиссии, снижению уровня сенсибилизации и по нормализации показателей со стороны микрофлоры кишечника. Статистическую обработку материала проводили с использованием методов вариационной статистики с помощью пакета программ Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных показал, что на фоне использования синбиотика Максилак® Бэби в составе комплексного лечения АД у детей основной группы общий терапевтический эффект составил $91,4 \pm 5,1\%$, а в группе сравнения — $80,0 \pm 4,3\%$, $p < 0,05$. В основной группе со 2–3-го дня от начала лечения отмечалась значительная положительная динамика со стороны кожного процесса: уменьшение площади поражения более чем 2 раза, снижение интенсивности кожного зуда и улучшение качества сна. Полное восстановление ночного сна у 80% пациентов отмечалось к 5–6-му дню от начала терапии. У 82,8% пациентов основной группы в среднем через $9,1 \pm 2,3$ дня отмечалось полное исчезновение воспалительных элементов на коже: гиперемии, лихенификации, расчесов, высыпаний, шелушения и мокнутия, а у части детей из всех симптомов сохранялась только сухость кожи. В группе сравнения у 76,6% детей клиническая ремиссия достигнута в среднем через $13,8 \pm 1,4$ дня, $p < 0,05$.

В группе получающих синбиотик Максилак® Бэби в составе комплексной терапии высокий ИТЭ отмечал-

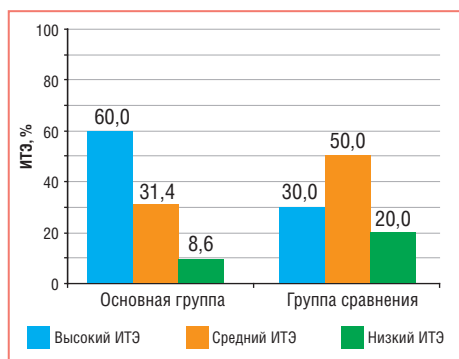


Рис. 1. Индивидуальный терапевтический эффект в сравниваемых группах

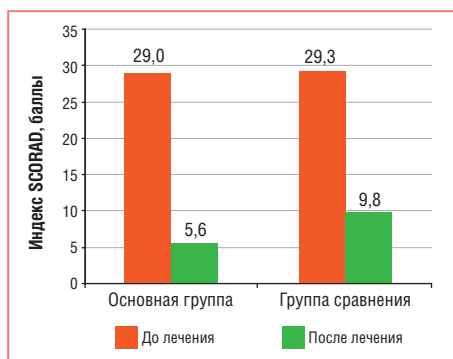


Рис. 2. Динамика индекса SCORAD в сравниваемых группах

ся в 60,0% случаев, а в группе сравнения — только в 30% (рис. 1). Таким образом, высокий ИТЭ в основной группе отмечался в 2 раза чаще, а низкий — 2,3 раза реже, чем в группе сравнения.

В основной группе после проводимой терапии индекс SCORAD снизился в среднем в 5 раз — с $29,0 \pm 4,8$ до $5,6 \pm 1,8$ балла, тогда как в группе сравнения только в 3 раза — с $29,3 \pm 4,7$ до $9,8 \pm 1,9$ балла, $p < 0,05$ (рис. 2).

По данным аллергологического обследования (табл. 1) установлено, что у детей основной группы в 85,7% случаев отмечался повышенный уровень общего IgE в сыворотке крови, а его средние значения после лечения снизились в 3,7 раза. В группе сравнения повышенный уровень общего IgE в сыворотке крови отмечался в 86,6% случаев, а его уровень после лечения уменьшился только в 2,5 раза. У детей основной группы отмечалось повышение в сыворотке крови специфических IgE к белкам коровьего молока в 77,1% случаев, а в группе сравнения — в 76,6%. Показатели аллерген-специфических IgE у детей основной группы через 3 мес. после проведенного лечения свидетельствовали о том, что уровень сенсибилизации к белкам коровьего молока уменьшился более чем на 1 класс (значения показателей уменьшились с очень высокого уровня ++++ до среднего ++, с высокого +++ до низкого +), $p < 0,05$. В группе сравнения темпы снижения специфических IgE в процессе лечения были ниже, и в итоге их уровень снизился на 1 класс и менее (с очень высокого уровня ++++ до высокого ++, с высокого +++ до среднего ++ до низкого +), $p < 0,05$.

