

ПЕДИАТРИЯ

Авторы номера

Ильенкова Н. А.
Смирнова С. В.
Суровенко Т. Н.
Глушкова Е. Ф.
Спичак Т. В.
Лукина О. Ф.
Горелов А. В.
Плоскирева А. А.
Лаптева Н. М.
Скачкова М. А.
Яблокова Е. А.
Борисова Е. В.
Данилова Е. И.
Трусова О. Ю.
Харитоновна Л. А.
Кучеря Т. В.
Хачатрян Л. Г.
Максимова М. С.
Геппе Н. А.
Крылова Н. А.
Борсуков А. В.
Бекезин В. В.
Плаксина М. И.
Витебская А. В.
Кочкина С. С.
Ситникова Е. П.
и другие

Игорь Ефимович Колтунов

Интервью с профессором,
главным врачом Морозовской детской
городской клинической больницы
читайте на с. 4-5

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Доктор.Ру

№ 6 (123), 2016

Научно-практический медицинский
рецензируемый журнал
«Доктор.Ру» Педиатрия
№ 6 (123), 2016 год

Включен в Перечень российских
рецензируемых научных журналов,
в которых должны быть опубликованы
основные научные результаты
диссертаций на соискание ученых
степеней доктора и кандидата наук

Главный редактор
журнала «Доктор.Ру» Педиатрия

ГЕПЕ Н. А.,
д. м. н., профессор, ГБОУ ВПО «Первый
Московский государственный медицинский
университет имени И. М. Сеченова»
Минздрава России

Редакционный совет
журнала «Доктор.Ру» Педиатрия

БЕЛЬМЕР С. В.,
д. м. н., профессор, академик РАЕН и РАМН

ГОРЕЛОВ А. В.,
д. м. н., профессор

ДРОНОВ И. А.,
к. м. н.

ЗАБОЛОТСКИХ Т. В.,
д. м. н., профессор

КОНДЮРИНА Е. Г.,
д. м. н., профессор

КОНЬ И. Я.,
д. м. н., профессор, академик РАЕН

ЛУКУШКИНА Е. Ф.,
д. м. н., профессор

МАЛАХОВ А. Б.,
д. м. н., профессор

ПОДЧЕРНЯЕВА Н. С.,
д. м. н., профессор

СТУДЕНИКИН В. М.,
д. м. н., профессор

ТАТОЧЕНКО В. К.,
д. м. н., профессор

ЩЕРБАКОВА М. Ю.,
д. м. н., профессор

С полной версией списка членов редакционного
совета журнала «Доктор.Ру» можно ознакомиться
на сайте www.medicina-journal.ru

СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА ЖУРНАЛА «ДОКТОР.РУ» ПЕДИАТРИЯ



Геппе Наталья Анатольевна

Доктор медицинских наук, профессор, заведующая
кафедрой детских болезней ГБОУ ВПО «Первый
Московский государственный медицинский университет
имени И. М. Сеченова» Минздрава России

Уважаемые читатели,

в журнале «Доктор.Ру» обсуждаются самые
актуальные вопросы, что создает авторитет издания
и делает его востребованным в практике врача.

В тематическом выпуске «Доктор.Ру» Педиатрия получают отражение
важнейшие проблемы, обсуждаемые мировым педиатрическим сообществом.

Среди них одно из центральных мест занимают борьба с инфекциями
и вопросы их профилактики. Значимость детских инфекционных болезней
определяется как их распространенностью, высокой контагиозностью,
так и широким диапазоном клинических проявлений, зависящих от самого
инфекционного фактора и от состояния иммунной системы ребенка с первых
месяцев жизни. Бактерии и вирусы могут вызывать и поддерживать течение
соматических болезней, запускать развитие аллергических, иммунокомплексных
или аутоиммунных заболеваний, влияющих на течение хронической
неинфекционной соматической патологии. Инфекционные агенты выступают
триггерами развития системных болезней соединительной ткани у детей,
ювенильных артритов; обсуждается их роль в патогенезе гематологических
заболеваний с учетом особенностей реагирования иммунной системы.

Сохраняет значимость проблема атопии в педиатрии. Атопия является фоном,
отягощающим течение различных болезней, и фактором предрасположенности
к обширному спектру аллергической патологии. В условиях экологического
неблагополучия, широкого использования медикаментов число аллергических
заболеваний растет. Респираторные вирусные инфекции, атипичные
возбудители могут влиять на формирование атопии у лиц с наследственной
предрасположенностью; персистенция респираторных вирусов поддерживает
гиперреактивность бронхов, хроническое воспаление. Большое значение
придается вирусным инфекциям в формировании бронхиальной астмы
и хронических заболеваний легких, в том числе врожденных, на течение
которых оказывает влияние изменение качественного и количественного
состава микробиоценоза респираторного тракта. Изучается также состояние
микробиома организма в целом с периода новорожденности у здоровых детей
и детей с различными заболеваниями.

Одна из наиболее острых проблем — рост резистентности бактерий
к антибиотикам, вызванный использованием этих средств не по показаниям
в медицинской практике и их широким применением в животноводстве
и ветеринарии. Уточнение показаний, ограничения в использовании
антибиотиков при вирусных инфекциях — ведущие современные задачи.

Научно-практический медицинский рецензируемый журнал «Доктор.Ру»
Педиатрия является одним из звеньев непрерывного медицинского
образования и, конечно, не может обойти вниманием все названные проблемы.

INTERVIEW

- 4–5 Prof. I. E. Koltunov: "Pediatric disorders have not become more frequent or complicated. Now we are simply detecting new disorders that we didn't know about earlier, such as orphan and genetic genetically determined diseases..."

PEDIATRICS

- 6–11 **Bronchial Obstruction in Infants: Case-Specific Approach.**
N. A. Ilienkova, S. V. Smirnova, N. A. Solovieva, I. V. Cherepanova
- 12–17 **Asthma and Obesity: It All Starts in Childhood.**
T. N. Surovenko, E. F. Glushkova, L. V. Luss, N. V. Shartanova
- 17–19 **Bronchial Obstruction Following Thyroidectomy in Adolescent Patient.**
T. V. Spichak, O. F. Lukina
- 20–23 **Adsorbents and Cyto- and Mucoprotective Agents Used to Treat Acute Intestinal Infections.**
A. V. Gorelov, A. A. Ploskireva
- 24–28 **Experience with Targeted Therapy in Pompe Disease.**
N. M. Lapteva, M. A. Skachkova, V. G. Korneev, N. F. Tarasenko, E. G. Karpova
- 28–31 **Complicated Crohn's Disease in 17-Year Old Girl: Specific Treatment Aspects.**
A. V. Gorelov, E. A. Yablokova, E. V. Borisova, E. Yu. Polotnyanko, A. A. Kanshina, A. P. Zinkevich
- 32–37 **Efficacy of Enterosorbents in Treating Giardiasis in Children.**
E. I. Danilova, O. Yu. Trusova, E. I. Golovachyova, A. N. Roshchupkin, E. N. Kuznetsova, E. A. Tchernykh
- 38–41 **Using Probiotics in Pediatric Practice: Clinical Study Results.**
L. A. Kharitonova, T. V. Kucherya
- 42–46 **Perinatal Nervous-System Disorders in Pediatric Patients: Functional Outcomes and Ways to Treat Them.**
L. G. Khachatryan, M. S. Maksimova, I. Yu. Ozhegova
- 47–51 **Ways to Improve Treatment Options for Acute Respiratory Viral Infections in Children.**
N. A. Geppe, N. A. Krylova, E. N. Tyurina, E. A. Yablokova
- 52–56 **Diagnostic Potential of Renal Ultrasound Elastography in Children with Metabolic Syndrome.**
A. V. Borsukov, V. V. Bekezin, E. Yu. Kozlova, O. V. Peresetskaya
- 57–62 **Variability of Symptoms in McCune-Albright-Braitsev Syndrome.**
M. I. Plaksina, A. V. Vitebskaya
- 62–67 **Specific Features of Cytomegalovirus Infection: Literature Review.**
S. S. Kochkina, E. P. Sitnikova

68–70 NEWS

70 LIST OF ABBREVIATIONS

Academic and Practical
Peer-Reviewed Medical Journal
Doctor.Ru Pediatrics
No. 6 (123), 2016

The Journal is on an exclusive list of Russian peer-reviewed scientific journals, in which researchers must publish the key scientific results of their Ph.D. and doctoral dissertations.

Editor-in-Chief
Doctor.Ru, Pediatrics

N. A. Geppe

Editorial Board
Doctor.Ru, Pediatrics

S. V. BELMER
A. V. GORELOV
I. A. DRONOV
T. V. ZABOLOTSKIY
E. G. KONDYURINA
I. YA. KON'
E. F. LUKUSHKINA
A. B. MALAKHOV
N. S. PODTCHERNYAEVA
V. M. STUDENIKIN
V. K. TATOCHENKO
M. YU. SHCHERBAKOVA

Journal Director
E. G. Antoniadi,
antoniadi@rusmg.ru

Science Editors:
E. V. Vinnitskaya
T. V. Zabolotskiy
E. B. Tuzlukova
P. L. Shcherbakov
S. I. Erdes

Project Manager
O. V. Elisova, proekt@rusmg.ru

Associate Editor
O. P. Gagalchiy

Editorial Board:
redaktor@rusmg.ru

Medical Director
G. Yu. Knorrning, science@rusmg.ru

For advertising inquiries please contact us at:
reklama@rusmg.ru

Development Team
A. O. Kalinina, obrazovanie@rusmg.ru

Office Manager
reception@rusmg.ru

Journal layout and color scheme
K. S. Ivanova, design@rusmg.ru

Journal Central Office:
23 Novaya Basmanay St., bld. 1a, Moscow, 107078
or P.O. Box 52, Moscow, 107078
Tel.: (495) 580-09-96

■ This is paid promotional information.

Founder: RUSMEDICAL GROUP, a nonprofit partnership involved in developing the Russian medical and healthcare systems.

Printed by: 000 MORÉ Agency
Frequency: 12 issues a year
Circulation: 10,000 copies

Full texts of our articles are available at the scientific electronic library eLIBRARY.ru.

**Директор
журнала** Антониади Е. Г.,
antoniadi@rusmg.ru

**Научные
редакторы** Виннитская Е. В., д. м. н.,
Заболотских Т. В., д. м. н.,
проф.
Тузлукова Е. Б., к. м. н.,
Щербаков П. Л., д. м. н.,
проф.
Эрдес С. И., д. м. н., проф.

**Руководитель
проекта** Елисова О. В., к. м. н.,
proekt@rusmg.ru

**Ответственный
редактор** Гагальчий О. П.

Редакция redaktor@rusmg.ru

**Медицинский
директор** Кнорринг Г. Ю., к. м. н.,
science@rusmg.ru

Реклама reklama@rusmg.ru

Отдел развития Калинина А. О.,
obrazovanie@rusmg.ru

Офис-менеджер reception@rusmg.ru

**Макет и
цветокоррекция** Иванова К. С.,
design@rusmg.ru

Фото на обложке и с. 1, 4
из архива «Доктор.Ру»

Адрес редакции 107078, г. Москва,
ул. Новая Басманная,
д. 23, стр. 1а, а/я 52.
Тел.: (495) 580-09-96

■ — на правах рекламы

Учредитель Некоммерческое
партнерство содействия развитию
системы здравоохранения и медицины
«РУСМЕДИКАЛ ГРУПП».

Свидетельство о регистрации
средства массовой информации
ПИ ФС77-31946 от 23 апреля 2008 г.

При перепечатке текстов и фотографий,
а также при цитировании материалов
журнала ссылка обязательна.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.
Мнение редакции может не совпадать
с мнением авторов.

За точность цитат и библиографических
данных ответственность несут авторы.

Отпечатано в ООО Агентство «МОРЕ».
Периодичность: 12 номеров в год.
Тираж: 10 000 экз.

В научной электронной библиотеке
eLIBRARY.ru доступны полные тексты статей.
Индексируется импакт-фактор РИНЦ.

Подписной индекс журнала в каталоге
Агентства «Роспечать»:
на полугодие — 18413;
на год — 80366.

ДОКТОР.РУ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ПЕДИАТРИЯ

№ 6 (123), 2016 ГОД

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 4–5 Профессор И. Е. Колтунов: «Дети не стали болеть больше или сложнее, просто мы начинаем выявлять новые патологии, которых раньше не знали, например орфанные и генетически детерминированные заболевания...»

ПЕДИАТРИЯ

- 6–11 **Дифференцированный подход к бронхообструктивному синдрому у детей грудного возраста.**
Ильенкова Н. А., Смирнова С. В., Соловьёва Н. А., Черепанова И. В.
- 12–17 **Бронхиальная астма и ожирение. Все начинается с детства.**
Суровенко Т. Н., Глушкова Е. Ф., Лусс Л. В., Шартанова Н. В.
- 17–19 **Синдром бронхиальной обструкции у подростка после струмэктомии.**
Спичак Т. В., Лукина О. Ф.
- 20–23 **Сорбционная и цитомукопротективная терапия острых кишечных инфекций.**
Горелов А. В., Плоскирева А. А.
- 24–28 **Опыт применения таргетной терапии при болезни Помпе.**
Лаптева Н. М., Скачкова М. А., Корнеев В. Г., Тарасенко Н. Ф., Карпова Е. Г.
- 28–31 **Особенности терапии болезни Крона осложненного течения у девочки 17 лет.**
Горелов А. В., Яблокова Е. А., Борисова Е. В., Полотнянко Е. Ю., Каншина А. А., Зинкевич А. П.
- 32–37 **Эффективность применения энтеросорбентов в терапии лямблиоза у детей.**
Данилова Е. И., Трусова О. Ю., Головачёва Е. И., Рошупкин А. Н., Кузнецова Е. Н., Черных Е. А.
- 38–41 **Применение пробиотика в педиатрической практике: результаты клинического исследования.**
Харитоновна Л. А., Кучера Т. В.
- 42–46 **Функциональные исходы перинатального поражения нервной системы у детей и пути их коррекции.**
Хачатрян Л. Г., Максимова М. С., Ожегова И. Ю.
- 47–51 **Направление совершенствования терапии ОРВИ у детей.**
Геппе Н. А., Крылова Н. А., Тюрина Е. Н., Яблокова Е. А.
- 52–56 **Диагностические возможности ультразвуковой эластографии почек у детей с метаболическим синдромом.**
Борсуков А. В., Бекезин В. В., Козлова Е. Ю., Пересецкая О. В.
- 57–62 **Вариабельность симптомов при синдроме Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева.**
Плаксина М. И., Витебская А. В.
- 62–67 **Особенности цитомегаловирусной инфекции: обзор литературы.**
Кочкина С. С., Ситникова Е. П.

68–70 НОВОСТИ

70 СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

«Время узких специалистов закончилось»

Колтунов Игорь Ефимович — доктор медицинских наук, профессор, главный врач Морозовской детской городской клинической больницы, главный внештатный специалист — педиатр Департамента здравоохранения города Москвы, заведующий кафедрой доказательной медицины медицинского института Российского университета Дружбы народов. Автор и соавтор более чем 200 научных трудов, заслуженный врач Российской Федерации.



— **Игорь Ефимович, Вы из династии врачей?**

— В нашей семье я представитель третьего поколения врачей. Бабушка была военным хирургом, она училась в Первом Московском медицинском институте, была ученицей академика А. Н. Бакулева. Мама окончила Ташкентский медицинский институт и работала стоматологом.

— **Вы продолжительное время работали кардиологом и вдруг перешли в педиатрию. Чем была вызвана такая резкая перемена?**

— Никакой резкой перемены не было, потому что базовое образование у меня педиатрическое. После обучения в Ташкентском педиатрическом медицинском институте я 18 лет проработал в ГНИЦ профилактической медицины, в состав которого входили подразделения, занимавшиеся профилактикой инфекционных заболеваний у детей и подростков. В том числе 15 лет был заместителем руководителя.

— **Как изменилась структура детской заболеваемости в Москве за последнее десятилетие?**

— Популяция детей в Москве не увеличивается: по данным Бюро медицинской статистики Департамента здравоохранения города Москвы, в городе живет примерно 1,8 миллиона детей. И структура детской заболеваемости, основные эпидемиологические показатели ее достоверно не меняются. Можно отметить некоторый рост числа детей, страдающих бронхолегочными заболеваниями. Этому способствует множество факторов, в том числе экологические проблемы московского мегаполиса, изменение климата.

В целом дети не стали болеть больше или сложнее, просто мы начинаем выявлять новые патологии, которых раньше не знали, например орфанные и генетически детерминированные заболевания (различные виды мукополисахаридозов и так далее).

— **В Морозовской больнице уже год функционирует Московский региональный референс-центр врожденных наследственных заболеваний, генетических отклонений, орфанных и других редких заболеваний. Расскажите о нем подробнее.**

— За предшествующие годы Москва достаточно далеко шагнула в развитии педиатрии: были открыты детские городские центры специализированной медицинской помощи — орфанных и других редких заболеваний, неонатального скрининга и так далее. Это позволило сформировать региональный референс-центр для диагностики и лечения редких патологий. В нем работают генетики, неврологи, педиатры, эндокринологи, неонатологи и другие врачи-специалисты. Создание подобных центров — мировая практика. В нашей стране их только два — один находится в Екатеринбурге, другой в Москве, — хотя по решению правительства они должны были быть созданы в каждом субъекте Российской Федерации.

В состав референс-центра столичного региона входит Московский центр неонатального скрининга, где новорожденным проводят анализы на наличие врожденного гипотиреоза, фенилкетонурии, муковисцидоза, галактоземии и адреногенитального синдрома. У нас сейчас выявляют пять наиболее часто встречающихся генетически детермини-

рованных заболеваний, в Европе — от 6 до 19, в Америке — от 6 до 45 в зависимости от штата. И мы идем к тому, чтобы расширять перечень скринируемых патологий.

— **Какими еще возможностями располагает сегодня Морозовская больница?**

— Кроме объединяющего референс-центра, у нас сформированы еще восемь городских центров специализированной медицинской помощи для детей и подростков: гематологии и онкологии, репродуктивного здоровья, по лечению цереброваскулярной патологии (Центр детского инсульта), эндокринологии, ревматологии, гастроэнтерологии, неонатального скрининга, орфанных и других редких заболеваний. В основе их создания лежал мультидисциплинарный подход, который сейчас развивают во всех современных медицинских центрах с внедрением персонализированной доступной, эффективной и качественной медицинской помощи.

В круглосуточном режиме и без выходных в Морозовской больнице работает бригада детских врачей-специалистов — педиатры, неонатологи, неврологи, офтальмологи, оториноларингологи, анестезиологи-реаниматологи, детские хирурги, травматолог, нейрохирург, эндокринолог, гематолог, онколог, эндоскопист. Работают также лабораторная служба, УЗИ, рентген, КТ и МРТ. Бригады врачей-специалистов в таком составе и с возможностями широкого спектра лабораторно-инструментальной и лучевой диагностики нет ни в одном детском стационаре Москвы.

На мой взгляд, Морозовская больница сейчас — самое многопрофильное

детское лечебное учреждение в городе. В год в детские стационары Москвы госпитализируется около 260 тысяч пациентов, и каждый третий ребенок поступает в Морозовскую больницу. В нашем стационаре созданы девять городских клинических центров специализированной медицинской помощи, в которых работают 12 главных внештатных детских специалистов Департамента здравоохранения города Москвы: педиатр, гематолог, онколог, эндокринолог, гастроэнтеролог, ревматолог, пульмонолог, уролог-андролог, генетик, гинеколог, офтальмолог, травматолог-ортопед.

Здесь решается более половины задач, поставленных в области городской педиатрии.

— Какие реформы пришлось провести, чтобы достичь теперешних результатов?

— Надо сказать, что реформирование тогда началось во всем московском здравоохранении. Что касается нашей больницы, то стояла задача создать новое, современное детское лечебное учреждение, способное справиться с любыми проблемами в области педиатрии.

В рамках Программы модернизации здравоохранения города Москвы в Морозовскую больницу в 2011–2015 годах было поставлено и введено в эксплуатацию более 2500 единиц медицинской техники на сумму свыше одного миллиарда рублей (в том числе магнитно-резонансный и компьютерные томографы, ультразвуковые системы среднего, экспертного и премиум-класса, видеоэндоскопические стойки, специализированное офтальмологическое оборудование, оборудование для оснащения реанимационных палат и палат интенсивной терапии, современная многофункциональная медицинская мебель, операционные столы, цифровые рентгеновские комплексы, микроскопы для проведения высокотехнологических офтальмологических операций, аппаратура для искусственной вентиляции легких новорожденных и инкубаторы для выхаживания детей с экстремально низкой массой тела, высокотехнологичное лабораторное оборудование и так далее).

За тот же период у нас были внедрены новые высокотехнологичные методики лечения больных в уроандрологии, нейрохирургии, травматологии, ортопедии, офтальмологии, оториноларингологии, детской эндокринологии, ревматологии, гастроэнтерологии,

неврологии и по другим направлениям оказания медицинской помощи; укомплектованы уникальные операционные нейрохирургического, офтальмологического и иных профилей; открыта реанимация для новорожденных и недоношенных детей на 12 коек.

Эти мероприятия позволили пролечить в 2014 году почти 82 тысячи пациентов (в 2013 году — около 51 тысячи). В 2015 году было пролечено более 102 тысяч детей.

За счет средств городского бюджета в рамках Адресной инвестиционной программы города Москвы на 2014–2017 годы на условиях софинансирования из федерального бюджета на территории Морозовской больницы ведется строительство нового лечебного корпуса на 500 коек, где впервые в структуре Центра детской онкологии и гематологии будет открыто отделение трансплантации костного мозга. В строительство и оснащение нового корпуса на 71 тысячу квадратных метров будет вложено еще около 12 миллиардов рублей.

— В 2015 году в Москве состоялся Первый городской съезд педиатров. Какую цель он преследовал и каковы его итоги?

— Съезд был проведен по инициативе Департамента здравоохранения города Москвы для того, чтобы собрать всех педиатров столицы, независимо от их специализации, в единое педиатрическое профессиональное сообщество, потому что время узких специалистов закончилось: врач должен владеть ультразвуковой диагностикой, читать рентгеновские снимки, расшифровывать кардиограммы и так далее. Наш съезд посетили более трех тысяч врачей-педиатров и детских врачей разных специальностей. Сейчас готовимся к проведению в ноябре 2016 года Второго городского съезда педиатров.

Департамент прилагает все усилия для повышения квалификации педиатров, координации совместных действий между первым звеном, поликлиникой, и стационаром, чтобы вся система была четко сбалансирована. В каждой столичной больнице есть амбулаторное подразделение, где пациенты могут пройти дополнительное обследование.

— Какое участие Департамент здравоохранения города Москвы принимает в развитии обучения в вузах и других образовательных учреждениях?

— У каждого больного, в том числе у ребенка, должен быть свой врач, который вел бы его постоянно, от и до. Это врач-педиатр, имеющий вторую специальность по требуемому для данного пациента профилю оказания медицинской помощи: гастроэнтерологии, гематологии, онкологии, эндокринологии и так далее.

В прошлом году по решению Департамента ряда больниц впервые была выдана лицензия на постдипломное образование. Морозовская и Боткинская больницы получили лицензии на ординатуру, аспирантуру, различные курсы повышения квалификации врачей и медицинских сестер. В Боткинской больнице впервые в городе открыли великолепнейший симуляционный центр для выработки у врачей именно профессиональных тактильных навыков.

Департамент впервые за всю историю московского здравоохранения оплачивает обучение врачей за границей. Все действия направлены на реорганизацию системы непрерывного образования, внедрение положений Болонского соглашения.

— Произошли ли существенные изменения в медицинской нормативно-правовой документации?

— Критерии эффективности лечебного процесса, оценки деятельности специалиста, качества лечения пока еще не регламентированы.

В настоящее время на базе Морозовской больницы работает организационно-методический отдел по педиатрии Научно-исследовательского института организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы, и для того, чтобы наука не отрывалась от реальности, такие отделы должны располагаться на базе всех крупнейших лечебных учреждений.

Основное направление деятельности нашего отдела — краудсорсинг, то есть опрос населения, пациентов, получение обратной связи от них. На основании жалоб и предложений пациентов будут происходить организационные, структурные и функциональные изменения в работе учреждения.

— Что Вы пожелали бы своим коллегам-педиатрам?

— Стремления к постоянному совершенствованию, самообразованию.

Специально для *Доктор.Ру*
Елисова О. В.

Дифференцированный подход к бронхообструктивному синдрому у детей грудного возраста

Н. А. Ильенкова¹, С. В. Смирнова^{1, 2}, Н. А. Соловьёва^{1, 3}, И. В. Черепанова^{1, 2}

¹ Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

² Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, г. Красноярск

³ Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 имени И. С. Берзона

Цель исследования: выделение наиболее значимых предикторов для различных вариантов бронхообструктивного синдрома (БОС) у детей грудного возраста на основе изучения анамнестических данных, особенностей клинической картины и факторов риска для оптимизации дифференциальной диагностики и уточнения прогноза заболевания.

Дизайн: нерандомизированное исследование серии случаев.

Материалы и методы. Обследованы 343 ребенка грудного возраста (с 1 до 12 месяцев), которые поступили в стационар с БОС. Использовались клинические методы исследования (осмотр, сбор анамнеза, выявление факторов риска) и статистическая обработка данных.

Результаты. Выделены три варианта БОС: БОС неинфекционного генеза, БОС инфекционного генеза и БОС на фоне бронхолегочной дисплазии. В этих группах выявлены различия клинической картины, анамнестических данных и факторов риска. С помощью логистического регрессионного анализа определены значимые предикторы и построены модели клинико-патогенетических вариантов БОС.

Заключение. Выявление значимых предикторов различных вариантов БОС у детей грудного возраста позволит оптимизировать дифференциально-диагностический подход при лечении, диспансеризации и определении прогноза у детей, перенесших БОС в грудном возрасте.

Ключевые слова: бронхообструктивный синдром, wheezing-фенотипы, дифференциальная диагностика, дети грудного возраста.

Bronchial Obstruction in Infants: Case-Specific Approach

N. A. Ilienkova¹, S. V. Smirnova^{1, 2}, N. A. Solovieva^{1, 3}, I. V. Cherepanova^{1, 2}

¹ V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia

² Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk

³ I. S. Berzon Krasnoyarsk Interregional Clinical Hospital No. 20

Study Objective: To identify the most significant predictors of different types of bronchial obstruction in infants, based on a review of their medical-history data, specific clinical manifestations, and risk factors. This was done to optimize the differential diagnosis and to clarify the prognosis.

Study Design: This was a nonrandomized study of a case series.

Materials and Methods: Overall, 343 infants, aged 1 to 12 months, were examined in the study. These infants had bronchial obstruction at the time of their admission to hospital. The study methods included clinical-examination methods (physical examination, history-data collection, and an assessment for risk factors) and a statistical analysis.

Study Results: The authors identified the following three types of bronchial obstruction: bronchial obstruction of non-infectious origin, bronchial obstruction of infectious origin, and bronchial obstruction associated with bronchopulmonary dysplasia. The study showed that these groups differ in terms of the clinical picture, patients' medical-history data and risk factors. A logistic regression analysis was used to identify significant predictors of different types of bronchial obstruction that have different clinical and pathogenic features and to create models of these types.

Conclusion: Identification of significant predictors of different types of bronchial obstruction in infants will help optimize a differential diagnostic approach to assessing their prognosis and providing treatment and regular follow-up to children who had bronchial obstruction in infancy.

Keywords: bronchial obstruction, wheezing phenotypes, differential diagnosis, infants.

Бронхообструктивный синдром (БОС) является одним из наиболее распространенных симптомокомплексов в практике врача-педиатра. Первые симптомы — одышка и свистящее дыхание (wheezing в англоязычной литературе) — часто появляются у детей уже в раннем возрасте, т. е. до 3 лет [1–3]. По различным данным, от 30% до 50% де-

тей раннего возраста хотя бы однажды переносят БОС, при этом у 30% из них первый эпизод обструкции нижних дыхательных путей регистрируется уже на первом году жизни [3, 4, 6].

Проблемы широкой распространенности БОС у детей, а также гетерогенности его развития, течения и исхода в течение многих лет сохраняют свою актуальность и изучают-

Ильенкова Наталья Анатольевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней с курсом последипломного образования ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1а. E-mail: ilenkova1@mail.ru

Смирнова Светлана Витальевна — д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе, руководитель отдела клинической иммунологии и клеточных технологий НИИ МПС; профессор кафедры клинической иммунологии ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1а. E-mail: svetvita@mail.ru

Соловьёва Нина Александровна — к. м. н., ассистент кафедры детских болезней с курсом последипломного образования ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; врач-педиатр педиатрического отделения для детей грудного возраста КГБУЗ «КМКБ № 20 им. И. С. Берзона». 660014, г. Красноярск, ул. Инструментальная, д. 12. E-mail: solovyeva_nina@mail.ru

Черепанова Ирина Викторовна — аспирант кафедры детских болезней с курсом последипломного образования ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; врач-аллерголог отделения детской аллергологии дневного стационара НИИ МПС. 660020, г. Красноярск, ул. Шахтеров, д. 25. E-mail: redaktor@rustmg.ru

ся учеными и практикующими врачами [4, 11, 14, 19]. Немало сложностей возникает при дифференциальной диагностике данного состояния. Сам по себе БОС имеет характерную клиническую картину, поэтому трудностей с его диагностикой обычно не бывает [13]. Однако, сталкиваясь с БОС у детей грудного возраста на практике, врач, как правило, ставит диагноз «обструктивный бронхит» или «бронхиолит» [7, 12]. При этом БОС может быть следствием аллергического воспаления трахеобронхиального дерева, обтурационной непроходимости или гемодинамических нарушений, а также ремоделирования дыхательных путей (бронхолегочная дисплазия, дистония бронхиального дерева, врожденные пороки развития верхних дыхательных путей). Сложность диагностики заключается еще и в том, что в большинстве случаев симптомы этих заболеваний впервые проявляются на фоне респираторной инфекции [15, 16].

Исход БОС у ребенка раннего возраста предсказать трудно [6]. У большинства детей (до 60%) после 6 лет эпизоды обструкции перестают регистрироваться (транзиторный wheezing, возникающий на фоне ОРВИ или связанный с курением матери), тогда как приблизительно у 40% детей наблюдаются повторяющиеся эпизоды БОС в более старшем возрасте (стойкий wheezing, обусловленный атопией или семейной наследственностью по бронхиальной астме — БА) [17]. Хотя в большинстве случаев симптомы бронхиальной обструкции имеют благоприятный исход, в раннем возрасте они могут быть очень серьезными и приводить к госпитализации. Свистящие хрипы в дошкольном возрасте как предиктор развития в дальнейшем БА являются проблемой во всем мире [8–10, 18]. Установление диагноза БА в раннем возрасте по-прежнему вызывает трудности.

Широкое распространение БОС у детей определяет важность своевременного выявления значимых дифференциально-диагностических признаков, а также установления зависимости между факторами риска и особенностями течения бронхиальной обструкции у детей грудного возраста.

Цель исследования: выделить наиболее значимые предикторы для различных вариантов БОС у детей грудного возраста на основе изучения анамнестических данных, особенностей клинической картины и факторов риска для оптимизации дифференциальной диагностики и уточнения прогноза заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 343 ребенка с БОС в возрасте от 1 месяца до 1 года (средний возраст детей составил $5,7 \pm 0,4$ месяца). Набор пациентов производился на базе Красноярской межрайонной клинической больницы № 20 им. И. С. Берзона (главный врач — к. м. н. В. А. Фокин).

Критерии включения в исследование: дети грудного возраста, поступившие в стационар в течение года с диагнозом:

ми: острый бронхит неуточненный (J20.9 согласно МКБ-10) и острый бронхиолит неуточненный (J21.9).

Критерии исключения: новорожденные; возраст старше 1 года; дети из социально неблагополучных семей и домов ребенка; верифицированные диагнозы: муковисцидоз, инородное тело в дыхательных путях, стенозирующий ларинготрахеит, врожденный стридор, врожденные пороки развития бронхолегочной системы, сердца и сосудов, а также атипичная инфекция (*Chlamydia spp*, *Mycoplasma spp*). Для выявления атипичных возбудителей при затяжном течении БОС у детей проводился иммуноферментный анализ.

С учетом анамнестических данных (контакт с больными ОРВИ; личный и семейный анамнез; особенности раннего неонатального периода — недоношенность, проведение ИВЛ, длительность респираторной поддержки и т. д.) пациентов распределили на три группы: в *первую группу* (n = 247) вошли дети с БОС неаллергического генеза; во *вторую* (n = 77) — дети с БОС аллергического генеза; в *третью* (n = 19) — дети с БОС на фоне бронхолегочной дисплазии (табл. 1).

У всех детей проводили анализ анамнестических данных и особенностей клинической картины, а также оценку факторов риска. С помощью логистического регрессионного анализа были выделены наиболее значимые критерии (предикторы) среди клинико-анамнестических данных и построены модели клинико-патогенетических вариантов БОС. Статистический анализ выполняли с использованием программного обеспечения SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Inc., США) в версии 20.0 для Windows.

Математическая модель логистической регрессии, выражающая зависимость логарифма шанса (логита) от линейной комбинации факторных переменных, была представлена формулой:

$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + \dots)}} ,$$

где p — вероятность прогнозируемого события;

e — математическая константа 2,72;

b_1 — коэффициент при предикторной переменной x_1 ;

x_1 — переменная, показывающая изменение логарифмических шансов, вызванное единичным изменением независимых переменных.

Факт наличия признака представляли в виде бинарной (дихотомической) переменной, где 0 — отсутствие признака, 1 — его наличие. Построение логистических регрессионных моделей осуществлялось методом пошагового исключения прогностических факторов с определением минимального набора предикторов по оценке R-квадрата Нейджелкерка (значение R^2 показывает долю влияния всех предикторов модели на дисперсию зависимой переменной), с расчетом чувствительности и специфичности полученных

Таблица 1

Распределение обследованных детей по полу и возрасту

Варианты БОС	Количество детей, n	Пол, n (%)		Средний возраст, мес.
		мальчики	девочки	
БОС неаллергического генеза (группа 1)	247	127 (51,4)	120 (48,6)	$5,41 \pm 0,18$
БОС аллергического генеза (группа 2)	77	51 (66,2)	26 (33,8)	$4,92 \pm 0,29$
БОС на фоне бронхолегочной дисплазии (группа 3)	19	12 (63,2)	7 (36,8)	$6,63 \pm 0,73$

Примечание. БОС — бронхообструктивный синдром.

моделей. При низкой значимости, или достоверности, включенных переменных (предикторов) часть критериев, входивших в анализ, автоматически отбрасывалась программой. Значимость модели проверялась при помощи критерия χ^2 . При $p < 0,05$ нулевая гипотеза отвергалась.

В качестве основных характеристик описательной статистики применялись процентные доли и их стандартные ошибки (m). Значимость различий качественных признаков оценивали с помощью непараметрического критерия χ^2 Пирсона. При малых размерах выборки использовали точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Оценку риска производили из расчета ОШ в таблицах сопряженности 2×2 с определением 95%-ного ДИ.

Проведено нерандомизированное исследование серии случаев. На первом этапе выполняли анализ клиничко-анамнестических данных и факторов риска БОС в сравниваемых группах. На втором этапе путем логистического регрессионного анализа выявляли дифференциально-диагностические предикторы различных вариантов БОС у детей грудного возраста.

Дизайн исследования согласован этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (протокол № 28/2010 от 10.12.2010). Обязательным условием было наличие информированного согласия родителей на участие в исследовании и обработку персональных данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Первый этап исследования включал в себя сравнительную характеристику БОС у детей грудного возраста по началу развития и длительности течения, анализ частоты встречаемости клиничко-анамнестических параметров и особенностей терапии БОС, а также оценку факторов риска в трех сравниваемых группах.

Анализ частоты встречаемости бронхиальной обструкции разной длительности показал, что продолжительность БОС от 3 до 5 дней статистически значимо чаще отмечалась у детей с БОС неаллергического генеза (38,9%), чем в группах «БОС аллергического генеза» и «БОС на фоне бронхолегочной дисплазии» (26,0% и 10,5% соответственно; при сравнении с обеими группами $p < 0,05$). При этом затяжное течение БОС

(более 7 дней) в первой группе регистрировалось у 19,4% детей, что было статистически значимо реже, чем во второй и третьей группах (36,4% и 52,6% соответственно; при сравнении с обеими группами $p < 0,01$) (табл. 2).

При оценке длительности бронхиальной обструкции, несмотря на однотипность клинических симптомов, отмечено более длительное течение БОС на фоне бронхолегочной дисплазии ($8,63 \pm 3,9$ дня, при сравнении с двумя другими группами $p < 0,05$) (рис. 1).

При анализе лекарственных препаратов, применявшихся для лечения БОС, выявлено, что монотерапия β_2 -агонистами статистически значимо чаще назначалась детям с БОС неаллергического генеза (при сравнении с другими группами $p < 0,05$). Ингаляционные кортикостероиды чаще, чем в первой группе (36,6%), применялись при БОС аллергического генеза (59,7%; $p < 0,05$) и на фоне бронхолегочной дисплазии (78,9%; $p < 0,01$). Терапия системными ГК статистически значимо чаще применялась при БОС на фоне бронхолегочной дисплазии (при сравнении с остальными группами $p < 0,05$) (рис. 2).

Среди факторов риска для детей из группы БОС аллергического генеза статистически значимыми оказались:

- крапивница и отек Квинке в анамнезе — отмечены у 9,1% детей (ОШ = 8,333; 95%-ный ДИ: 2,207–31,467);
- аллергические заболевания у родственников — отмечены у 6,5% детей (ОШ = 5,952; 95%-ный ДИ: 1,455–24,353);

Рис. 1. Продолжительность бронхиальной обструкции у детей грудного возраста, дни.

* Различия с первой и со второй группой статистически значимы: $p < 0,05$ (критерий χ^2)

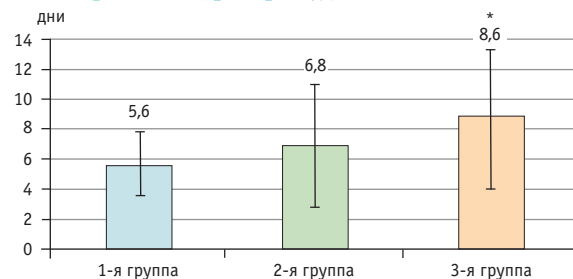


Таблица 2

Длительность бронхообструктивного синдрома у детей грудного возраста

Признак	Группа 1 (n = 247)			Группа 2 (n = 77)			Группа 3 (n = 19)			P
	n	%	M ± b	n	%	M ± b	n	%	M ± b	
Продолжительность БОС до 3 дней	28	11,3	0,11 ± 0,02	5	6,5	0,65 ± 0,03	2	10,5	0,11 ± 0,07	$p_{1,2} = 0,1742$ $p_{1,3} = 0,2482$ $p_{2,3} = 0,0938$
Продолжительность БОС 3–5 дней	96	38,9	0,39 ± 0,03	20	26,0	0,26 ± 0,05	2	10,5	0,11 ± 0,07	$p_{1,2} = 0,0394^*$ $p_{1,3} = 0,0136^*$ $p_{2,3} = 0,1514$
Продолжительность БОС 5–7 дней	75	30,4	0,30 ± 0,03	24	31,2	0,31 ± 0,05	5	26,3	0,26 ± 0,10	$p_{1,2} = 0,1825$ $p_{1,3} = 0,2745$ $p_{2,3} = 0,2894$
Затяжное течение БОС (более 7 дней)	48	19,4	0,19 ± 0,03	28	36,4	0,36 ± 0,06	10	52,6	0,53 ± 0,12	$p_{1,2} = 0,0022^*$ $p_{1,3} = 0,0007^*$ $p_{2,3} = 0,1941$

* Различия между группами статистически значимы (критерии χ^2 и Фишера).

Примечание. БОС — бронхообструктивный синдром.

- БА у родственников II линии родства (бабушки и дедушки) — встречалась у 11,7% детей (ОШ = 4,018; 95%-ный ДИ: 1,604–10,064), что было в 4 раза чаще, чем в группе БОС неаллергического генеза ($p < 0,05$) (рис. 3).

Для БОС на фоне бронхолегочной дисплазии статистически значимыми факторами риска явились:

- пневмония в анамнезе — выявлена у 10,5% детей (ОШ = 5,842; 95%-ный ДИ: 1,262–27,036);
- обструктивный бронхит в анамнезе — обнаружен у 31,6% детей (ОШ = 2,337; 95%-ный ДИ: 1,143–4,779);
- бронхолит в анамнезе — встречался у 10,5% детей (ОШ = 8,763; 95%-ный ДИ: 1,711–44,870), что было в 8 раз чаще, чем в группе БОС неаллергического генеза ($p < 0,05$);

Рис. 2. Терапия для купирования бронхиальной обструкции при различных вариантах бронхообструктивного синдрома, %.

Примечание. БОС — бронхообструктивный синдром;

ГКС — глюкокортикостероиды

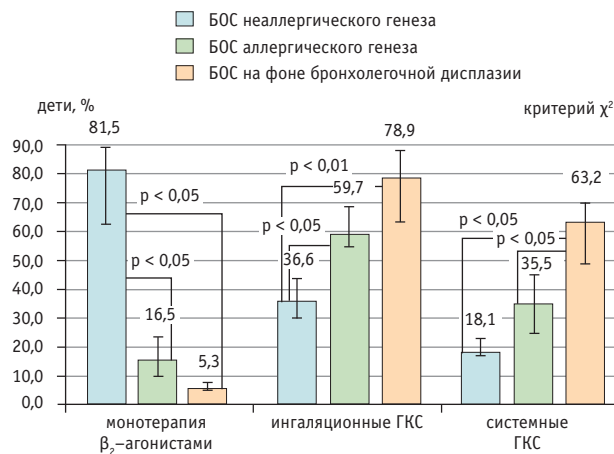


Рис. 3. Ранжирование факторов риска по показателю отношения шансов при различных вариантах бронхообструктивного синдрома.

* $P < 0,05$.

Примечание. БА — бронхиальная астма; БОС — бронхообструктивный синдром



- дефицит массы тела — обнаружен у 63,2% детей (ОШ = 6,373; 95%-ный ДИ: 3,975–10,218), что в 6 раз превосходило показатель в группе БОС неаллергического генеза ($p < 0,01$);
- курение матери — отмечалось у 31,6% детей (ОШ = 2,062; 95%-ный ДИ: 1,015–4,187);
- угрозы выкидыша в I и II половинах беременности — встречались у 47,4% детей (ОШ = 4,382; 95%-ный ДИ: 2,489–7,713) и 31,6% детей (ОШ = 4,572; 95%-ный ДИ: 2,116–9,879) соответственно;
- хронический бронхит у родственников I линии родства (родители, братья и сестры) — отмечен в 10,5% случаев (ОШ = 5,842; 95%-ный ДИ: 1,262–27,036) (см. рис. 3).