В основной группе на фоне купирования кожного процесса отмечалось увеличение количества бифидобактерий с 10^7 – 10^8 до 10^9 – 10^{10} КОЕ на 1 г фекалий, лактобактерий — с 10^5 до 10^6 – 10^7 КОЕ на 1 г фекалий и уменьшение содержания условно-патогенных микроорганизмов (гемолитических, лактозонегативных кишечных палочек, энтерококков и др.).

Изучение долгосрочных клинических результатов в течение 12 мес. показало, что средняя продолжительность ремиссии у детей основной группы увеличилась в 3 раза — с 3-х до 9 мес., а в группе сравнения — только в 2 раза, с 3-х до 6 мес. Обострения после проведенного лечения характеризовались более низкой интенсивностью клинических проявлений со стороны кожного процесса, уменьшением зуда, воспалительных проявлений и сокращением площади высыпаний. За время наблюдения у 62,8% детей основной группы и только у 43,3% группы сравнения отмечались стойкая клиническая ремиссия и отсутствие обострений АД.

Переносимость синбиотика Максилак® Бэби у детей грудного и раннего возраста на протяжении всего курса лечения оценивалась как отличная и хорошая. Побочных эффектов не зарегистрировано.

Таблица 1. Динамика показателей аллергологического обследования у детей с АД в зависимости от вида терапии

Показатели	Общий IgE (МЕ/мл)		Специфические IgE к белкам коровьего молока (% детей)	
	до лечения	после лечения	Снижение уровня более чем на 1 класс	Снижение уровня на 1 класс и менее
Основная группа	350,8±26,7	92,8±10,7*	70,3%*	29,7%
Группа сравнения	345,40±27,2	138,1±11,4	39,1%	60,9%*

* $p < 0,05$ — достоверность различий между основной группой и группой сравнения

МАКСИЛАК®

Бэби

ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД
К ПОДДЕРЖАНИЮ
МИКРОФЛОРЫ ЖКТ

9 ВИДОВ
ПОЛЕЗНЫХ
БАКТЕРИЙ



1 САШЕ
В СУТКИ

НЕ СОДЕРЖИТ
ЛАКТОЗУ

Реклама

СПОСОБСТВУЕТ:
УЛУЧШЕНИЮ ПИЩЕВАРЕНИЯ
УКРЕПЛЕНИЮ ИММУНИТЕТА

www.maxilac.ru

obc pharm

РЕКЛАМА СГР № RU.77.99.11.003.E.002459.06.17 от 01.06.2017 г.

Детям с 4-х месяцев до 2-х лет — 1 саше в сутки, старше 2-х лет и взрослым — 2 саше в сутки. Необходима консультация специалиста.

Выявленные положительные краткосрочные и долгосрочные результаты применения синбиотика Максилак® Бэби в составе комплексной терапии АД, вероятно, обусловлены входящими в их состав пробиотическими бактериями и пребиотиком олигофруктозой, что способствует улучшению пищеварения, подавлению роста патогенной микрофлоры и нормализации микробиоты кишечника, а также восстановлению нормальной функции слизистой оболочки, которая, формируя биопленку, снижает проницаемость тканевых барьеров для токсических продуктов. Нормальная микрофлора кишечника обеспечивает правильное переваривание пищи, эффективное всасывание питательных веществ и витаминов, стимулирует местный иммунитет, предупреждает развитие дисбиоза и аллергии. С одной стороны, пробиотические бактерии, входящие в состав синбиотика, вырабатывают протеолитические ферменты, которые гидролизуют белок молока (это устраняет сенсibiliзирующий фактор и, кроме этого, компенсирует ферментативную недостаточность в случае пищевой непереносимости), с другой стороны, способствуют снижению аллергического воспаления, воздействуя на цитокиновый профиль, и восстанавливают барьерную функцию кишечника.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, включение в состав комплексной терапии АД у детей синбиотика Максилак® Бэби показало общую терапевтическую эффективность в 91,4% случаев, что проявилось сокращением периода обострения в 1,5 раза, высоким индивидуальным терапевтическим

эффектом в 60% случаев, снижением индекса SCORAD в 5 раз. Долгосрочные позитивные эффекты характеризовались продлением ремиссии со стороны кожного процесса в 3 раза, а у 62,8% больных отмечалась стойкая клиническая ремиссия за время наблюдения. Клиническая эффективность проводимой терапии отмечалась на фоне уменьшения уровня общего IgE в 3 раза и аллергенспецифических IgE более чем на 1 класс, а также нормализации кишечной микробиоты. Полученные результаты открывают большой потенциал синбиотика Максилак® Бэби в лечении детей с АД. ▲