На втором этапе исследования с целью выделения наиболее значимых критериев (предикторов) различных вариантов БОС у детей грудного возраста был применен логистический регрессионный анализ.

Среди включенных в исследование детей ($n = 343$) в качестве возможных предикторов оценивались категориальные (прогностические) переменные — данные клинической картины и анамнеза. Предикторы, включенные в уравнения, прошли проверку на коллинеарность и автокорреляцию. При построении логистических регрессионных моделей применяли пошаговое исключение предикторов с учетом достоверности, что позволяло выбрать достоверно значимую модель с оптимальной специфичностью и чувствительностью отобранных переменных на определенном шаге. Критерии шагового отбора: переменная включалась в модель, если вероятность критической статистики критерия укладывалась в заданный порог классификации наблюдений. Интерпретация параметров логистической регрессии производилась на основе величины экспоненциальной функции — $\exp(b)$: если коэффициент b положительный, то $\exp(b) > 1$ и шансы возрастают; если коэффициент b отрицательный, то шансы снижаются. Проверка всех трех моделей на статистическую значимость показала значимость объединенных тестов для коэффициентов каждой модели на определенном шаге при $p < 0,05$.

В логистический регрессионный анализ с целью прогнозирования вероятности развития БОС неаллергического генеза были включены 247 (72,0%) детей; БОС аллергического генеза — 77 (22,5%); БОС на фоне бронхолегочной дисплазии — 19 (5,5%). Как показано в таблице 3, для модели «БОС неаллергического генеза» выявлены предикторы на девятом шаге: наличие гипертермии; длительность БОС 3–5 дней; купирование БОС бронхолитиками; БА у родственников II линии; хронический бронхит у родственников II линии. Для модели «БОС аллергического генеза» определены предикторы на шестом шаге: атопический дерматит в анамнезе; крапивница, отек Квинке в анамнезе; БА у родственников I линии; БА у родственников II линии. Для модели «БОС на фоне бронхолегочной дисплазии» выявлены предикторы на третьем шаге: ИВЛ с первых часов в период новорожденности; необходимость в системных ГКС.

Статистическое описание трех моделей БОС представлено в таблице 4. Чувствительность модели БОС неаллергического генеза составила 78,0%, специфичность — 51,3%. Предсказывающая способность данной модели оказалась не слишком высокой (66,3%), что можно объяснить неспецифичностью предикторов. Это подтверждается и коэффициентом детерминации R^2 Нейджелкерка: на девятом шаге построения модели R^2 был равен 0,196, следовательно, доля влияния анализируемых предикторов для данной модели

Клинико-anamнестические предикторы различных вариантов бронхообструктивного синдрома (итоговая логистическая регрессионная модель)

Переменная (признак)	В (параметрическая оценка)	Стандартная ошибка	Статистика Вальда	Значение	Exp (b)
БОС неаллергического генеза, n = 247 (шаг 9)					
Наличие гипертермии	2,262	0,845	7,174	0,007	9,602
Длительность БОС 3–5 дней	25,241	23,205	< 0,001	0,049	9,166
Купирование БОС бронхолитиками	6,164	1,017	36,698	< 0,001	4,752
Хронический бронхит у родственников II линии	3,082	1,155	7,118	0,008	21,805
БА у родственников II линии	-5,998	0,923	42,248	< 0,001	0,002
БОС аллергического генеза, n = 77 (шаг 6)					
Атопический дерматит в анамнезе	4,246	0,581	53,324	< 0,001	69,841
Крапивница, отек Квинке в анамнезе	-4,251	0,999	18,106	< 0,001	0,014
БА у родственников I линии	-3,330	1,019	10,681	0,001	0,036
БА у родственников II линии	-3,697	0,848	19,002	< 0,001	0,025
БОС на фоне бронхолегочной дисплазии, n = 19 (шаг 3)					
ИВЛ с первых часов в период новорожденности	65,470	406,683	< 0,001	0,047	2,714
Необходимость в системных ГКС	16,780	146,749	< 0,001	0,019	< 0,001

Примечание. БА — бронхиальная астма; БОС — бронхообструктивный синдром; ГКС — глюкокортикостероиды; ИВА — искусственная вентиляция легких.

Статистическое описание моделей [5]

Наблюдаемые группы (пошаговое описание)	Предсказанные группы				
	предсказанная группа итоговой модели	все группы	доля корректных предсказаний, %	коэффициент R ² Нейджелкерка*	
Шаг 9. БОС неаллергического генеза	группа 1	39	11	78,0	0,196
	все группы	19	20	51,3	
Общий процент успешного прогнозирования — 66,3					
Шаг 6. БОС аллергического генеза	группа 2	5	16	98,0	0,260
	все группы	39	29	53,8	
Общий процент успешного прогнозирования — 82,0					
Шаг 3. БОС на фоне бронхолегочной дисплазии	группа 3	8	12	91,1	0,640
	все группы	34	31	93,8	
Общий процент успешного прогнозирования — 99,7					

* Коэффициент R² Нейджелкерка отражает долю влияния анализируемых предикторов на дисперсию модели.

в совокупности равнялась 19,6%. Чувствительность модели БОС аллергического генеза составила 98,0%, специфичность — 53,8%. Общий процент корректных предсказаний на шестом шаге был равен 82,0, а доля влияния анализируемых предикторов в совокупности — 26% по скорректированному коэффициенту детерминации. Чувствительность модели развития БОС на фоне бронхолегочной дисплазии составила 99,1%, специфичность — 93,8%. Предсказывающая способность данной модели оказалась высокой (99,7%), поскольку указанные предикторы весьма специфичны, доля их влияния в совокупности на третьем шаге достигла 64% по коэффициенту детерминации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-anamнестический анализ позволил доказать неоднородность БОС у детей грудного возраста и возможность

выделения различных его вариантов. При дифференциальной диагностике заболеваний врач выделяет набор параметров: жалобы при поступлении в стационар, анамнестические сведения о болезни и жизни ребенка, данные объективного осмотра и результаты инструментальных исследований, а также лечение, которое пациент получал на амбулаторном этапе и в стационаре. Поскольку выбор врачом признаков субъективен, а клиническая картина БОС однотипна, то необходимо выделить наиболее значимых критериев (предикторов) различных вариантов БОС у детей грудного возраста путем статистического анализа.

При ведении детей грудного возраста с БОС следует учитывать выявленные факторы риска: наличие в анамнезе у ребенка острых аллергических реакций (крапивница и отек Квинке), отягощенный семейный аллергологический анамнез

(аллергические заболевания у родственников, БА у родственников II линии родства), являющиеся характерными для БОС аллергического генеза. Выявление детей с признаками атопии и отягощенным аллергологическим анамнезом необходимо для раннего прогнозирования развития рецидивирующего БОС и формирования групп риска по развитию БА.


Выполнено выделение статистических групп БОС с фенотипическим подходом. Использование точных математических методик позволило определить среди клинично-анамнестических данных и факторов риска значимые предикторы, характерные для различных клинично-патогенетических

вариантов БОС у детей грудного возраста, и оптимизировать дифференциально-диагностический подход.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выделение значимых параметров среди клинично-анамнестических данных путем логистического регрессионного анализа может применяться у детей для дифференциальной диагностики бронхообструктивного синдрома (БОС). Это позволит применять дифференцированный подход при лечении, диспансеризации и определении прогноза у детей, перенесших БОС в грудном возрасте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева О. В., Россиев Д. А., Ильенкова Н. А. Применение искусственных нейронных сетей в дифференциальной диагностике рецидивирующего бронхита у детей // Сиб. мед. обозрение. 2010. Т. 66. № 6. С. 75–79.
2. Волков И. К. Дифференциальная диагностика бронхообструктивного синдрома у детей // Медицина неотложных состояний. 2013. Т. 48. № 1. С. 125–128.
3. Зайцева С. В., Муртазаева О. А. Синдром бронхиальной обструкции у детей // Трудный пациент. 2012. Т. 10. № 2–3. С. 34–39.
4. Казачков М. И. Этиология и дифференциальный диагноз хронического кашля у детей // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2013. Т. 58. № 3. С. 54–61.
5. Крыштановский А. О. Анализ социологических данных с помощью пакета SPSS: учеб. пособие для вузов. М.: ИД ВШЭ, 2006. 281 с.
6. Спичак Т. В. Вирусные бронхолиты и их последствия в детском возрасте // Педиатрия. 2013. Т. 92. № 3. С. 89–96.
7. Azad M. B., Coneys J. G., Kozyrskij A. L., Field C. J. et al. Probiotic supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis // BMJ. 2013. Vol. 347: f6471. DOI: 10.1136/bmj.f6471.
8. Brand P. L. P., Boehmer A. M., Vaessen-Verberne A. P. H. Preschool wheezing // ERS handbook of Paediatric Respiratory Medicine / E. Eber, F. Midull, eds. Sheffield, UK: European Respiratory Society, 2013. P. 310–315.
9. Busse W. W., Lemanske R. F. Jr., Gern J. E. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations // Lancet. 2010. Vol. 376. N 9743. P. 826–834.
10. Cano-Garcinuño A., Mora-Gandarillas I.; SLAM Study Group. Wheezing phenotypes in young children: an historical cohort study // Prim. Care Respir. J. 2014. Vol. 23. N 1. P. 60–66.
11. Kerkhof M., Boezen H. M., Granell R., Wijga A. H. et al. Transient early wheeze and lung function in early childhood associated with chronic obstructive pulmonary disease genes // J. Allergy Clin. Immunol. 2014. Vol. 133. N 1. P. 68–76.
12. Moraes L. S., Takano O. A., Mallo J., Solé D. Risk factors associated with wheezing in infants // J. Pediatr. (Rio J.). 2013. Vol. 89. N 6. P. 559–566.
13. Pedersen S. E., Hurd S. S., Lemanske R. F. Jr., Becker A. et al.; Global Initiative for Asthma. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger // Pediatr. Pulmonol. 2011. Vol. 46. N 1. P. 1–17.
14. Savenije O. E., Granell R., Caudri D., Koppelman G. H. et al. Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts: ALSPAC and PIAMA // J. Allergy Clin. Immunol. 2011. Vol. 127. N 6. P. 1505–1512.
15. Schultz A., Devadason S. G., Savenije O. E., Sly P. D. et al. The transient value of classifying preschool wheeze into episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze // Acta Paediatr. 2010. Vol. 99. N 1. P. 56–60.
16. Shaker O. G., Sadik N. A., El-Hamid N. A. Impact of single nucleotide polymorphism in tumor necrosis factor- α gene 308G/A in Egyptian asthmatic children and wheezing infants // Hum. Immunol. 2013. Vol. 74. N 6. P. 796–802.
17. Sigurs N., Aljassim F., Kjellman B., Robinson P. D. et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life // Thorax. 2010. Vol. 65. N 12. P. 1045–1052.
18. Tyutina O., Smirnova S., Ilienikova N. Anamnesis and clinical peculiarities of severe bronchial asthma in children // Eur. Respir. J. 2012. Vol. 40. Suppl. 56. P. S517.
19. Von Mutius E. Trajectories of childhood wheeze // J. Allergy Clin. Immunol. 2011. Vol. 127. N 6. P. 1513–1514. 

Библиографическая ссылка:

Ильенкова Н. А., Смирнова С. В., Соловьёва Н. А., Черепанова И. В. Дифференцированный подход к бронхообструктивному синдрому у детей грудного возраста // Доктор.Ру. 2016. № 6 (123). С. 6–11.

Бронхиальная астма и ожирение. Все начинается с детства

Т. Н. Суровенко¹, Е. Ф. Глушкова², Л. В. Лусс^{2, 3}, Н. В. Шартанова²

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Владивосток

² Институт иммунологии Федерального медико-биологического агентства России, г. Москва

³ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Минздрава России

Цель обзора: осветить современные представления о проблеме сочетания бронхиальной астмы (БА) и ожирения.

Основные положения. Стратегия Всемирной организации здравоохранения по профилактике ожирения в детском возрасте состоит, в частности, в оценке взаимосвязи ожирения и сопутствующей патологии у детей, в том числе БА. Большой интерес вызывают общие механизмы патогенеза БА и ожирения, роль, которую нарушения липидного обмена и иммунной регуляции играют в развитии хронического системного воспаления и воспаления дыхательных путей. С учетом вышеуказанных положений в статье предлагаются методы диагностики ожирения у пациентов с БА и методы лечения БА у больных с коморбидным ожирением.

Заключение. Данные о взаимодействии двух многофакторных заболеваний — ожирения и БА — противоречивы, и, несмотря на многочисленные исследования в этой области, остается еще много нерешенных вопросов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ожирение.

Asthma and Obesity: It All Starts in Childhood

T. N. Surovenko¹, E. F. Glushkova², L. V. Luss^{2, 3}, N. V. Shartanova²

¹ Pacific State Medical University of the Ministry of Public Health of the Russian Federation, Vladivostok

² Institute of Immunology, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow

³ A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia

Objective of the Review: To describe current insights into the comorbidity of asthma and obesity.

Key Points: The World Health Organization strategy for childhood-obesity prevention includes, in particular, an assessment of the relationships between obesity in children and their concomitant disorders, including asthma. Of great interest are asthma and obesity's common pathogenic mechanisms and the contribution of impaired lipid metabolism and immune regulation to chronic systemic inflammation and airway inflammation. With the above notions taken into account, the authors propose several methods to diagnose obesity in asthma patients and to treat asthma in comorbid patients.

Conclusion: Information about the interrelationship between obesity and asthma — two multi-factorial disorders — is controversial. Despite multiple studies in this field, there are still many unresolved problems.

Keywords: asthma, obesity.

Бронхиальная астма (БА) остается на сегодняшний день одной из глобальных проблем общественного здравоохранения: до 10% его ресурсов тратится на лечение БА. По оценкам ВОЗ, в настоящее время около 334 млн людей в мире страдают БА [45], и заболеваемость продолжает расти. По приблизительным данным, распространенность этого заболевания бронхолегочной системы в разных странах на сегодняшний день составляет от 3% до 15%, причем в экономически развитых государствах за последние три десятилетия число лиц с этим диагнозом возросло более чем втрое [26].

Цель обзора: осветить современные представления о проблеме сочетания БА и ожирения.

Ожирение и сахарный диабет 2 типа признаны ВОЗ неинфекционными эпидемиями нашего времени в связи с их широкой распространенностью среди населения и высокими рисками для жизни и здоровья. Хотя риски проявляются больше у взрослого человека, истоки этих состояний нужно искать в детстве. Поэтому ВОЗ была создана Комиссия по ликвидации детского ожирения, которая в январе 2016 г. представила Генеральному директору ВОЗ свой

доклад по результатам двухлетнего изучения уровней ожирения и избыточной массы тела (МТ) среди детей во всем мире. В докладе предлагается ряд рекомендаций правительствам, направленных на прекращение роста количества детей с избыточной МТ и ожирением в возрасте до 5 лет [32].

О чрезвычайной важности решения этой проблемы говорят несколько фактов, представленных в докладе:

1) численность младенцев и детей раннего возраста (от 0 до 5 лет), имеющих избыточную МТ или ожирение, увеличилась в мире с 32 млн в 1990 г. до 42 млн в 2013 г.;

2) в развивающихся странах и странах с формирующейся экономикой (Всемирный банк относит их к странам с низким и средним уровнем дохода) распространенность избыточной МТ и ожирения среди детей на 30% выше, чем в экономически развитых странах;

3) если эта тенденция продолжится, то число младенцев и детей раннего возраста с избыточной МТ к 2025 г. вырастет до 70 млн;

4) если не будут приняты меры, эти младенцы и дети раннего возраста продолжат страдать ожирением в детском, подростковом и взрослом возрасте.

Глушкова Евгения Федоровна — врач аллерголог-иммунолог научно-консультативного отделения ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. 115478, г. Москва, Каширское ш., д. 24, корп. 2. E-mail: glushkovaef@gmail.com

Лусс Людмила Васильевна — д. м. н., профессор, академик РАЕН, заведующая научно-консультативным отделением ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии факультета последипломного образования ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 115478, г. Москва, Каширское ш., д. 24, корп. 2. E-mail: lusslv@yandex.ru

Суровенко Татьяна Николаевна — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО ТГМУ Минздрава России. 690002, Приморский край, г. Владивосток, пр-т Острякова, д. 2. E-mail: tatiana.surovenko@gmail.com

Шартанова Наталья Валерьевна — к. м. н., врач аллерголог-иммунолог отделения бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. 115478, г. Москва, Каширское ш., д. 24, корп. 2. E-mail: nshartanova@yandex.ru

Пристальное внимание к проблеме избыточной МТ уделяется вследствие доказанной связи детского ожирения с широким спектром серьезных осложнений и повышенным риском раннего развития диабета, сердечно-сосудистых и других заболеваний [12]. Хронические заболевания органов дыхания не входят в перечень патологических состояний, связанных с ожирением, хотя известно, что улучшение условий жизни способствует росту не только ожирения, но и заболеваемости БА [16]. Кроме того, ожирение связано с широким диапазоном сосуществующих и сопутствующих заболеваний, которые могут повлиять на течение БА. Например, тучные дети и взрослые имеют более высокий риск развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [22]. ГЭРБ, по мнению многих авторов, оказывает влияние на реактивность дыхательных путей у пациентов с БА и на ее контроль, хотя нет достаточных доказательств связи между ГЭРБ и увеличением заболеваемости БА [34]. Избыточная МТ и ожирение связаны с повышенным риском развития апноэ сна и ассоциированных с ним симптомов. В свою очередь, обструктивное апноэ сна может привести к усилению воспаления дыхательных путей, вызвав ухудшение течения и/или стойкие симптомы БА [38]. В неконтролируемом исследовании, проведенном у детей с ночным апноэ, выявлено, что аденонозилэктомия приводит не только к улучшению течения обструктивного апноэ сна, но и к снижению частоты симптомов и обострений БА [24].

Эпидемиологические исследования показали, что среди больных аллергическими заболеваниями значительно выросла доля лиц с избыточной МТ [18, 23].

В исследовании, которое провели В. Лысогора и соавт. (2013), выявлена прямая корреляционная связь между МТ и уровнем общего IgE, а также обнаружена более высокая частота сывороточных специфических IgE к широкому кругу аллергенов у детей с избыточной МТ и ожирением [4, 17]. А поскольку аллергопатология является предиктором БА и часто предшествует ее развитию, есть основания полагать, что в механизме реализации этого процесса существенную роль играет ожирение ребенка.

В детском возрасте атопический вариант БА преобладает и сенсибилизация встречается в 80–90% случаев, особенно часто — к клещам домашней пыли [36]. Поэтому неудивительно, что при общем росте частоты ожирения растет и число детей с избыточной МТ и ожирением среди больных БА детского возраста. Вопрос же о том, способствует ли ожирение развитию БА как независимый фактор риска, остается открытым, несмотря на множество работ в этом направлении. Значимость влияния ожирения на течение БА может изменяться в зависимости от пола, возраста и атопического статуса. Большинство авторов, исследующих данную проблему, указывают на отсутствие роли атопии и эозинофильного воспаления при сочетании БА и ожирения и выделяют этот вариант как отдельный фенотип БА [37, 39, 41].

Связь между ожирением и БА обнаружена у японских детей школьного возраста [28] и у корейских подростков [47]. Однако при наблюдениях, проведенных у 48 китайских школьников, взаимосвязи между ожирением, БА и атопией установить не удалось [25].

Два больших исследования, ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) и NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) III фазы, также не показали связи ожирения и БА [42]. В другом крупном исследовании сделан вывод, что ожирение у детей, как и во взрослой популяции больных БА, теснее связано с не-

атопической формой БА, чем с атопической [40]. На наш взгляд, такие разночтения закономерны и лишь подчеркивают гетерогенность БА у детей. Преобладающим в детском возрасте является атопический фенотип БА, при котором может наблюдаться коморбидность с ожирением. Но у детей с первичным ожирением возможен и другой фенотип БА, где первичными являются нарушения липидного обмена и лишь затем нарушается механика дыхания, повышается бронхиальная реактивность и развиваются характерные для БА обструктивные нарушения дыхания.

Ожирение само вызывает значительные нарушения дыхания, ухудшая переносимость физических нагрузок. К дыхательным расстройствам, связанным с ожирением, относятся нарушения механики дыхания: уменьшение легочных объемов, повышение сопротивления мелких дыхательных путей, нарушения регуляции дыхания. Наличие избыточной жировой ткани во внутригрудном и внутриабдоминальном пространстве снижает возможность полного расправления легких, создает необходимость в усиленном дыхании, приводит к рестрикции (снижается жизненная емкость легких, уменьшается максимальная вентиляция), ухудшает вентиляцию легких вплоть до возникновения ателектазов [43]. Все эти нарушения механики дыхания имеют бóльшую выраженность у взрослых. У детей их влияние может варьировать вплоть до отсутствия какой-либо значимости для провокации симптомов БА в связи с возрастной эластичностью грудной клетки, гладкой мускулатуры бронхов [13].

БА является заболеванием целостного организма, в которое вовлекаются основные системы и составные части метаболизма, в том числе обмен липидов. Липиды — важнейшие компоненты клеток и тканей организма, активно участвующие в обеспечении жизнедеятельности [6]. Липидный обмен хорошо изучен, описаны его взаимодействия с другими видами обмена, в том числе углеводным, участие в поддержании баланса витаминов и других системных процессах. Известно, что ЛПНП осуществляют прямой транспорт холестерина в системе циркуляции к местам утилизации или депонирования, а ЛПВП обеспечивают захват избыточного холестерина из клеток периферических тканей и его обратный транспорт в печень для окисления в желчные кислоты и выведения с желчью.

У тучных детей рано определяются нарушения в обмене липидов: при обследовании 49 детей с избыточной МТ в возрасте 2,5–7 лет ($6,2 \pm 0,2$ года) были выявлены: абдоминальное ожирение (у 71,4%), дислипидемия (у 28,6%), инсулинорезистентность (у 36,7%), неалкогольная жировая болезнь печени (у 14,3%) [5].

Липидтранспортная система участвует в процессах пролиферации и дифференцировки лимфоидной системы как источник холестерина и жирных кислот. При этом липиды принимают участие в иммунорегуляции: содержание общих Т-лимфоцитов, Т-хелперов, В-лимфоцитов, уровни антител к вирусам кори, краснухи, цитомегаловирусу зависят от показателя холестерина в крови [10]. При обследовании 42 детей, получавших гипохолестериновую диету в течение 6 месяцев, на фоне значительного снижения общего холестерина сыворотки крови выявлялось достоверное уменьшение содержания субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺), однако общее число лимфоцитов было в пределах нормы [27]. Предполагается, что иммуномодулирующее влияние липопротеинов реализуется путем воздействия на пролиферативную активность Т- и В-лимфоцитов, функцию регуляторных Т-супрессоров и продукцию ими цитокинов. Липопротеины оказывают регуляторное действие

на иммунный ответ, метаболизм клеток системы иммунитета и антигеннезависимую устойчивость к патогенам [19]. Действительно, изменения резистентности организма у тучных детей проявляются практически сразу после рождения, многие из них относятся к группе часто болеющих детей. В дальнейшем у них отмечается высокая частота патологии лор-органов с формированием хронических тонзиллитов, аденоидитов, синуситов, фарингитов. У детей с ожирением чаще, чем у не имеющих ожирения, наблюдаются проявления пищевой аллергии и атопического дерматита, которые являются факторами риска развития БА [3].

С учетом общеизвестного факта возникновения вторичной гиперлипидемии при ожирении приведенные выше данные представляют несомненный интерес в плане обоснования научной гипотезы, объясняющей взаимосвязь первично избыточной МТ и заболеваемости БА. С нарушениями липидного обмена через их влияние на Т-систему иммунитета могут быть связаны рост заболеваемости и нарастание тяжести течения БА, которые отмечаются в мире в последние десятилетия.

Из эндогенных процессов у детей наиболее полно изучен оксидативный стресс при тяжелой БА. Он проявляется увеличением содержания недоокисленных продуктов, что усугубляет бронхоспазм и повышает продукцию слизи в просвете бронхов. Рост уровня малонового диальдегида и снижение содержания глутатиона в выдыхаемом воздухе и плазме крови свидетельствуют о повреждении липидного компонента клеточных мембран и крайне тяжелом течении БА у детей [33].

Взаимосвязи избыточной МТ и вторичной гиперлипидемии, связанной с избытком жировой ткани, с показателями Т-клеточного иммунитета (с учетом пролиферативной активности и апоптотической способности Т-лимфоцитов), а также другие иммунологические механизмы их влияния у больных БА требуют дальнейшего уточнения.

С другой стороны, давно доказано участие лейкотриенов (ЛТ) как конечных продуктов распада фосфолипидов мембран в формировании и поддержании воспаления. Их активация обуславливает бронхиальную обструкцию вследствие спазма дыхательных мышц, развитие отека слизистой оболочки бронхов из-за выхода жидкости и белка из сосудов, а также увеличение секреции мокроты. Наибольшее внимание исследователей было обращено на изменения цистеиниловых ЛТ 4-й и 5-й серий (С, D, E и др.). Так, при изучении спектра ЛТ у детей отмечалось, что в лейкоцитах условно здоровых детей преобладают ЛТ 5-й серии — метаболиты омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ω 3-ПНЖК). У детей, больных БА, регистрировалось увеличение синтеза провоспалительных сульфидопептидных ЛТ 4-й серии (производных ω 6-ПНЖК) — ЛТС4 и ЛТЕ4, — а при наличии ожирения были отмечены повышение уровня ЛТD4 и изменение соотношения между ЛТ 4-й и 5-й серий, а также между отдельными видами сульфидопептидных (С, D, E) и нессульфидопептидных (В) ЛТ, которые синтезируются нейтрофильными лейкоцитами [9].

Поэтому так важна организация полноценного сбалансированного питания при лечении БА у детей с метаболическими нарушениями и ожирением. Сложившееся в процессе эволюции оптимальное для человека соотношение омега-6/омега-3 жирных кислот составляет 2 : 1 [35]. При современном режиме питания большинство населения планеты потребляет омега-6 жирные кислоты в количестве, в 25 раз превышающем этот показатель. Доказано, что диета, богатая антиоксидантами, омега-3 жирными кислотами, снижает вероятность появления рецидивирующих хри-

пов у детей раннего возраста [15]. Диета с преобладанием ω 6-ПНЖК увеличивает продукцию медиаторов воспаления из 5-липоксигеназного каскада (пути), усугубляя выброс свободных радикалов и оксидативный стресс [31], тогда как нормализация баланса ω 3-/ ω 6-ПНЖК ведет к улучшению показателей контроля БА. При перестройке соотношения ПНЖК с преобладанием насыщенных жирных кислот в фосфолипидных слоях мембран лейкоцитов повышается выделение продуктов 5-липогеназного пути: ЛТ, ФНО- α , других молекул, играющих важную роль в патогенезе БА и ее терапии [29]. Применение ингибиторов сульфидопептидных ЛТ (монтелукаст) способствует снижению уровней ЛТС4, ЛТЕ4, ЛТD4. Однако названные препараты не оказывают влияния на показатель ЛТВ4, что обуславливает поиск путей коррекции уровня именно данного ЛТ у детей с ожирением.

В этом плане вызывает интерес исследование, выявившее снижение уровня ЛТВ4 у детей, больных ожирением, в сравнении с детьми, имеющими нормальную МТ [8]. При этом ни у одного больного ожирением не выявлено ЛТD5 — преобладающего вида ЛТ у здоровых, что, по мнению авторов, может быть связано с недостаточным поступлением ПНЖК, особенно омега-3-класса, в рацион детей с ожирением. Это указывает на позитивную перспективу применения препаратов омега-3 для коррекции продукции ЛТВ4 у больных БА с ожирением или внесения изменений в рацион таких пациентов с помощью введения обогащенных омега-3 продуктов на фоне использования антилейкотриеновых препаратов (как дополнение к интраназальным ГКС или в качестве монотерапии) [29].

В последнее десятилетие показано, что жировая ткань — вовсе не склад питательных веществ, она метаболически активна и секретирует в кровотоки множество биологически активных веществ, включая гормон лептин, цитокины ФНО- α , ИЛ-6 и другие адипокины (адипонектин и резистин). Гипертрофия адипоцитов, имеющая место при ожирении, существенно изменяет как функцию жировой ткани, так и ее клеточный состав. Имеющиеся данные позволяют рассматривать ожирение как заболевание, одним из составных элементов которого является состояние хронического воспаления, охватывающего весь организм в целом [20]. Это воспаление характеризуется малой интенсивностью, однако способно оказывать системное действие, в том числе на органы дыхания тучных людей.

Причем надо учитывать, что детство — возраст, когда закладывается количество адипоцитов. Адипоциты способны к делению, и увеличение объема жировой ткани дополняется ростом их числа: у здоровых детей — до 3 лет, при ожирении — до 12 лет. В это время происходит рост ребенка, которому свойственны свои возрастные закономерности, и диагностические критерии ожирения, принятые для взрослых, не совсем подходят для детей. Хотя для диагностики ожирения у детей, как и у взрослых, применяется индекс массы тела (ИМТ), его значения зависят от возраста и пола ребенка.

Согласно определению ВОЗ, ожирение — это аномальные и излишние жировые отложения, которые могут нанести ущерб здоровью. Ожирение у младенцев и детей определяется в соответствии со стандартами ВОЗ в отношении роста и развития детей (по показателям: длина тела/рост — возраст; МТ — возраст; МТ — рост; ИМТ — возраст) и стандартами ВОЗ для детей и подростков 5–19 лет (ИМТ — возраст) [32].

Поэтому при массовых обследованиях детей для выделения групп с пограничными значениями ИМТ и возможными патологическими отклонениями признаков применяются

таблицы центильного типа: параметры, превышающие 95-й центиль, указывают на ожирение [2].

Известно, что абдоминальный тип ожирения более тесно связан с развитием метаболических нарушений как у детей, так и у взрослых, поэтому для верификации абдоминального ожирения оправданно также применение критерия нормированной по росту окружности талии (ОТ). У детей школьного возраста этот показатель при абдоминальном ожирении чаще более 0,50 до начала пубертата и более 0,49 в пубертате (независимо от пола). Отношение «талия/рост» рассчитывают путем деления ОТ на рост. По мнению А. П. Аверьянова (2003), в схему диагностики должен быть введен также ориентировочный метод — определение ОТ ребенка — как наименее инвазивный и наиболее дешевый способ выявления детей с повышенным риском метаболических осложнений. По данным, полученным авторами при обследовании 75 детей 9–15 лет с ожирением, 96% мальчиков имели ОТ более 74 см, а все девочки — ОТ более 70 см [1].

Определение указанных показателей удобно и в практике пульмонолога/аллерголога при лечении БА у ребенка с повышенной МТ для ориентировочной оценки массы абдоминальной жировой ткани. Именно абдоминальная жировая ткань имеет наибольшую метаболическую активность, секретирует множество провоспалительных адипокинов, что может запустить гиперреактивность бронхов у ребенка и под влиянием внешних раздражителей способствовать появлению симптомов БА. Большое количество жировой ткани и системный, хотя и неинтенсивный, воспалительный процесс поддерживают и усиливают воспаление в дыхательных путях и способствуют утяжелению симптоматики, утрате контроля, недостаточной эффективности базисной терапии ингаляционными ГКС.

Как показано в исследовательской программе CAMP (Childhood Asthma Management Program), вышеописанные метаболические эффекты способствуют воспалению дыхательных путей и препятствуют достижению контроля БА в детском возрасте [21].

В последние годы активно обсуждается другой аспект патогенеза БА и участия в нем системных механизмов — обмен витамина D [29, 30]. Низкий уровень витамина D у пациентов с БА ассоциирован с повышением тяжести и снижением контроля БА, ростом частоты тяжелых обострений, значимым снижением функции легких и увеличением гиперреактивности дыхательных путей [14]. Поскольку витамин D является липофильным, тучные люди подвергаются более высокому риску развития его дефицита [11]. Как показано на группе свыше 1000 детей-астматиков, исследованных в течение четырех лет, оба фактора — низкий уровень витамина D и избыточный вес/ожирение — связаны со снижением ответа на ингаляционные ГКС при оценке функции легких, в частности $ОФВ_1$ [31]. Это говорит о независимом, но потенциально синергетическом влиянии ожирения и недостаточности витамина D на течение БА.

Действительно, при введении вместе с ингаляционными ГКС витамин D модулирует секрецию провоспалительных цитокинов гладкомышечными клетками дыхательных путей. Более того, показано, что после добавления витамина D к клеточной культуре $CD4^+$ -Т-лимфоцитов, полученной от резистентных к ГКС пациентов с БА, снижается их резистентность к ГКС, возможно, посредством индукции ИЛ-10-секретирующих регуляторных Т-клеток [46]. Исследования влияния витамина D на течение БА продолжают, однозначных выводов пока нет. Результаты этих исследований будут иметь непосредственное отношение

к модификации лечения БА у тучных пациентов, у которых уровень витамина D обычно недостаточен.

Дисбаланс в витаминном и антиоксидантном обменах также способствует формированию гиперреактивности бронхов и БА, поэтому питание ребенка должно быть адекватным. Понятие сбалансированного питания меняется в зависимости от возраста ребенка, что создает дополнительные трудности при его организации. Комиссия ВОЗ по ликвидации детского ожирения отмечает, что учет возраста ребенка для организации его питания жизненно необходим. Проблема усугубляется нехваткой информации о правильном подходе к питанию, а также дефицитом и высокой стоимостью здоровой пищи. Агрессивная реклама высококалорийных продуктов и напитков, ориентированная на детей и семьи, обостряет ее еще больше. В некоторых сообществах традиционные представления (например, распространенное убеждение, что толстый ребенок — здоровый ребенок) подталкивают семьи к перекармливанию детей. Известно, что большая МТ при рождении является фактором риска диабета у матери, который напрямую связан с ожирением в раннем возрасте и в последующие периоды жизни ребенка [44]. Продолжительность грудного вскармливания также является важным условием профилактики ожирения у детей. Дети, получавшие искусственное вскармливание первые 6 месяцев жизни, в 2,5 раза чаще страдают ожирением, чем дети, получавшие материнское молоко. Считается, что естественное вскармливание снижает риск аллергических реакций в раннем возрасте [44].

Для детей грудного и раннего возраста ВОЗ рекомендует:

- раннее начало грудного вскармливания — в течение 1-го часа после рождения;
- исключительное грудное вскармливание в первые 6 месяцев жизни;
- введение надлежащего с питательной точки зрения и безопасного прикорма (твердой пищи) в 6-месячном возрасте наряду с продолжением грудного вскармливания до 2 лет и более.

Прикорм, богатый питательными веществами, необходимо предоставлять в надлежащих количествах. Лица, осуществляющие уход, вводя продукты в рацион ребенка при достижении им 6-месячного возраста, должны начинать с небольших количеств и постепенно увеличивать их по мере того, как ребенок становится старше. Детям раннего возраста необходимо получать разнообразные продукты питания, включая мясо, птицу, рыбу и яйца, по возможности часто. Продукты для питания ребенка грудного возраста могут быть специально приготовлены или модифицированы из продуктов, предназначенных для других членов семьи. Надо избегать прикорма с высоким содержанием жиров, сахара и соли.

Детям школьного возраста и подросткам следует:

- ограничивать общее потребление жиров и сахаров;
- повышать уровни потребления фруктов и овощей, а также бобовых, цельных злаков и орехов;
- поддерживать регулярную физическую активность (как минимум 60 минут в день).

На прошедшей в 2012 г. сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения страны договорились противодействовать дальнейшему распространению ожирения среди детей. Это одна из шести глобальных целей в области питания, призванных улучшить питание матерей, младенцев и детей раннего возраста к 2025 г.

Основным положениям доклада комиссии ВОЗ по ликвидации детского ожирения в целом соответствуют и последние российские рекомендации по лечению детей с ожирением [7],

которые должны лечь в основу лечения ожирения у детей с коррекцией по коморбидности с БА. Таким образом, наиболее эффективный план ведения детей с БА на фоне ожирения включает базисную терапию в виде ингибиторов лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст) и ингаляционных ГКС, адекватную бронхолитическую терапию, мероприятия по снижению МТ (сбалансированная диета, ежедневные дозированные физические упражнения с подключением дыхательной гимнастики), адекватные обучающие программы для детей и их родителей с включением как образовательных материалов по аллергии, контролю окружающей среды, технике применения ингаляторов и небулайзеров, так и правил здорового питания. Дети с атопическим фенотипом БА в сочетании с ожирением при условии определения причинно-значимого аллергена могут получать аллергенспецифическую иммунотерапию

сублингвальным и классическим подкожным методом, как и пациенты без сопутствующего ожирения.


Успеха в контроле БА данного фенотипа можно добиться лишь совместными усилиями «врачебной бригады», состоящей, помимо аллерголога и педиатра, из психолога, эндокринолога и специалиста по лечебной физкультуре; их совместные рекомендации жизненно необходимы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные о взаимодействии таких многофакторных заболеваний, как бронхиальная астма и ожирение, достаточно противоречивы. Несмотря на проведение большого количества исследований по изучению указанной проблемы, ответов по-прежнему меньше, чем вопросов. Необходимо продолжить исследования в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверьянов А. П., Болотова Н. В., Дронова Е. Г. Диагностика ожирения у школьников: значение определения массы жировой ткани // *Педиатрия*. 2003. № 5. С. 66–69.
2. Аверьянов А. П., Болотова Н. В., Зотова С. А. Ожирение в детском возрасте // *Лечащий врач*. 2010. № 2. С. 13–15.
3. Леонтьева И. В. Метаболический синдром как педиатрическая проблема // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. 2008. № 3. С. 4–16.
4. Лысогора В. А., Гервазиева В. Б. Ожирение и аллергические заболевания у детей, проживающих в городе Ставрополе // *Мед. вестн. Северного Кавказа*. 2013. № 1. С. 6–9.
5. Павловская Е. В., Строкова Т. В., Сурков А. Г., Богданов А. П. и др. Ожирение у детей дошкольного возраста: метаболические особенности // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. 2013. № 6. С. 91–97.
6. Петеркова В. А., Ремизов О. В. Ожирение в детском возрасте // *Ожирение и метаболизм*. 2004. № 1. С. 17–23.
7. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / Под ред. И. И. Дедова, В. А. Петерковой. М.: Практика, 2014. 442 с.
8. Царев В. П. Клинико-иммунологические особенности течения бронхиальной астмы у больных с избыточной массой тела // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2002. № 2. С. 78–85.
9. Шилина Н. М., Лашенкова Е. А., Сурков А. Г. Изучение спектра лейкотриенов у детей, больных ожирением // *Тезисы XI Всерос. конгр. диетологов и нутрициологов «Питание и здоровье»*. М., 2009. С. 184.
10. Опатов Г. И., Доценко М. Л. Противовирусный иммунитет и состояние липидтранспортной системы // *Мед. панорама*. 2002. № 8. С. 22–27.
11. Alemzadeh R., Kichler J., Babar G., Calhoun M. Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season // *Metabolism*. 2008. Vol. 57. N 2. P. 183–191.
12. Barton M. Childhood obesity: a life-long health risk // *Acta Pharmacol. Sin.* 2012. Vol. 33. N 2. P. 189–193.
13. Boran P., Tokuc G., Pigin B., Oktem S. et al. Impact of obesity on ventilatory function // *J. Pediatr.* (Rio J.). 2007. Vol. 83. N 2. P. 171–176.
14. Bozek A., Warkocka-Szoltysek B., Filipowska-Gronska A., Jarzab J. Montelukast as an add-on therapy to inhaled corticosteroids in the treatment of severe asthma in elderly patients // *J. Asthma*. 2012. Vol. 49. N 5. P. 530–534.
15. Castro-Rodriguez J. A., Garcia-Marcos L., Alfonseda Rojas J. D., Valverde-Molina J. et al. Mediterranean diet as a protective factor for wheezing in preschool children // *J. Pediatr.* 2008. Vol. 152. N 6. P. 823–828.
16. Chinn S., Rona R. J. Can the increase in body mass index explain the rising trend in asthma in children? // *Thorax*. 2001. Vol. 56. N 11. P. 845–850.
17. Ciprandi G., Pistorio A., Tosca M., Ferraro M. R. et al. Body mass index, respiratory function and bronchial hyperreactivity in allergic rhinitis and asthma // *Respir. Med.* 2009. Vol. 103. N 2. P. 289–295.
18. Dixon A. E. Obesity: changing asthma in the 21st century // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012. Vol. 186. N 5. P. 395–396.
19. Edgington T. S., Curtiss L. K. Plasma lipoproteins with bioregulatory properties including the capacity to regulate lymphocyte function and the immune response // *Cancer Res.* 1981. Vol. 41. N 9. Pt. 2. P. 3786–3788.
20. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005. Vol. 115. N 5. P. 911–919.
21. Forno E., Lescher R., Strunk R., Weiss S. et al.; Childhood Asthma Management Program Research Group. Decreased response to inhaled steroids in overweight and obese asthmatic children // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. Vol. 127. N 3. P. 741–749.
22. Jacobson B. C., Somers S. C., Fuchs C. S., Kelly C. P. et al. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 354. N 22. P. 2340–2348.
23. Jensen M. E., Wood L. G., Gibson P. G. Obesity and childhood asthma — mechanisms and manifestations // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2012. Vol. 12. N 2. P. 186–192.
24. Kheirandish-Gozal L., Dayyat E. A., Eid N. S., Morton R. L. et al. Obstructive sleep apnea in poorly controlled asthmatic children: effect of adenotonsillectomy // *Pediatr. Pulmonol.* 2011. Vol. 46. N 9. P. 913–918.
25. Leung T. F., Kong A. P., Chan I. H., Choi K. C. et al. Association between obesity and atopy in Chinese schoolchildren // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2009. Vol. 149. N 2. P. 133–140.
26. Mannino D. M. Surveillance for asthma. United States, 1988–1999 // *MMWR. Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2002. Vol. 51. P. 1–13.
27. Moreno L. A., Sarría A., Lázaro A., Lasiera M. P. et al. Lymphocyte T subset counts in children with hypercholesterolemia receiving dietary therapy // *Ann. Nutr. Metab.* 1998. Vol. 42. N 5. P. 261–265.
28. Okabe Y., Itazawa T., Adachi Y., Yoshida K. et al. Association of overweight with asthma symptoms in Japanese school children // *Pediatr. Int.* 2011. Vol. 53. N 2. P. 192–198.
29. Okamoto M., Mitsunobu F., Ashida K., Mifune T. et al. Effects of perilla seed oil supplementation on leukotriene generation by leucocytes in patients with asthma associated with lipometabolism // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2000. Vol. 122. N 2. P. 137–142.
30. Paul G., Brehm J. M., Alcorn J. F., Holguín F. et al. Vitamin D and asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012. Vol. 185. N 2. P. 124–132.
31. Pepe S. Effect of dietary polyunsaturated fatty acids on age-related changes in cardiac mitochondrial membranes // *Exp. Gerontol.* 2005. Vol. 40. N 8–9. P. 751–758.
32. Report of the Commission on Ending Childhood Obesity. 2016. 68 p. URL: <http://www.who.int/end-childhood-obesity/publications/echo-report/en> (дата обращения — 12.05.2016).
33. Sackesen C., Ercan H., Dizdar E., Soyer O. et al. A comprehensive evaluation of the enzymatic and nonenzymatic antioxidant systems in childhood asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008. Vol. 122. N 1. P. 78–85.
34. Shirai T., Mikamo M., Shishido Y., Akita T. et al. Impaired cough-related quality of life in patients with controlled asthma with gastroesophageal reflux disease // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2012. Vol. 108. N 5. P. 379–380.
35. Simopoulos A. P. Importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids: evolutionary aspects // *World Rev. Nutr. Diet.* 2003. Vol. 92. P. 1–22.
36. Surovenko T., Zgelezova L., Krasnova N. Natural house dust mites (HDM) exposures in children with allergic airway diseases in Khabarovsk and Vladivostok and rates of HDM sensitization // *ERJ*, 2014. 1094 p.
37. Telenga E. D., Tideman S. W., Kerstjens H. A., Hacken N. H. et al. Obesity in asthma: more neutrophilic inflammation as a possible explanation for a reduced treatment response // *Allergy*. 2012. Vol. 67. N 8. P. 1060–1068.
38. Teodorescu M., Polomis D. A., Hall S. V., Teodorescu M. C. et al. Association of obstructive sleep apnea risk with asthma control in adults // *Chest*. 2010. Vol. 138. N 3. P. 543–550.
39. Theron A. J., Steel H. C., Tintinger G. R., Gravett C. M. et al. Cysteinyl leukotriene receptor-1 antagonists as modulators of innate immune cell function // *J. Immunol. Res.* 2014. Vol. 2014. 16 p. ID: 608930.