Литература

1. Akdis C.A., Agache I. Global atlas of allergy. Zurich: EAACI; 2014. 388 p.
2. Weidinger S., Novak N. Atopic dermatitis // Lancet. 2016. Vol. 387 (10023). P. 1109–1122.
3. Смирнова Г.И. Атопический дерматит у детей: новое в патогенезе, диагностике и лечении // Лечащий врач. 2017. № 4. С. 12–19 [Smirnova G.I. Atopicheskij dermatit u detej: novoe v patogeneze, diagnostike i lechenii. Lechashchij vrach. 2017. № 4. S. 12–19 (in Russian)].
4. Маланичева Т.Г., Хаертдинова Л.А. Энтеросорбция в лечении детей, больных атопическим дерматитом, осложненным грибковой инфекцией // Лечащий врач. 2013. № 6. С. 66 [Malanicheva T.G., Haertdinova L.A. EHnterosorbciya v lechenii detej, bol'nyh atopicheskim dermatitom, oslozhnennym gribkovoj infekciej // Lechashchij vrach. 2013. № 6. S. 66 (in Russian)].
5. Смирнова Г.И., Манкуте Г.Р. Микробиота кишечника и атопический дерматит у детей // Российский педиатрический журнал. 2015. № 6. С. 46–53 [Smirnova G.I., Mankute G.R. Mikrobiota kishhechnika i atopicheskij dermatitu u detej // Rossijskij pediatricheskij zhurnal. 2015. № 6. S. 46–53 (in Russian)].
6. West C.E., Jenmalm M.C., Prescott S.L. The gut microbiota and its role in the development of allergic disease: a wider perspective // Clinical and Experimental Allergy. 2015. Vol. 45(1). P. 43–53.
7. Forsberg A., West C.E., Prescott S.L., Jenmalm M.C. Pre- and probiotics for allergy prevention: time to revisit recommendations? // Clinical and Experimental Allergy. 2016. Vol. 46(12). P. 1506–1521.

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

02 октября 2018 09.00 – 18.00



XII Научно-практическая конференция

СОВРЕМЕННЫЕ ВОПРОСЫ ПЕДИАТРИИ

МЕДЗНАНИЯ⁺

+7 (495) 699-14-65; 699-81-84
info@medq.ru; www.medq.ru

Москва, Новый Арбат, 36
Здание Правительства Москвы
Большой конференц-зал



Масло Дыши с браслетом



Уникальный удобный браслет для активной профилактики.



Эфирные масла, испаряясь с браслета, уничтожают бактерии и вирусы во вдыхаемом воздухе.



- Способствует развитию местного иммунного ответа¹.
- На 65 % уменьшает вероятность заболевания ОРВИ².
- На 71 % сокращает количество осложнений ОРВИ².



Информация для специалистов

10 клинических исследований

БОЛЕЕ 900 УЧАСТНИКОВ



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!
23-25 октября 2018 года состоится

XVII РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»



Это одно из важнейших событий года в жизни педиатрической общест-венности страны. Конгресс вносит достойный вклад в решение проблемы повышения квалификации детских врачей и других специали-стов, работающих в области охраны здоровья детей.

Научно-практические симпозиумы, семинары, школы, круглые столы и дискуссии будут посвящены актуальным проблемам и новейшим достижениям в диагностике и лечении в различных разделах педиатрии: аллергологии и иммунологии, гастроэнтерологии, гематологи-и, вакцинопрофилактике, эндокринологии, кардиологии, генети-ческим заболеваниям, неврологии, нефрологии, неонатологии, нутрициологии, пульмонологии, экзопатологии.

Научная программа будет содержать результаты последних научных достижений в диагностике, лечении и профилактике наиболее распространенных болезней детского возраста.

В рамках Конгресса будут проведены мероприятия для молодых ученых: Конференция «Таболинские чтения» и Конкурс молодых ученых по специальностям педиатрия и стоматология с вручением дипломов.

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

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

Организаторы конгресса:

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

2018

Москва, 23-25 октября

СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:

125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2,

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии

Оргкомитет XVII Российского Конгресса

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

Тел.: +7 (926) 525-16-82, E-mail: congress@pedklin.ru, www.congress2018.pedklin.ru