40. Visness C. M., London S. J., Daniels J. L., Kaufman J. S. et al. Association of obesity with IgE levels and allergy symptoms in children and adolescents: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2006 // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009. Vol. 123. N 5. P. 1163–1169.
41. Visness C. M., London S. J., Daniels J. L., Kaufman J. S. et al. Association of childhood obesity with atopic and nonatopic asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2006 // *J. Asthma.* 2010. Vol. 47. N 7. P. 822–829.
42. Von Kries R., Hermann M., Grunert V. P., von Mutius E. Is obesity a risk factor for childhood asthma? // *Allergy.* 2001. Vol. 56. N 4. P. 318–322.
43. Weiss S. T., Shore S. Obesity and asthma: directions for research // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004. Vol. 169. N 8. P. 963–968.
44. Weng S. F., Redsell S. A., Nathan D., Swift J. A. et al. Estimating overweight risk in childhood from predictors during infancy // *Pediatrics.* 2013. Vol. 132. N 2. P. e414–421.
45. World Health Organization. *Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases: A comprehensive approach, 2007.* 155 p.
46. Xystrakis E., Kusumakar S., Boswell S., Peek E. et al. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients // *J. Clin. Invest.* 2006. Vol. 116. N 1. P. 146–155.
47. Yoo S., Kim H. B., Lee S. Y., Kim B. S. et al. Association between obesity and the prevalence of allergic diseases, atopy, and bronchial hyperresponsiveness in Korean adolescents // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2011. Vol. 154. N 1. P. 42–48. 

Библиографическая ссылка:

Суровенко Т. Н., Глушкова Е. Ф., Луцк Л. В., Шартанова Н. В. Бронхиальная астма и ожирение. Все начинается с детства // *Доктор.Ру.* 2016. № 6 (123). С. 12–17.

Синдром бронхиальной обструкции у подростка после струмэктомии

Т. В. Спичак^{1, 2}, О. Ф. Лукина³

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России

² Детский центр диагностики и лечения имени Н. А. Семашко, г. Москва

³ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева Минздрава России, г. Москва

Цель статьи: продемонстрировать клинический случай синдрома бронхиальной обструкции в подростковом возрасте, имеющего необычную причину — развитие переменной экстраторакальной обструкции вследствие пареза голосовых связок после тотальной струмэктомии.

Основные положения. Синдром бронхиальной обструкции у ребенка может быть связан с внешними (эффект сдавления) или внутренними факторами (воспаление, бронхоконстрикция, обтурация просвета дыхательных путей, нейрогенные нарушения). Алгоритм диагностики причины этого патологического состояния определяется выявлением затруднения вдоха или выдоха при аускультации, данными анамнеза и традиционных методов обследования, включая исследование функции внешнего дыхания и рентгенографию органов грудной клетки.

Заключение. В отдельных случаях, для установления редких причин синдрома бронхиальной обструкции, необходимо междисциплинарное сотрудничество детских аллергологов, пульмонологов, специалистов по функциональной диагностике и оториноларингологов. **Ключевые слова:** синдром бронхиальной обструкции, экстраторакальная обструкция, парез голосовых связок, дети.

Bronchial Obstruction Following Thyroidectomy in Adolescent Patient

T. V. Spichak^{1, 2}, O. F. Lukina³

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia

² N. A. Semashko Children's Diagnostic and Treatment Center, Moscow

³ Dmitry Rogachyov Federal Scientific and Clinical Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Moscow

Purpose of the Paper: To describe the clinical case of bronchial obstruction in an adolescent, whose condition was caused by an unusual problem — intermittent extrathoracic airway obstruction due to vocal-cord paresis that followed a total thyroidectomy.

Key Points: In pediatric patients, bronchial obstruction can be caused by external (compression) or internal (inflammation, bronchoconstriction, airway blockage, or neurogenic disorders) factors. The diagnostic algorithm to identify the cause of this disorder depends on auscultation findings suggesting difficulty in inhalation or exhalation, medical history, and data obtained from conventional examinations, including pulmonary-function tests and chest X-rays.

Conclusion: In certain cases, multidisciplinary interaction of pediatric allergy specialists, pulmonologists, specialists in functional diagnostics, and otolaryngologists is required in order to identify rare causes of bronchial obstruction.

Keywords: bronchial obstruction, extrathoracic obstruction, vocal cord paresis, children.

Все затруднения дыхания, возникающие у детей, можно разделить на связанные с внешними (эффект сдавления) или внутренними факторами (воспаление, брон-

хоконстрикция, обтурация просвета дыхательных путей, нейрогенные нарушения). Диагностический алгоритм и спектр необходимых методов исследования в каждом кон-

Лукина Ольга Федоровна — д. м. н., профессор, врач отделения функциональной диагностики, главный научный сотрудник отделения клинической физиологии ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: olga.lukina@fcho-moscow.ru (Окончание на с. 18.)

кретном случае определяются прежде всего результатами аускультации, выявляющей затруднение вдоха или выдоха. Определенную корректировку в диагностический процесс вносят анамнестические данные больного (указания на аллергию, связь с эпизодом аспирации инородного тела или поперхиванием и кашлем во время еды и т. д.) и результаты традиционных методов обследования, включая исследование ФВД и рентгенографию органов грудной клетки.

Удлиненный выдох, сопровождающийся сухими и/или влажными разнокалиберными хрипами, определяется как синдром бронхиальной обструкции, которому педиатры уделяют наибольшее внимание. Причины синдрома повторной бронхиальной обструкции у дошкольников достаточно многочисленны, хорошо известны и, как правило, не представляют серьезных диагностических проблем. Среди них наиболее типичными являются перенесенные респираторные вирусные инфекции, особенно RSV- и риновирусной этиологии, и бронхиальная астма. К более редким причинам относят аспирацию инородного тела или хроническую аспирацию пищи, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, трахеопищеводный свищ и некоторые другие [1–3, 6, 7].

Появление синдрома повторной бронхиальной обструкции в подростковом возрасте исключает большинство из перечисленных причин. Однако добавляет к спектру заболеваний для дифференциальной диагностики, помимо астмы, токсический или гиперсенситивный пневмонит, опухоли бронхов и ряд других факторов. Например, оперативные вмешательства на щитовидной железе являются причиной 60% случаев пареза голосовых связок, приводящего к затруднению прохождения воздуха по дыхательным путям и нарушению вентиляционной функции легких [4].

Выяснение причины затруднения прохождения воздуха по дыхательным путям и возникающих при этом вентиляционных нарушений невозможно без участия специалиста по функциональной диагностике и анализа показателей кривой «поток — объем», выявляющего признаки экстраторакальной обструкции. При переменной экстраторакальной обструкции, которая может наблюдаться в случаях паралича голосовых связок и увеличения щитовидной железы, возникает избирательное ограничение воздушного потока при вдохе. Во время выдоха давление внутри дыхательных путей увеличивается и превышает атмосферное, поэтому экспираторный поток меняется мало. При вдохе наблюдается обратная картина: атмосферное давление, действующее на зону поражения снаружи, значительно превышает давление в дыхательных путях, что приводит к снижению инспираторных потоков [5].

Цель статьи: демонстрация клинического случая синдрома бронхиальной обструкции в подростковом возрасте, имеющего необычную причину — развитие переменной экстраторакальной обструкции вследствие пареза голосовых связок после тотальной струмэктомии.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Анна М., 14 лет, проживающая в Москве, 13 марта 2015 г. обратилась к пульмонологу Детского центра диагностики и лечения им. Н. А. Семашко (директор — к. м. н. А. Ю. Нестеровская) с жалобами на затрудненное дыхание после быстрой ходьбы и при подъеме по лестнице, появив-

шееся после операции по поводу диффузного токсического тиреоидита.

Анамнез жизни. Девочка от второй беременности (первая закончилась медицинским абортom), протекавшей с явлениями токсикоза на протяжении первых 6 месяцев. Роды в срок, со стимуляцией. Оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов. В возрасте 1 года был диагностирован ДЦП с левосторонним гемипарезом, по поводу которого в дальнейшем девочка регулярно получала лечение в детской психоневрологической больнице № 18 (Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы). В аллергоанамнезе — эпизод лекарственной аллергии (кожная сыпь) на комбинированный препарат амоксициллина и клавулановой кислоты. Респираторными заболеваниями болела редко. Перенесла ротавирусную инфекцию и ветряную оспу. Семейный анамнез отягощен: у мамы ребенка аутоиммунный тиреоидит, нейродермит.

Анамнез болезни. 18.02.2014 произведена тотальная струмэктомия по поводу диффузного токсического тиреоидита. В послеоперационном периоде развилась афония, голос восстановился лишь через 6 месяцев. Во время реабилитации отмечалась аллергическая сыпь на вводимые медикаменты (какие — неизвестно, так как мать отказалась от дальнейшей терапии), появилось затрудненное дыхание при быстрой ходьбе. При исследовании ФВД (06.03.2015) выявлены комбинированные (рестриктивные и обструктивные) вентиляционные нарушения: ФЖЕЛ — 72%; ОФВ₁ — 74%; максимальная объемная скорость экспираторного потока в интервале 25–75% ФЖЕЛ (МОС_{25–75}) — 69%; пиковая скорость выдоха (ПСВ) — 51%; проба с сальбутамолом отрицательная. По данным ЭхоКГ, морфофункциональные параметры сердца в пределах нормы, фальшхорда в полости левого желудочка, пролапс митрального клапана 0–I степени без регургитации. Так как явной связи бронхиальной обструкции с астмой не прослеживалось, а проба с сальбутамолом была отрицательной, рекомендовалась консультация детского пульмонолога.

При осмотре общее состояние средней тяжести. Физически хорошо развита. Незначительные ограничения движения в левой руке и ноге (последствия левостороннего гемипареза), небольшая заторможенность. Девочка учится в обычной школе, успеваемость ниже средней. Кожные покровы чистые, без признаков акроцианоза. Периферические лимфоузлы без особенностей. Зев не гиперемирован, чист. Миндалины гипертрофированы (II степень), лакуны глубокие. Кашля, одышки в покое нет. Частота дыхания — 16 в минуту. Слышны дистанционные хрипы, перкуторный звук над легкими с коробочным оттенком. Вдох и выдох умеренно затруднены, «музыкальные» хрипы выслушиваются на вдохе и выдохе. Сердечная деятельность удовлетворительная, выслушивается негрубый систолический шум.

С учетом наличия у ребенка лекарственной аллергии, комбинированных (рестриктивных и обструктивных) вентиляционных нарушений, выявленных при исследовании ФВД, а также аутоиммунных заболеваний в семейном анамнезе (аутоиммунный тиреоидит у матери) был проведен расширенный диагностический поиск. Помимо исключения сужения дыхательных путей с помощью современных методов

Спичак Татьяна Владимировна — д. м. н., профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России; консультант-пульмонолог ДЦДЛ им. Н. А. Семашко. 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: tv.spichak@mail.ru (Окончание. Начало см. на с. 17.)

лучевой диагностики, выполнялся комплекс исследований для дифференциальной диагностики бронхиальной астмы, токсического или гиперсенситивного пневмонита.

При лабораторном исследовании гуморального иммунитета: IgM — 108 мг% (норма — 104 ± 46 мг%); IgA — 126 мг% (норма — 168 ± 54 мг%); IgG — 1150 мг% (норма — 1217 ± 261 мг%); общий IgE — 52 МЕ/мл (норма — до 100 МЕ/мл); циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) — 115 Мв (норма — 109–352 Мв).

При исследовании ФВД сохранялись умеренно выраженные генерализованные нарушения бронхиальной проходимости: ФЖЕЛ — 90%; ОФВ₁ — 78%; МОС₂₅ — 65%; МОС₅₀ — 53%; МОС₇₅ — 38%; МОС_{25–75} — 51%; ПСВ — 62%. Индекс Генслера (ОВФ₁/ФЖЕЛ) — 88%. Визуальный анализ кривой «поток — объем» выявил признаки переменной экстраторакальной обструкции: при повторных маневрах вдоха-выдоха ФЖЕЛ вдоха практически не меняется (рис.). Проба с сальбутамолом положительная: прирост ОФВ₁ — 10% (+ 270 мл), но кривые вдоха до и после ингаляции практически не меняются. Диффузионная способность легких, определенная методом одиночного вдоха (англ. Diffusion Single Breath), в границах нормы (76% от должного значения).

КТ области шеи и легких: патологических изменений в области шеи и легочных структурах не найдено.

Особенностями данного случая являются появление жалоб на затрудненное дыхание в подростковом возрасте и временная связь с перенесенной операцией на щитовидной железе, а также присутствие аускультативных признаков затруднения как вдоха, так и выдоха.

Проведенное обследование позволило исключить органические изменения в области шеи и легочной ткани. Нормальный уровень общего IgE, несмотря на положительную пробу с сальбутамолом, указывал на неаллергический генез бронхиальной обструкции.

Отсутствие изменений в легочной ткани при КТ легких, нормальные показатели гуморального иммунитета и ЦИК, а также отсутствие признаков гипоксемии, рестриктивных нарушений и нормальная диффузионная способность легких при исследовании ФВД свидетельствовали об отсутствии связи бронхиальной обструкции с токсическим и гиперсенситивным пневмонитом.

ЛИТЕРАТУРА

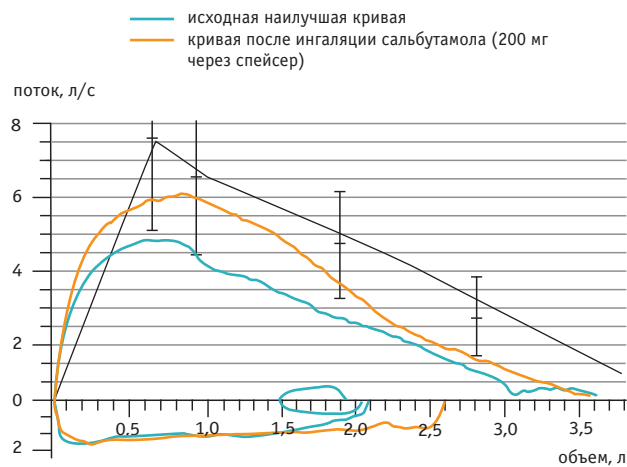
1. Зайцева С. В., Муртазаева О. А. Синдром бронхиальной обструкции у детей // Трудный пациент. 2012. Т. 10. № 2–3. С. 34–40.
2. Куличенко Т. В. Респираторная синцитиальная вирусная инфекция у детей: новые исследования // Педиатр. фармакология. 2009. Т. 6. № 6. С. 70–76.
3. Спичак Т. В. Вирусные бронхолиты и их последствия в детском возрасте // Педиатрия. 2013. Т. 92. № 3. С. 89–96.
4. Филатова Е. А. Реабилитация голоса при парезах гортани и стойкой гипотонусной дисфонии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ярославль, 2015. 23 с.

Библиографическая ссылка:

Спичак Т. В., Лукина О. Ф. Синдром бронхиальной обструкции у подростка после струмэктомии // Доктор.Ру. 2016. № 6 (123). С. 17–19.

Рис. Кривая «поток — объем» форсированного выдоха больной Анны М., 14 лет.

Примечание. Верхняя часть кривой — выдох, нижняя часть кривой — вдох



Лишь при анализе кривой «поток — объем» сохранявшиеся у больной умеренно выраженные генерализованные нарушения бронхиальной проходимости нашли объяснение, что позволило сформулировать окончательный диагноз: «Переменная экстраторакальная обструкция. Парез голосовых связок после тотальной струмэктомии?»

Диагноз пареза голосовых связок был в последующем подтвержден в ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России». Выполнено оперативное вмешательство на голосовых связках для расширения голосовой щели и восстановления вентиляционной функции легких.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный пример расширяет клинический опыт и демонстрирует необходимость тесного междисциплинарного сотрудничества детских аллергологов, пульмонологов, специалистов по функциональной диагностике, а также оториноларингологов для установления редких причин синдрома бронхиальной обструкции.

5. Чучалин А. Г., Айсанов З. Р., Чикина С. Ю., Черняк А. В. и др. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии // Пульмонология. 2014. № 6. С. 11–24.
6. Brand P. L., Baraldi E., Bisgaard H., Boner A. L. et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach // Eur. Respir. J. 2008. Vol. 32. N 4. P. 1096–1110.
7. Jartti T., Korppi M., Ruuskanen O. The clinical importance of rhinovirus-associated early wheezing // Eur. Respir. J. 2009. Vol. 33. N 3. P. 707–708.

Сорбционная и цитомукопротективная терапия острых кишечных инфекций

А. В. Горелов^{1,2}, А. А. Плоскирева¹

¹ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России

Цель исследования: анализ эффективности современных подходов к сорбционной и цитомукопротективной терапии острых кишечных инфекций (ОКИ).

Дизайн: ретроспективный сравнительный анализ (этап 1) и проспективное, рандомизированное, открытое, сравнительное, наблюдательное клиническое исследование (этап 2).

Материалы и методы. На первом этапе сравнивались эффективность подходов к сорбционной терапии (диоктаэдрический смектит, полиметилсилоксана полигидрат, кремния диоксид коллоидный, лигнин гидролизный, каолин) у 123 детей с ОКИ в возрасте от 6 месяцев до 12 лет. Вторым этапом была оценка эффективности добавления комплексного препарата желатина танната к базисной терапии у 50 детей с ОКИ того же возраста.

Результаты. Самые высокие показатели клинической эффективности получены для диоктаэдрического смектита, самые низкие — для каолина. Выявлена обратная линейная зависимость между сорбционной емкостью препарата и его эффективностью (коэффициент достоверности аппроксимации — 0,96).

Дополнительное применение желатина танната снижало медиану клинической эффективности (срок выздоровления 50% пациентов) с 2,8 до 1,7 суток и статистически значимо уменьшало интегральный индекс клинических симптомов.

Заключение. Оптимальное соотношение сорбционной емкости и эффективности позволяет отнести диоктаэдрический смектит к препаратам выбора при ОКИ. Включение в схему комплексной терапии ОКИ желатина танната сокращает сроки и выраженность диареи и синдрома обезвоживания.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, сорбенты, диоктаэдрический смектит, цитомукопротективная терапия.

Adsorbents and Cyto- and Mucoprotective Agents Used to Treat Acute Intestinal Infections

A. V. Gorelov^{1,2}, A. A. Ploskireva¹

¹ Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-Being Surveillance, Moscow

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia

Study Objective: To analyze the effectiveness of currently used approaches that use adsorbents and cyto- and mucoprotective agents to treat acute intestinal infections (AII).

Study Design: This study consisted of a retrospective comparative analysis (stage 1) and a prospective, randomized, open-label, comparative, observational clinical study (stage 2).

Materials and Methods: At stage 1, different approaches to using adsorbents (dioctahedral smectite, polymethylsiloxane polyhydrate, colloidal silicon dioxide, lignin hydrolysed, and kaolin) were compared in terms of their effectiveness in 123 pediatric patients, 6 months to 12 years of age, who had AII.

The study's second stage included an efficacy assessment of adding gelatin tannate, a combination product, to background treatment in 50 age-matched pediatric patients with AII.

Study Results: Dioctahedral smectite showed the highest clinical effectiveness, and kaolin was clinically the least effective. In this study, a reverse linear relationship was established between the drug's absorption capacity and its effectiveness (coefficient of determination 0.96). Adding gelatin tannate reduced the median clinical effectiveness (time to recovery of 50% of patients) from 2.8 to 1.7 days and significantly reduced an integral index of clinical symptoms.

Conclusion: An optimal combination of absorption capacity and clinical effectiveness makes dioctahedral smectite one of the most recommended medications for patients with AII. Gelatin tannate, added to a combination treatment regimen for AII, reduces the duration and intensity of diarrhea and dehydration.

Keywords: acute intestinal infections, adsorbents, dioctahedral smectite, cyto- and mucoprotective agents.

Острые кишечные инфекции (ОКИ) до настоящего времени сохраняют значимость в структуре инфекционной патологии. В Российской Федерации в 2015 г. заболеваемость ОКИ, вызванными установленными бактериальными и вирусными возбудителями, а также пищевыми токсикоинфекциями установленной этиологии, составила 168,14 случая на 100 000 населения, при этом в педиатрической практике данный показатель был значительно выше — 837,77 случая. Для ОКИ неустановленной этиологии за указанный период, по данным Роспотребнадзора, показатель заболеваемости был 346,42 случая на

100 000 населения, а среди детей до 14 лет включительно — 1272,28 случая [4].

Распространенность ОКИ во всем мире, возможность развития летальных исходов, особенно в педиатрической практике, диктуют необходимость оптимизировать терапевтические подходы в соответствии с современными научными данными.

В настоящее время общепризнанна высокая клиническая эффективность раннего назначения пациентам с ОКИ препаратов, обладающих сорбционным действием, что было доказано в клинических исследованиях [2]. При этом данная группа лекарственных средств демонстрирует положительные тера-

Горелов Александр Васильевич — д. м. н., профессор, руководитель клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора»; профессор кафедры детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: stie@rcr.ru

Плоскирева Антонина Александровна — к. м. н., доцент, старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора». 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а. E-mail: antonina@ploskireva.com

пептические эффекты при ОКИ различной этиологии. Наиболее перспективным направлением в совершенствовании терапии ОКИ является использование средств, обладающих цитомукопротективным действием. Ранее данные эффекты были описаны для диоктаэдрического смектита [1, 8, 13, 14].

В настоящее время разработан комплексный препарат дубильной кислоты (танина) и желатина — желатина таннат, обладающий цитомукопротективным действием в отношении слизистой оболочки кишечника благодаря своей способности образовывать на ее поверхности пленку, что позволяет уменьшить повреждение слизистой оболочки ЖКТ возбудителями ОКИ [7, 11, 12]. За рубежом данная лекарственная композиция продемонстрировала свою эффективность в доклинических и клинических исследованиях, в том числе в педиатрической практике [6, 10, 15].

Цель исследования: анализ эффективности современных подходов к сорбционной и цитомукопротективной терапии ОКИ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в два этапа. Первым этапом был сравнительный анализ клинической эффективности разных подходов к сорбционной терапии, проведенный ретроспективно на основе данных о 123 пациентах в возрасте от 6 месяцев до 12 лет, госпитализированных с ОКИ в детскую инфекционную больницу № 5 г. Москвы (главный врач — Е. В. Власов) в 2009–2011 гг. Для лечения этих пациентов использовались различные препараты: диоктаэдрический смектит (26 больных), полиметилсилоксана полигидрат (25 пациентов), кремния диоксид коллоидный (22 ребенка), лигнин гидролизный (20 детей) и каолин (30 пациентов).

Вторым этапом исследования являлась оценка эффективности комплексного препарата желатина таннат, которая проводилась в ходе проспективного, рандомизированного, открытого, сравнительного, наблюдательного клинического исследования. В нем приняли участие 50 детей в возрасте от 6 месяцев до 12 лет, больных ОКИ и госпитализированных в Мытищинскую городскую клиническую больницу (главный врач — В. А. Янин). Пациенты были рандомизированы на две группы. В *основной группе* в составе комплексной терапии дети получали желатина таннат (режим дозирования: дети до 3 лет — по 1 пакетик с интервалом 4–6 часов до исчезновения симптомов диареи, не более 6 пакетиков в сутки; дети от 3 до 12 лет — по 1–2 пакетика, в зависимости от степени выраженности диареи, с интервалом 4–6 часов до исчезновения симптомов диареи) и диоктаэдрический смектит в возрастных дозах. В *группе сравнения* больным назначали стандартную терапию, сорбционная составляющая была представлена диоктаэдрическим смектитом. Рандомизация осуществлялась путем чередования отнесения пациентов к той или иной группе в порядке поступления больных в стационар. В основную группу были включены 24 пациента в возрасте от 6 месяцев до 12 лет 3 месяцев, в группу сравнения — 26 детей в возрасте от 7 лет до 11 лет 5 месяцев. Перед началом терапии группы были сопоставимы между собой по всем основным характеристикам (пол, возраст, этиология основного заболевания, отягощенность преморбидного фона).

Базисная терапия в обеих группах включала в себя сорбенты, средства для оральной/парентеральной регидратации, антибактериальную/противовирусную терапию по показаниям, пробиотики, а также симптоматическую терапию по показаниям (жаропонижающие лекарственные средства, ферментные, антигистаминные препараты и др.).

Назначение препаратов осуществлялось в соответствии с рекомендованными возрастными дозами и схемами, указанными в инструкциях по применению.

Клиническую оценку эффективности терапии проводили по динамике интегрального индекса клинических симптомов (ИИКС) [3]; длительности субъективных жалоб пациентов и клинических проявлений ОКИ (диарея, интоксикация, повышенная температура, рвота, обезвоживание, боли в животе, метеоризм); доле пациентов с развившимися осложнениями (патология сердечно-сосудистой системы, бактериальные осложнения, инфекции мочевыводящих путей, патология поджелудочной железы и гепатобилиарной системы); динамике лабораторных показателей и частоте развития нежелательных явлений на фоне лечения, а также на основании расчета медианы клинической эффективности (срока выздоровления 50% пациентов).

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы Microsoft Excel и включала в себя определение процентного выражения ряда показателей, среднего арифметического (M) и стандартной ошибки среднего арифметического (m). Для оценки статистической значимости различий между показателями использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из ключевых клинических проявлений ОКИ является диарейный синдром. В ходе первой части исследования была проведена оценка динамики купирования данного синдрома у пациентов, в терапии которых использовались различные сорбенты (рис. 1).

Наиболее быстро диарея купировалась при применении диоктаэдрического смектита — медиана клинической эффективности достигла 2,8 суток. Это подтверждает данные, полученные ранее в плацебо-контролируемом исследовании, где медиана его клинической эффективности составила 68,2 часа [9].

Сравнительный анализ медиан клинической эффективности различных сорбентов показал минимальные значения медианы (т. е. наиболее высокие показатели клиниче-

Рис. 1. Динамика купирования диарейного синдрома при использовании различных препаратов сорбционного действия, %.
Примечание. Перпендикулярами указаны медианы клинической эффективности

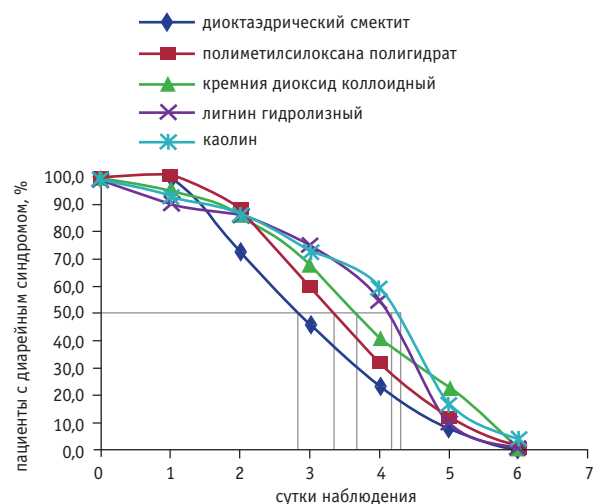
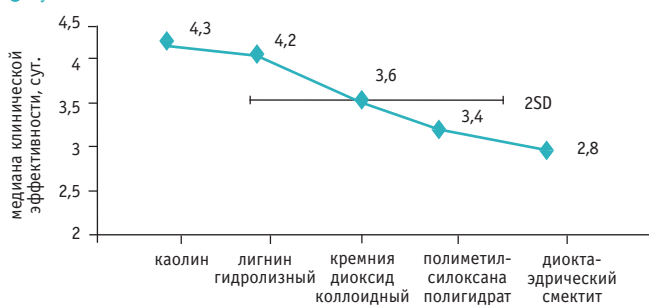


Рис. 2. Медианы клинической эффективности различных препаратов сорбционного действия, сутки



ской эффективности по купированию диарейного синдрома) у диоктаэдрического смектита (рис. 2).

В рассматриваемой группе препаратов был проведен расчет среднего арифметического, медианы и стандартного отклонения для показателя медианы клинической эффективности. Среднее арифметическое составило 3,7 суток, стандартное отклонение — 0,61 суток. Медиана пришлось на 3,6 суток, а двойное стандартное отклонение (2SD) составило 1,23 суток. Это позволило в нашем исследовании выделить препараты с приемлемой клинической эффективностью, не выходящие за уровень 2SD (лигнин гидролизный, кремния диоксид коллоидный, полиметил-силоксана полигидрат), с высоким уровнем эффективности (диоктаэдрический смектит) и с низким уровнем эффективности (каолин).

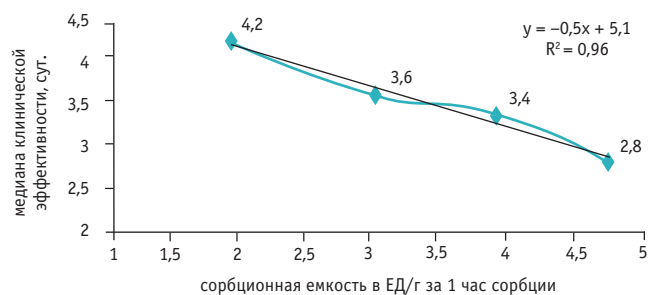
После исследования сорбционной емкости различных сорбентов [5] и получения данных по клинической эффективности изучалась их взаимосвязь (рис. 3).

Была получена обратная линейная зависимость с высоким уровнем статистической значимости (коэффициент достоверности аппроксимации — 0,96) между сорбционной емкостью препарата и его клинической эффективностью: чем выше сорбционная емкость, тем меньше медиана клинической эффективности сорбента и, следовательно, тем выше его клиническая эффективность. Таким образом, установление зависимости между сорбционной емкостью сорбента и его клинической эффективностью позволяет не только определить препараты для терапии ОКИ из числа существующих лекарственных средств, но и заранее предсказать клиническую эффективность создаваемых препаратов.

Патогенетически оправданным является совершенствование терапевтических подходов при ОКИ в направлении обеспечения цитомукопротекции. Известно, что, помимо сорбционных свойств, диоктаэдрический смектит обладает цитомукопротективным эффектом в отношении слизистой оболочки ЖКТ. Усиление цитомукопротективного действия возможно при назначении в составе комплексной терапии желатина танната, эффекты которого показаны в зарубежных исследованиях [10, 11, 15]. При изучении клинической эффективности желатина танната в составе комплексной терапии ОКИ у детей нами получены следующие результаты.

Основным показателем эффективности терапии был ИИКС [3]. В ходе клинического наблюдения со 2-го дня болезни (через 24 часа от начала терапии) и до 5-го дня болезни (4-х суток терапии) в основной группе отмечалось статистически значимо более выраженное снижение данного показателя (рис. 4). Значения ИИКС, находящиеся в пределах от 0% до 35%, свидетельствуют о легкой форме заболевания, от 36% до 70% — о среднетяжелой, а 71% и более — о тяжелой форме болезни.

Рис. 3. Зависимость клинической эффективности от сорбционной емкости препарат, сутки



Как видно из рисунка 4, суммарная оценка ИИКС в основной группе начиная со 2-го дня болезни (1-х суток терапии) уже указывала на легкие проявления ОКИ, тогда как в группе сравнения на 2-й день болезни она продолжала оставаться в зоне значимой, относящихся к среднетяжелым проявлениям заболевания.

Динамика купирования диарейного синдрома показала большую клиническую эффективность комплексной терапии ОКИ у детей с использованием желатина танната и сорбционного препарата, чем терапии только сорбционным препаратом: медиана клинической эффективности при применении только диоктаэдрического смектита составила 2,8 суток, а в группе, где использовались желатина таннат и диоктаэдрический смектит, — 1,7 суток (рис. 5).

В целом динамика нормализации показателей стула у больных основной группы была более благоприятной: статистически значимо большую выраженность имело уменьшение частоты жидкого стула (рис. 6). На 3-й день болезни (2-е сутки лечения) у пациентов основной группы высокая частота стула (10 раз в сутки и более) не фиксировалась, в то время как в группе сравнения она сохранялась у 30,8% детей ($p < 0,01$). Аналогичная картина наблюдалась на 4-й день болезни (3-и сутки лечения) ($p < 0,05$).

Начиная с 3-го дня болезни (2-х суток лечения) ни в одной из групп не было зарегистрировано рвоты у пациентов. На 2-е сутки болезни (1-е сутки лечения) статистически значимых различий по данному клиническому проявлению между группами получено не было.

Через 24 часа с момента начала лечения сухость кожных покровов (как один из маркеров синдрома обезвоживания) отмечалась у 52,4% пациентов основной группы и у 80,8%

Рис. 4. Динамика средних значений интегрального индекса клинических симптомов (ИИКС) в сравниваемых группах, %

* $P < 0,05$

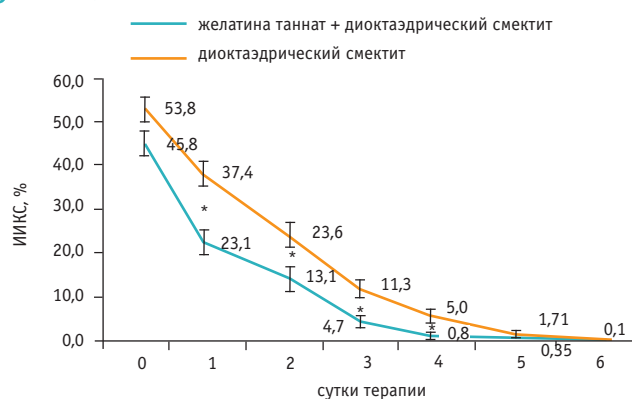
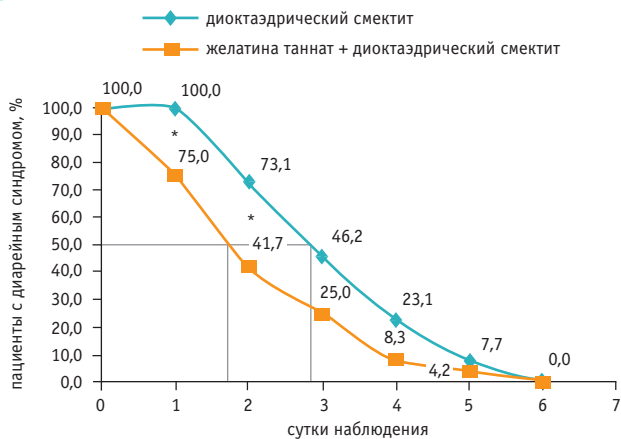


Рис. 5. Динамика купирования диарейного синдрома в сравниваемых группах, %.

* $P < 0,05$.

Примечание. Перпендикулярами указаны медианы клинической эффективности



детей в группе сравнения ($p < 0,05$). Это нашло отражение в динамике купирования эксикоза ко 2-м суткам лечения: отсутствие эксикоза было зафиксировано у большинства (66,7%) пациентов основной группы и у 26,9% больных группы сравнения ($p < 0,01$). В структуре эксикоза в группах также были получены статистически значимые различия. Так, на 2-е сутки болезни (1-е сутки лечения) у пациентов основной группы эксикоз II степени не наблюдался, в то время как в группе сравнения он был зафиксирован у 19,2% больных ($p < 0,01$).

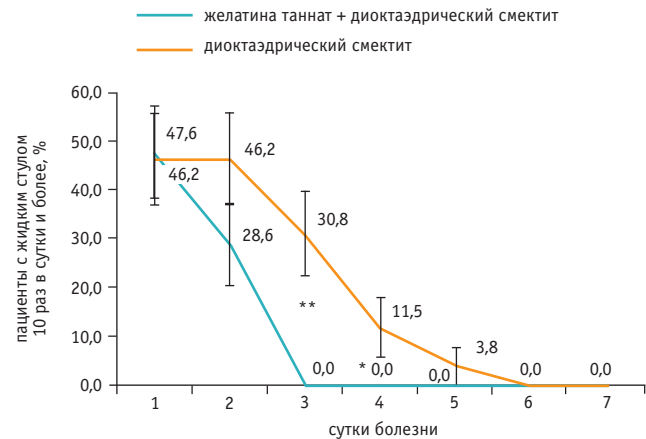
Поражение нервной системы оценивалось комплексно: учитывались изменения активности ребенка, нарушения сна и эмоционального статуса. В основной группе было получено статистически значимо более быстрое купирование симптомов поражения нервной системы (нормализация активности ребенка, показателей сна и эмоционального статуса) ($p < 0,05$).

Статистически значимых различий по динамике лихорадочной реакции, интоксикационного синдрома, метеоризма,

Рис. 6. Доли детей, имеющих жидкий стул с частотой 10 раз в сутки и более, от общего числа детей в группах в динамике, %.

* $P < 0,05$.

** $P < 0,01$



большей в животе в группах получено не было. Нежелательных явлений в основной группе и группе сравнения не выявлено. Ситуации, требующие отмены исследуемой терапии, не регистрировались.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оптимальное соотношение сорбционной емкости и клинической эффективности продемонстрировал энтеросорбент диоктаэдрический смектит, что позволяет отнести его к препаратам выбора при острых кишечных инфекциях (ОКИ). Препаратами с приемлемым уровнем клинической эффективности являются лигнин гидролизный, кремния диоксид коллоидный, полиметилсилоксана полигидрат. Каолин можно отнести к лекарственным средствам с низким уровнем клинической эффективности при ОКИ.

Включение в схему комплексной терапии желатина танната позволяет сократить сроки и выраженность диарейного синдрома и синдрома обезвоживания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горелов А. В. Современные подходы к стартовой терапии острых кишечных инфекций у детей // *Вопр. соврем. педиатрии*. 2003. Т. 2. № 3. С. 17–20.
2. Горелов А. В. Терапия острых кишечных инфекций у детей в современных условиях // *Вопр. соврем. педиатрии*. 2004. Т. 3. № 4. С. 72–78.
3. Горелов А. В., Горелова Е. А., Плоскирев А. Е., Плоскирева А. А. Способ оценки степени тяжести острых кишечных инфекций у детей. Патент на изобретение RU 2525050 С1. М., 2012. 12 с.
4. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь — декабрь 2015 года (по данным формы № 1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»). URL: http://www.rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=5525 (дата обращения — 10.02.2016).
5. Щербakov П. Л., Петухов В. А. Сравнительная эффективность энтеросорбентов при диарее у детей // *Вопр. соврем. педиатрии*. 2005. Т. 4. № 4. С. 86–90.
6. Allegrini A., Costantini M. Gelatine tannate for the treatment of acute diarrhoea in adults // *J. Gastrointest. Digest. Sys*. 2012. N 2. P. 110.
7. Cohen M. A. A., Di F. M. Gelatine tannate and associations thereof for use in the treatment of inflammatory gastrointestinal diseases. Patent EP 2526939 A1. Paris, 2012. 23 p.

8. Droy M. T., Fauchere J. I., Moyen E. N. Morphological lesions of intestinal mucosa in *Campylobacter jejuni* infection: protective effect of smectite and erythromycin // *Gastroenterology*. 1985. Vol. 88. N 5. P. 1369.
9. Dupont C., Foo J. L., Garnier P., Moore N. et al.; Peru and Malaysia Diosmectite Study Groups. Oral diosmectite reduces stool output and diarrhea duration in children with acute watery diarrhea // *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2009. Vol. 7. N 4. P. 456–462.
10. Esteban Carretero J., Durbán Reguera F., López-Argüeta Alvarez S., López Montes J. A comparative analysis of response to vs. ORS + gelatin tannate pediatric patients with acute diarrhea // *Rev. Esp. Enferm. Dig*. 2009. Vol. 101. N 1. P. 41–48.
11. Frasca G., Cardile V., Puglia C., Bonina C. et al. Gelatin tannate reduces the proinflammatory effects of lipopolysaccharide in human intestinal epithelial cells // *Clin. Exp. Gastroenterol*. 2012. Vol. 5. P. 61–67.
12. Haslam E. Natural polyphenols (vegetable tannins) as drugs: possible modes of action // *J. Nat. Prod*. 1996. Vol. 59. N 2. P. 205–215.
13. Navetat H., Espinasse J. Infection par le Rotavirus chez le veau: effet protecteur de la smectite // *Bull. Acad. Vet. de France*. 1987. Vol. 60. P. 55–61.
14. Rey C. Rotavirus viral diarrhoea. The advantages of Smectite // *Intern. Rev. Pediatr*. 1989. Vol. 196. P. 26–30.
15. Ruszczynski M., Urbańska M., Szajewska H. Gelatin tannate for treating acute gastroenteritis: a systematic review // *Ann. Gastroenterol*. 2014. Vol. 27. N 2. P. 121–124.

Библиографическая ссылка:

Горелов А. В., Плоскирева А. А. Сорбционная и цитомукопротективная терапия острых кишечных инфекций // *Доктор.Ру*. 2016. № 6 (123). С. 20–23.

Опыт применения таргетной терапии при болезни Помпе

Н. М. Лаптева, М. А. Скачкова, В. Г. Корнеев, Н. Ф. Тарасенко, Е. Г. Карпова

Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России

Цель статьи: поделиться опытом ведения ребенка с орфанным заболеванием — болезнью Помпе.

Основные положения. Болезнь Помпе — генерализованный гликогеноз, возникающий в результате мутации в гене, кодирующем лизосомную кислотную альфа-D-глюкозидазу. Дефицит фермента, проявляющийся с рождения (инфантильная форма), ассоциирован с тяжелым течением, прогрессированием сердечной и дыхательной недостаточности и смертельным исходом на первом году жизни ребенка. Таргетная (ферментозаместительная) терапия является единственным специфическим способом лечения. В статье рассмотрены особенности клинического течения и диагностики данной патологии, представлен опыт применения таргетной терапии рекомбинантной кислотной альфа-D-глюкозидазой у пациента с инфантильной формой болезни Помпе.

Заключение. Болезнь Помпе — редкая генетическая патология с многообразной клинической картиной. Использование биохимических методов диагностики позволяет выявить заболевание на ранних стадиях. Раннее начало терапии повышает ее эффективность. В связи с полисистемным характером заболевания пациенты нуждаются в комплексном лечении и динамическом наблюдении.

Ключевые слова: болезнь Помпе, дети, гликогеноз, таргетная (ферментозаместительная) терапия.

Experience with Targeted Therapy in Pompe Disease

N. M. Lapteva, M. A. Skachkova, V. G. Korneev, N. F. Tarasenko, E. G. Karpova

Orenburg State Medical University, Ministry of Health of Russia

Purpose of the Paper: To describe the authors' experience in following up a child with an orphan condition (Pompe disease).

Key Points: Pompe disease is a generalized glycogen-storage disease caused by a mutation of the lysosomal acid alpha-D-glucosidase gene. Enzyme deficiency that presents at birth (infantile form) is associated with severe manifestations and a worsening of cardiac and respiratory failure; it ultimately leads to death within the first year of life. Targeted (enzyme-replacement) therapy is the only specific treatment option. This paper describes the characteristic clinical features of this condition and specific diagnostic approaches. It also summarizes the authors' experience of using targeted therapy with recombinant acid alpha-D-glucosidase in a patient with the infantile form of Pompe disease.

Conclusion: Pompe disease is a rare genetic disorder with various clinical manifestations. Biochemical diagnostic techniques help detect this condition in its early stages. Early therapy improves treatment outcomes. Since Pompe disease affects several body systems, patients require a combination treatment and periodic follow-up.

Keywords: Pompe disease, children, glycogen-storage disease, targeted (enzyme-replacement) therapy.

В связи с развитием современных методов аналитической биохимии и молекулярной генетики возможность заподозрить и диагностировать орфанные заболевания у детей биохимическим методом появилась и в областных центрах. Более 70% из них манифестируют в раннем возрасте, приводя к тяжелым инвалидизирующим расстройствам (у 65% детей) и являясь причиной смерти пациентов на первом году жизни в 35% случаев [7]. Благодаря развитию молекулярной медицины сформировались новые представления о патогенезе различных заболеваний. Лекарственное воздействие на конкретные молекулы, молекулярные комплексы или субклеточные структуры, дефекты которых обуславливают развитие болезни, в последние годы получило название «таргетная терапия» [9].

Лизосомные болезни накопления — группа наследственных метаболических заболеваний, связанных с нарушением активности лизосомных гидролаз или системы транспорта белков и субстратов в лизосомы [3]. Гликогенозы представляют собой группу заболеваний, в основе которых лежит нарушение распада гликогена, приводящее к накоплению его в различных органах. Тип наследования аутосомно-рецессивный, ген картирован на хромосоме 17q25. Распространенность

гликогенозов варьирует от 1 : 14 000 до 1 : 300 000 [11]. Истинная частота встречаемости в России неизвестна [6].

Гликогеноз II типа (болезнь Помпе) — это генерализованный гликогеноз, возникающий в результате мутации в гене GAA, кодирующем фермент кислотную альфа-глюкозидазу (кислотную мальтазу). Его дефицит ассоциирован со значительным спектром клинических проявлений: от тяжелого и стремительного течения с выраженной мышечной гипотонией и гипертрофической кардиомиопатией (с летальным исходом на первом году жизни) до медленно прогрессирующей миопатии с поражением дыхательной мускулатуры. В зависимости от возраста больного на момент дебюта болезни выделяют две формы заболевания — младенческую (инфантильную) и форму болезни с поздним началом. Клинические симптомы при инфантильной форме проявляются практически с рождения (чаще в возрасте 1–2 месяцев) в виде мышечной гипотонии, макроглоссии, гепатомегалии, кардиомиопатии с прогрессирующей сердечной недостаточностью, приводящей к смерти на первом году жизни [2, 4]. В биохимическом анализе крови характерно повышение уровней трансаминаз, КФК и ЛДГ. При проведении ЭКГ выявляются укорочение интервала PQ (гликоген стимулирует процессы проводимости),

Карпова Елена Георгиевна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России. 460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. E-mail: peds_hospital@mail.ru

Корнеев Вадим Геннадьевич — к. м. н., доцент кафедры госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России. 460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. E-mail: peds_hospital@mail.ru

Лаптева Нина Михайловна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России. 460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. E-mail: peds_hospital@mail.ru

Скачкова Маргарита Александровна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России. 460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. E-mail: peds_hospital@mail.ru

Тарасенко Наталья Федоровна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России. 460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. E-mail: peds_hospital@mail.ru

гипертрофия левого желудочка, высокий вольтаж комплекса QRS, при ЭхоКГ — нарастающая гипертрофия миокарда [1]. Для подтверждения заболевания используют определение активности кислой альфа-D-глюкозидазы в различных тканях (кровь, мышцы). Снижение активности фермента в крови является ведущим доказательством диагноза. Разработана молекулярно-генетическая диагностика болезни Помпе, к настоящему моменту известно более 200 мутаций гена [5]. Дифференциальная диагностика проводится с миопатиями, заболеваниями ЦНС, кардиомиопатиями другой этиологии [8].

Долгое время оказание медицинской помощи пациентам с болезнью Помпе ограничивалось симптоматической терапией. На сегодняшний день единственным специфическим физиологическим способом лечения является таргетное воздействие, или ферментозаместительная терапия (ФЗТ). За рубежом этот способ лечения используется с 2006 г., доказаны его эффективность и целесообразность применения с максимально ранних стадий болезни. Аллглюкозидаза альфа (Санofi Джензайм, США) — рекомбинантная кислая глюкозидаза — применяется для лечения всех форм гликогеноза II типа (инfantильной и формы болезни с поздним началом). Наиболее благоприятные результаты достигаются при начале терапии в раннем возрасте, до развития значительного повреждения скелетной мускулатуры [10]. В России одними из первых лечение рекомбинантной кислой глюкозидазой по витальным показаниям получили четыре ребенка с infantильной формой болезни Помпе в кардиологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН (далее — НЦЗД РАМН) с 2011 по 2013 г. [1, 2].

Цель статьи: поделиться опытом ведения ребенка с orphanным заболеванием — болезнью Помпе.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Вася Т. — ребенок от третьей беременности, протекавшей с угрозой прерывания на всем ее протяжении, вторых срочных родов. Родился с весом 2930 г, ростом 51 см, с оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов. За первый месяц прибавил в весе 1200 г, вырос на 5 см. К концу первого месяца жизни появилась одышка при кормлении и беспокойстве. Мальчик впервые лечился в отделении детей раннего возраста детского стационара в детской городской клинической больнице г. Оренбурга (далее — МАУЗ «ДГКБ» г. Оренбурга) в возрасте полутора месяцев (январь 2011 г.) с диагнозом: *Гипертрофическая симметричная (концентрическая) кардиомиопатия без обструкции выводного тракта левого желудочка. Врожденный порок сердца — умеренная коарктация аорты; вторичный дефект межпредсердной перегородки 5,5 мм. Умеренная легочная гипертензия. Недостаточность кровообращения IIIA степени. Перинатальное поражение ЦНС, синдром мышечной гипотонии.* Получал лечение: спиронолактон, пропранолол, гопантеновую кислоту, ИФН- α -2b, триметазидин. В 2 месяца ребенка консультировали в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева. Было рекомендовано продолжить лечение спиронолактоном и триметазидином.

В 4 месяца мальчик повторно поступил в МАУЗ «ДГКБ» г. Оренбурга в связи с ухудшением состояния: выросла сердечная недостаточность, присоединился коронарный синдром. При осмотре состояние тяжелое, бледен, пониженного питания, отмечены пастозность голеней, макроглоссия, мышечная гипотония. Вес 5630 г, рост 57 см. Голову держал плохо, переворачивался с трудом. Одышка смешанного характера до 68 в минуту, втяжение уступчивых мест грудной

клетки при дыхании. Границы относительной сердечной тупости расширены влево — на 3–3,5 см кнаружи от левой срединно-ключичной линии. Тоны сердца громкие, выслушивался систолический шум вдоль левого края грудины без иррадиации. ЧСС до 160 в минуту. Нижний край печени выступал на 3 см ниже края реберной дуги.

Результаты лабораторного и инструментального обследования. Биохимический анализ крови: АЛТ — 117 Ед/л, АСТ — 232 Ед/л, ЛДГ — 949 Ед/л, КФК — 796 Ед/л. ЭКГ: синусовая брадикардия с ЧСС 103–142 в минуту, укорочение интервала PQ до 0,07 секунды, комбинированная гипертрофия желудочков и левого предсердия, признаки субэндокардиальной ишемии. ЭхоКГ: гипертрофическая симметричная (концентрическая) кардиомиопатия с утолщением межжелудочковой перегородки до 11 мм, задней стенки левого желудочка до 10 мм, передней стенки правого желудочка до 5 мм; фракция выброса — 78%, давление в правом желудочке — 32 мм рт. ст. УЗИ внутренних органов: увеличение размеров печени, повышение эхогенности печени, почек. Рентгенография грудной клетки: усиление легочного рисунка в прикорневых зонах, увеличены все отделы сердца, кардиоторакальный индекс — 64%.

Проведено лечение: цефтриаксон, ИФН- α -2b, спиронолактон, триметазидин, пропранолол, изосорбида динитрат, ацетилсалициловая кислота, левокарнитин, бифидобактерии бифидум, мельдоний внутривенно.

С учетом поражения сердца, мышечной гипотонии, увеличения печени, повышенной активности ферментов в сыворотке крови (АЛТ — в 3, АСТ — в 5, ЛДГ и КФК — в 4 раза) выполнялся дифференциальный диагноз с митохондриальными заболеваниями (содержание лактата в крови оказалось в пределах нормы) и гликогенозом.

Положительный результат исследования крови на кислую мальтазу методом сухих пятен свидетельствовал в пользу болезни Помпе. Для дальнейшего лечения ребенок в возрасте 4,5 месяца был направлен в кардиологическое отделение НЦЗД РАМН с диагнозом: *Гипертрофическая симметричная (концентрическая) кардиомиопатия без обструкции кровотока, осложненная коронарным синдромом. Врожденный порок сердца: гипоплазия перешейка аорты, аномалия строения аортального клапана, укорочение правой коронарной створки. Умеренная легочная гипертензия. Недостаточность кровообращения IIIA степени. Группа риска по синдрому внезапной смерти. Последствия перинатального поражения ЦНС, синдром нарушения мышечного тонуса. Риск гипотиреоза. Гипотрофия I степени, пре-, постнатальная, смешанной этиологии. Болезнь Помпе (?)*

Энзимодиагностика проведена в лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра (г. Москва). Выявлено снижение альфа-D-глюкозидазы до 0,4 нмоль/мг/ч (при норме 13,00–53,66 нмоль/мг/ч), что было подтверждено в Университетском медицинском центре г. Гамбурга (ФРГ). Получены отрицательные результаты анализов крови на органические аминокислотурии и наследственные аминокислотопатии. Диагноз болезни Помпе был подтвержден генетически: обнаружена мутация в гене GAA в гетерозиготном состоянии — p.Cys103Gly/c.1030_1039del. Данная мутация описана в международной базе данных и ассоциирована с потенциально менее тяжелым течением заболевания [2]. Окончательный диагноз: *Гипертрофическая кардиомиопатия, специфическая, необструктивная форма. Недостаточность аортального клапана. Гипоплазия перешейка аорты. Феномен укороченной*

ченного интервала PQ. Недостаточность кровообращения III степени. Болезнь Помпе. Вторичная миопатия. Задержка моторного развития. Риск синдрома внезапной смерти.

С 4,5 до 9 месяцев жизни (с апреля по сентябрь 2011 г.) ребенок периодически находился в кардиологическом отделении НЦЗД РАМН, получал только симптоматическую терапию: каптоприл, пропранолол, спиронолактон, ацетилсалициловую кислоту, триметазидин, урсодезоксихолевую кислоту. К 8 месяцам выросла мышечная гипотония, мальчик перестал переворачиваться, возникли проблемы с глотанием, отмечалась потеря в весе. На ЭКГ сохранялись признаки гипертрофии обоих желудочков и выраженные нарушения процессов реполяризации, появились признаки гипертрофии межжелудочковой перегородки. При проведении ЭхоКГ также наблюдалась отрицательная динамика: толщина задней стенки левого желудочка увеличилась до 12 мм, межжелудочковой перегородки — до 14 мм, передней стенки правого желудочка — до 11 мм, фракция выброса возросла до 80%. При КТ грудной клетки и брюшной полости данных за сужение аорты получено не было.

Только с 9-месячного возраста в кардиологическом отделении НЦЗД РАМН был начат курс ФЗТ алглюкозидазой альфа в дозе 20 мг/кг с кратностью введения 1 раз в 14 дней. До 1 года 5 месяцев данное лечение проводилось в Москве. В дальнейшем (с мая 2012 г.) ребенок получал ФЗТ в условиях палаты интенсивной терапии МАУЗ «ДГКБ» г. Оренбурга, с августа 2013 г. — через инфузионную порт-систему. Тем не менее для проведения полного обследования и коррекции терапии мальчик регулярно (с интервалом в 3–6 месяцев) госпитализировался в кардиологическое отделение НЦЗД РАМН. Помимо ФЗТ пациент постоянно получал бета-адреноблокаторы (бисопролол), антиагреганты (ацетилсалициловую кислоту), урсодезоксихолевую кислоту, ангиопротекторы (пентоксифиллин); курсами — препараты кардиометаболического действия, нейропептиды, сосудистые лекарственные средства и ноотропы (триметазидин, тиоктовую кислоту, пиридоксин + тиамин + цианокобаламин + лидокаин (раствор для внутримышечного введения), Кортексин, этилметилгидроксипиридина сукцинат, гопантевовую кислоту). В питание была включена лечебная смесь «Педиашур», проводились ЛФК, массаж, занятия с логопедом. За время наблюдения (с 1 года 5 месяцев до 3 лет 3 месяцев) ребенок 5 раз перенес ОРВИ, в 2 года — обструктивный бронхит.

На фоне таргетной терапии (начатой с 9-месячного возраста) у пациента к полутора годам по результатам инструментальных исследований сохранялась кардиомегалия (рис. 1, 2), хотя было отмечено уменьшение толщины задней стенки левого желудочка с 12 мм до 7 мм и межжелудочковой перегородки сердца с 14 мм до 7 мм. Клинические признаки сердечной недостаточности уменьшились, двигательная активность увеличилась: мальчик стал самостоятельно сидеть с 1 года; ходил с поддержкой с 1 года 10 месяцев, самостоятельно — с 2 лет; бегал, забирался по лестнице с 3 лет. Уменьшились признаки задержки нервно-психического развития: ребенок с 2 лет говорил отдельные слова, с 3 лет играл с детьми, у него имелись все навыки самообслуживания.

При осмотре в 3 года 1 месяц: вес 13,7 кг, рост 96 см, несколько пониженного питания. Отмечались бледность кожных покровов, периоральный цианоз, макроглоссия, гиперсаливация, признаки мышечной гипотонии, псевдогипертрофии икроножных мышц, выраженная эквиноварусная деформация правой и плосковальгусная деформация левой стопы. Границы относительной сердечной тупости не расширены. Тоны сердца

средней громкости, выслушивался короткий систолический шум, не проводившийся за пределы сердца. Частота дыхания и ЧСС в пределах возрастной нормы. Исчезла гепатомегалия.

В биохимическом анализе крови сохранялось повышение активности ферментов: АЛТ — в 5, АСТ — в 10, ЛДГ — в 9 раз. На ЭКГ — гипертрофия обоих желудочков, левого предсердия, выраженные нарушения процессов реполяризации, укорочение интервала PQ до 0,08–0,10 секунды (рис. 3). На ЭхоКГ сохранялись признаки гипертрофической симметричной кардиомиопатии без признаков обструкции выходных отделов; толщина межжелудочковой перегородки 7–8 мм (норма — 3–4 мм), задней стенки левого желудочка — 7–8 мм (норма — 3–4 мм), передней стенки правого желудочка — 5 мм (норма); фракция выброса — 66%. Рентгенография грудной клетки: очагово-подобные тени до 5 мм, кардиоторакальный индекс — 61%.

В 3 года 2 месяца ребенку проводилась правосторонняя ахиллотомия по поводу эквиноварусной деформации стопы.

В 3 года 3 месяца мальчик заболел ОРВИ, лечился амбулаторно (цефтазидим внутримышечно, ацетилцистеин, ИФН-α-2b). На 6-й день болезни произошло резкое ухудшение состояния, выросла дыхательная недостаточность. Машиной скорой помощи ребенок был доставлен в стационар МАУЗ «ДГКБ» г. Оренбурга в крайне тяжелом состоянии: конечности холодные, диффузный цианоз, самостоятельное дыхание затрудне-

Рис. 1. Эхокардиограммы больного Васи Т. в возрасте 1 года 2 месяцев на фоне получаемой в течение 5 месяцев ферментозаместительной терапии (слева) и здорового ребенка в возрасте 1 года (справа). Фото Н. М. Лантевой, 2012 г.

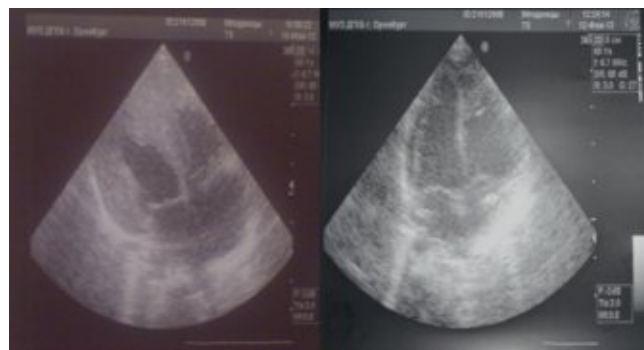
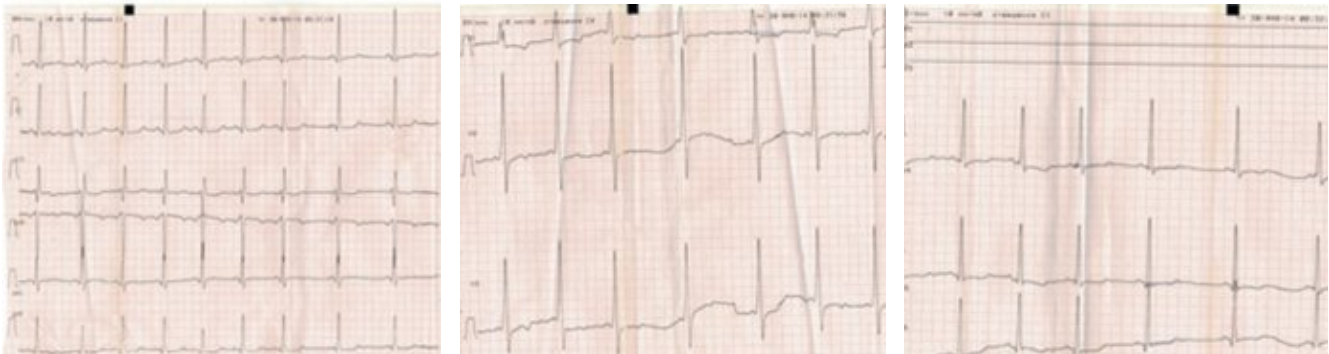


Рис. 2. Рентгенограмма грудной клетки больного Васи Т. на фоне получаемой в течение 5 месяцев ферментозаместительной терапии. Усиление легочного рисунка в прикорневых зонах, увеличение всех отделов сердца. Фото Н. М. Лантевой, 2012 г.



Рис. 3. Электрокардиограмма больного Васи Т. в возрасте 3 лет. Гипертрофия обоих желудочков и левого предсердия, выраженные нарушения процессов реполяризации, укорочение интервала PQ до 0,08–0,10 секунды.

Фото Н. М. Лантевой, 2014 г.



но, выраженная мышечная гипотония. Проведены интубация трахеи и подключение к аппарату ИВЛ. В легких ослабленное дыхание с мелкопузырчатыми влажными хрипами. Тоны сердца средней громкости, ритмичные, выслушивался короткий систолический шум, не проводившийся за пределы сердца. Нижний край печени выступал на 2 см ниже края реберной дуги. Центральная гемодинамика нестабильная, ЧСС — 180 в минуту, частота дыхания — 40 в минуту, артериальное давление — 108/64 мм рт. ст., SaO₂ — 52–100%.

В биохимическом анализе крови уровень АЛТ повышен в 4, АСТ — в 8 раз. Проведено микробиологическое исследование мокроты, выделен *Acinetobacter calcoaceticus* в титре более 10⁶. Рентгенография грудной клетки: по всем легочным полям определялись множественные очаговые тени, местами сливного характера. ЭКГ: синусовая аритмия — 118–185 в минуту, интервал PQ 0,09 секунды, гипертрофия правого и левого желудочков, выраженное нарушение процессов реполяризации. ЭхоКГ: снижение фракции выброса до 60%; в динамике появилось экзосвободное пространство в области верхушки (7 мм) и по задней стенке левого желудочка (7 мм). УЗИ внутренних органов: диффузные изменения печени, поджелудочной железы, почек.

В связи с диагностированной внебольничной двусторонней полисегментарной пневмонией тяжелой степени, наличием токсикоза III степени и дыхательной недостаточности III степени была проведена антибактериальная терапия (цефтазидим, амикацин, ванкомицин, меропенем, ципрофлоксацин); ребенок получал глюкозо-солевые растворы внутривенно капельно, препараты калия, дексаметазон, фуросемид, дигоксин, амиодарон, альбумин, свежезамороженную плазму; ему проводили ИВЛ (505 часов). Несмотря на лечение, состояние прогрессивно ухудшалось: угнетение сознания до комы III степени, появились ДВС-синдром, полиорганная недостаточность. Гемодинамика оставалась стабильной только на дофаминовой поддержке. На 23-й день госпитализации произошла остановка сердечной деятельности. Секционного исследования не проводилось по просьбе родителей.

Обсуждение

Наличие у ребенка при повторной госпитализации в 4 месяца полисистемного поражения в виде гиперто-

фической кардиомиопатии с прогрессирующей сердечной недостаточностью, симптомов мышечной гипотонии, макроглоссии, гепатомегалии, гипотрофии в сочетании с повышением уровней трансаминаз, ЛДГ и КФК, а также положительный результат анализа крови на кислоту мальтазу заставили заподозрить гликогеноз II типа.

В последующем в кардиологическом отделении НЦЗД РАМН диагноз был подтвержден биохимическим (снижение активности альфа-D-глюкозидазы) и генетическим методами. Там же с 9-месячного возраста по витальным показаниям начата таргетная терапия рекомбинантной человеческой кислотой альфа-глюкозидазой. Помимо ФЗТ, ребенок постоянно получал бета-адреноблокаторы, антиагреганты, урсодезоксихолевую кислоту, ангиопротекторы; курсами — нейрорепептиды, ноотропы, сосудистые лекарственные средства и препараты кардиометаболического действия; проводились ЛФК, массаж, занятия с логопедом. В результате у пациента уменьшились признаки сердечной недостаточности, увеличилась двигательная активность, однако сохранялись поражение скелетной мускулатуры (псевдогипертрофия икроножных мышц) и макроглоссия.

Особенностью данного случая является ранняя диагностика гликогеноза II типа, позволившая начать ФЗТ с возраста 9 месяцев. Выявленные мутации гена GAA, характерные для болезни Помпе, в гетерозиготном состоянии ассоциированы с потенциально менее тяжелым течением заболевания. Несмотря на эффективность таргетной терапии, развившаяся двусторонняя пневмония у данного пациента привела к летальному исходу в возрасте 3 лет 3 месяцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болезнь Помпе — редкая генетическая патология, ранняя диагностика которой затруднена в связи с многообразием клинической картины. Распространение информации об этом заболевании во врачебной среде и использование биохимических методов диагностики позволяют выявить его на ранних стадиях. Таргетная терапия является единственным специфическим методом лечения. Раннее начало терапии — способ повысить ее эффективность. В связи с полисистемным характером заболевания пациенты нуждаются в комплексном лечении и динамическом наблюдении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Басаргина Е. Н., Архипова Е. Н., Ермоленко В. С. Болезнь Помпе — новый взгляд на проблему // Фарматека. 2014. № 1. С. 29–32.
2. Басаргина Е. Н., Жарова О. П., Архипова Е. Н., Сугак А. Б. и др. Опыт применения ферментозаместительной терапии рекомбинантной человеческой кислотой альфа-глюкози-

дазой у детей с инфантильной формой болезни Помпе // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2013. № 6. С. 58–66.

3. Захарова Е. Ю. Лечение лизосомных болезней накопления // Вопр. гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2008. Т. 7. № 4. С. 18–22.

4. Ковалев И. А., Мурзина О. Ю. Генетическая патология под маской гипертрофической кардиомиопатии. Клинический случай // *Здравоохранение и социальное развитие Башкортостана. Спецвыпуск*. 2011. С. 49–50.
5. Ковалев И. А., Мурзина О. Ю., Соколов А. А., Фадеев М. В. и др. Болезнь Помпе у детей первого года жизни // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. 2012. № 1. С. 70–74.
6. Мазанкова Л. Н., Котлукова Н. П., Сорока С. Г., Попова М. В. и др. Трудности диагностики болезни Помпе у детей грудного возраста // *Педиатрия*. 2005. № 6. С. 89–92.
7. Новиков П. В. Редкие (орфанные) заболевания в Российской Федерации: актуальная проблема и возможные пути ее решения // *Мед. генетика*. 2013. № 9. С. 3–9.
8. Сухоруков В. С., Харламов Д. А., Перевезенцев О. А., Мамедов И. С. Диагностика болезни Помпе // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. 2010. № 6. С. 23–34.
9. Царегородцев А. Д., Сухоруков В. С. Проблемы и перспективы таргетной терапии наследственных болезней у детей // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. 2013. № 4. С. 6–13.
10. Angelini C., Semplicini C. Enzyme replacement therapy for Pompe disease // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2012. Vol. 12. N 1. P. 70–75.
11. Pompe disease / Ed. by M. Baethmann, V. Straub, A. Reuser. Bremen: UNI-MED Science, 2008. 104 p. ■

Библиографическая ссылка:

Лаптева Н. М., Скачкова М. А., Корнеев В. Г., Тарасенко Н. Ф. и др. Опыт применения таргетной терапии при болезни Помпе // *Доктор.Ру*. 2016. № 6 (123). С. 24–28.

Особенности терапии болезни Крона осложненного течения у девочки 17 лет

А. В. Горелов^{1,2}, Е. А. Яблокова¹, Е. В. Борисова¹, Е. Ю. Полотнянко¹, А. А. Каншина¹, А. П. Зинкевич¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России

² Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва

Цель статьи: продемонстрировать особенности клинического течения осложненной болезни Крона (БК) у девочки-подростка на фоне прерванного курса биологической терапии инфликсимабом.

Основные положения. Рост заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника, и особенно БК, происходит во всем мире. В детском возрасте болезнь протекает более агрессивно, с ранним развитием осложнений. Лечение активных перианальных осложнений у детей включает хирургическое вмешательство, антибактериальную и биологическую терапию ингибиторами фактора некроза опухоли. В статье описан случай БК у девочки 17 лет с илеоколитом, осложненным стенозом баугиниевой заслонки и перианальной фистулой. Применение инфликсимаба у пациентки (2 инфузии) привело к клиническому улучшению — закрытию свища. А преждевременная отмена препарата повлекла за собой обострение кишечных проявлений и перианальных осложнений основного заболевания.

Заключение. Отклонения от принятой схемы проведения биологической терапии недопустимы, так как они негативно влияют на клиническое течение основного заболевания.

Ключевые слова: болезнь Крона, биологическая терапия, инфликсимаб.

Complicated Crohn's Disease in 17-Year Old Girl: Specific Treatment Aspects

A. V. Gorelov^{1,2}, E. A. Yablokova¹, E. V. Borisova¹, E. Yu. Polotnyanko¹, A. A. Kanchina¹, A. P. Zinkevich¹

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia

² Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-Being Surveillance, Moscow

Purpose of the Paper: To demonstrate the specific clinical features of complicated Crohn's disease (CD) in a teenage girl whose course of biological treatment with infliximab was stopped.

Key Points: The incidence of inflammatory bowel disease, especially that of Crohn's disease, is increasing worldwide. In children, this disorder is more aggressive and is associated with early complications. For children, treatment options for active perianal complications include surgery, antibacterial therapy, and biological (tumor necrosis factor inhibitors) agents. This paper describes the case of a 17-year-old girl with CD — ileocolitis complicated by stenosis of the ileocecal valve and perianal fistula. After infliximab treatment (two infusions), she experienced a clinical improvement — her fistula closed. However, a premature discontinuation of this therapy led to a worsening of her intestinal symptoms and perianal complications of the underlying disease.

Conclusion: Deviations from the approved biological-therapy regimen are unacceptable as they negatively affect the clinical course of the underlying disease.

Keywords: Crohn's disease, biological therapy, infliximab.

В последние годы по всему миру отмечается неуклонный рост распространенности и заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника, для индустри-

ально развитых стран данный вопрос является особенно острым. При этом болезнь Крона во всех странах имеет более высокие темпы заболеваемости, чем язвенный колит,

Борисова Елена Васильевна — к. м. н., заведующая отделением гастроэнтерологии Университетской детской клинической больницы ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: bor-len@yandex.ru (Окончание на с. 29.)

происходит ее «омоложение». Это заболевание постоянно привлекает внимание исследователей, поскольку остается одной из наиболее сложных проблем современной гастроэнтерологии.

Болезнь Крона является хроническим рецидивирующим заболеванием и характеризуется неспецифическим гранулематозным поражением. Она может сегментарно развиваться во всех отделах ЖКТ, поражает все слои его стенки и часто осложняется образованием свищей и абсцессов.

До 15% случаев болезни Крона начинаются в детском возрасте [13], заболевание выявляют у детей всех возрастных групп. Распространенность болезни Крона в детской популяции в мире в настоящее время достигает 58 на 100 000, заболеваемость колеблется от 2,2 до 11,4 на 100 000 [4, 10] и зависит от географического расположения страны и качества эпидемиологических исследований, проведение которых у детей — технически крайне сложная задача.

Рост заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника в детском возрасте в настоящее время заставляет взглянуть на особенности течения и различные проявления болезни Крона и язвенного колита «под педиатрическим углом». Течение заболевания отражается на физическом и половом развитии ребенка, его эмоциональном состоянии, что должно определять отличия тактики ведения таких пациентов от тактики ведения взрослых. Принципиальным моментом является действие многих препаратов базисной терапии на рост и минеральную плотность костной ткани ребенка [13].

Предикторами неблагоприятного течения болезни Крона у ребенка являются глубокие язвы слизистой оболочки кишки, стриктурирующий или пенетрирующий фенотип заболевания и перианальные проявления, тяжелое отставание в росте и выраженное нарушение минерализации костной ткани, протяженное поражение тонкой кишки, а также упорное течение заболевания, несмотря на адекватную индукционную терапию [13].

У детей, по сравнению со взрослыми, отмечается более агрессивное течение болезни с ранним развитием осложнений. Кумулятивный риск развития стриктур и пенетраций, требующих хирургического вмешательства, нарастает с течением заболевания. При дебюте болезни Крона в детском возрасте риск резекции кишки к 30 годам составляет $48 \pm 5\%$ против $14 \pm 2\%$ при дебюте во взрослом возрасте [11]. Различают внутренние (межкишечные, кишечно-пузырные), наружные (кишечно-кожные) и перианальные (ректовагинальные и анальные) свищи. Периоды ремиссии протекают без видимой активной симптоматики и ухудшения общего состояния [1].

Хирургическое лечение при болезни Крона не приводит к полному излечению. Медикаментозная терапия включает широкий спектр лекарственных средств, куда входят ком-

плекс полного энтерального питания, препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), топические и системные ГКС, иммуносупрессанты (чаще тиопурины). Терапия при болезни Крона имеет целью достижение и сохранение ремиссии заболевания, заживление слизистой оболочки, сохранение качества жизни ребенка без применения ГКС. Показано, что ГКС не влияют на заживление слизистой оболочки при воспалительных заболеваниях кишечника, а также обладают значительными побочными эффектами [13].

Применение препаратов биологической (анти-ФНО) терапии модифицирует течение болезни Крона, благоприятно влияя на исход заболевания и снижая частоту хирургических вмешательств, что особенно важно в педиатрии.

Из средств биологической терапии болезни Крона к использованию в педиатрии разрешены инфликсимаб — химерные моноклональные мышинные антитела к ФНО- α , соединенные с человеческим IgG₁ (25% мышинового белка и 75% человеческого Ig) [2], — и адалимумаб — рекомбинантные человеческие моноклональные антитела, пептидная последовательность которых идентична таковой у IgG₁ человека [3]. Адалимумаб селективно связывается с ФНО- α и нейтрализует его биологические функции за счет блокады взаимодействия с поверхностными клеточными р55- и р75-рецепторами к ФНО- α . У пациентов, ранее не получавших биологическую терапию («биологически наивных»), инфликсимаб и адалимумаб демонстрируют сходную клиническую эффективность. Пациенты, у которых лечение одним из биологических препаратов оказалось недостаточно эффективным, менее восприимчивы также к другим биологическим препаратам и режимам терапии.

Препараты необходимо вводить регулярно, согласно принятой схеме введения, иначе высока вероятность их низкой эффективности и развития побочных эффектов [13].

Эффективность использования инфликсимаба и адалимумаба для индукции и поддержания ремиссии при болезни Крона у детей подтверждена несколькими высококачественными исследованиями — REACH, GFHGNP, GETAID, IMAgINE [7, 9, 12]. Данные исследований об эффективности биологической терапии при стриктурирующе-пенетрирующей болезни Крона у детей представлены на меньшем числе пациентов, но столь же убедительны [5, 7, 9, 12].

Согласно инструкциям к препаратам, инфликсимаб и адалимумаб используются у детей с 6 лет при лечении активной болезни Крона средней и тяжелой степени тяжести, в том числе свищевой формы, в случае неэффективности стандартной терапии [2, 3].

В соответствии с консенсусом ECCO/ESPGHAN (European Crohn's and Colitis Organization; European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition) по терапии болезни Крона у детей, безусловными показаниями для

Горелов Александр Васильевич — профессор кафедры детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России; руководитель клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора», д. м. н., профессор. 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: crge@pcr.ru

Зинкевич Анастасия Павловна — клинический ординатор кафедры детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: doctor.ru@mail.ru

Каншина Антонина Александровна — аспирант кафедры детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: aa-kanshina@yandex.ru

Полотнянко Екатерина Юрьевна — к. м. н., врач отделения гастроэнтерологии Университетской детской клинической больницы ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: ekaterievna@gmail.com

Яблокова Екатерина Александровна — к. м. н., ассистент кафедры детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: catcom@list.ru

(Окончание. Начало см. на с. 28.)

применения биологической терапии являются неэффективность первичной иммуносупрессивной терапии, ГКС-рефрактерные формы заболевания и активные перианальные фистулы. При этом лечение активных перианальных осложнений должно начинаться с хирургического вмешательства на фоне адекватной антибактериальной терапии [13].

В настоящее время для оценки активности болезни Крона и эффективности терапии у детей используются клинические индексы. Наиболее распространен педиатрический индекс активности болезни Крона (Pediatric Crohn's Disease Activity Index — PCDAI), учитывающий жалобы, данные физического развития, физикального обследования и лабораторные показатели [8]. В клинической практике нередко возникает необходимость в применении эндоскопического индекса активности болезни Крона (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease — SES-CD) [6].

Цель статьи: продемонстрировать особенности клинического течения осложненной болезни Крона у девочки-подростка на фоне прерванного курса биологической терапии инфликсимабом.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка *Даша С.*, 17 лет, поступила в отделение гастроэнтерологии Университетской детской клинической больницы Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (далее — УДКБ Первого МГМУ им. И. М. Сеченова) в октябре 2014 г. с жалобами на боли в животе, кашицеобразный стул один раз в сутки без патологических примесей и на выделения из свищевого хода в перианальной области.

Анамнез жизни. Девочка от первой, физиологически протекавшей беременности, срочных родов. С рождения находилась на искусственном вскармливании, в раннем развитии не отставала. Привита согласно национальному календарю, без поствакцинальных реакций. Реакция Манту от 2011 г. отрицательная. Из перенесенных заболеваний можно отметить лишь редкие ОРВИ. Наследственность по заболеваниям кишечника не отягощена.

Анамнез заболевания. Жалобы на боли в животе отмечаются с 12 лет (с 2009 г.). Девочка наблюдалась по месту жительства по поводу хронического гастрита, дуоденита, получала антациды, ферменты, синбиотики с положительным эффектом.

Предполагаемый дебют заболевания состоялся в 14 лет (январь 2011 г.), когда впервые появились признаки острого парапроктита. Через 4 месяца было проведено дренирование параректального абсцесса в хирургическом отделении Измайловской детской клинической больницы г. Москвы (далее — ИДКБ). С начала заболевания отмечалась стойкость перианальных проявлений. Через 9 месяцев после дебюта (в октябре 2011 г.) было проведено иссечение полного транссфинктерного параректального свища со сфинктеропластикой в детской клинической больнице № 9 г. Москвы. Однако через 14 месяцев после операции (в декабре 2012 г.) вновь появились выделения из свищевого хода. В течение первого года болезни отмечался эпизод летучего экссудативного гонита длительностью 1 месяц, который купировался без лечения. Ребенка также беспокоили боли в животе, периодически наблюдался кашицеобразный стул без патологических примесей.

В 15 лет (июнь 2012 г.) девочка впервые поступила в УДКБ Первого МГМУ им. И. М. Сеченова. После обследования, включавшего илеоколоноскопию с лестничной биопси-

ей, впервые был установлен диагноз: «Болезнь Крона, илеоколит, легкая форма. Состояние после иссечения полного транссфинктерного параректального свища». Активность болезни по PCDAI — 25 баллов (низкая), по SES-CD — 7 баллов (средняя). Фекальный кальпротектин — 74 мкг/г (в норме до 50 мкг/г). Девочке был назначен месалазин (Салофальк) в дозе 1,5 г/сут (30 мг/кг), проводилась терапия сочетанного хронического *H. pylori*-ассоциированного гастрита, дуоденита и панкреатобилиарных нарушений. На фоне лечения отмечалась положительная клиническая динамика: боли в животе не беспокоили, стул был регулярным, оформленным, без примесей.

После перенесенного стресса (сдача экзаменов) состояние девочки ухудшилось: появился неоформленный стул, произошел рецидив параректального свища, — по поводу чего она поступила в УДКБ Первого МГМУ им. И. М. Сеченова повторно через 7 месяцев (январь 2013 г.). При обследовании диагноз был уточнен как «болезнь Крона, свищевая форма, илеоколит, обострение». Активность болезни по PCDAI — 30 баллов (средняя), по SES-CD — 10 баллов (средняя). Доза месалазина была увеличена до 2,5 г/сут с клиническим улучшением: активность заболевания по PCDAI снизилась до 15 баллов (низкая).

Повторное ухудшение состояния произошло спустя 4 месяца — в 16 лет (май 2013 г.), проводилась санация параректального абсцесса в ИДКБ. После этого режим терапии был изменен: девочка впервые получила 2 инфузии инфликсимаба, однако далее схему приема пришлось прервать из-за отсутствия препарата. Кроме того, дозу 5-АСК (Салофальк заменен на Пентасу) постепенно снизили до 1 г/сут (на фоне инфузий), назначили азатиоприн в дозе 100 мг/сут (отменен через 4 месяца). На фоне лечения наблюдалась значительная положительная динамика: купировались проявления кишечного синдрома, перианальный свищ был неактивен. Далее в 16–17 лет проводились повторные госпитализации в УДКБ (ноябрь 2013 г., февраль 2014 г.), были диагностированы рубцовая деформация баугиниевой заслонки, рецидивирующая циклическая активность перианальной фистулы (1 раз в месяц, перед началом менструации). Дозу месалазина вновь повысили до 2,5 г/сут.

При осмотре состояние средней тяжести. Девочка среднего гармоничного физического развития, удовлетворительного питания. Вес — 57,5 кг, рост — 163 см (50-й перцентиль по весу и росту). Кожные покровы розовые, чистые, сухие. Микрополиадения. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритмичные, выслушивается систолический шум на верхушке и в V точке. Язык обложен белым налетом. Живот мягкий, при пальпации болезненный в эпигастриальной области, зоне Шоффара, точках Кера и Кача, по ходу толстой кишки (на всем протяжении). Печень выступает на 0,5 см из-под края правой реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул регулярный, периодически полуоформленный, без патологических примесей. Дизурических явлений нет. Симптом поколачивания отрицателен с двух сторон.

При обследовании в общем анализе крови отмечен нейтрофильный лейкоцитоз $11,8 \times 10^9/\text{л}$ (82% нейтрофилов: палочкоядерные — 1%, сегментоядерные — 81%), остальные показатели не изменены. Биохимический анализ крови, протеинограмма — в пределах нормы. Уровень С-реактивного белка не повышен. Педиатрическая активность по PCDAI составила 27,5 балла (низкая активность).

В ходе илеоколоноскопии выявлены следующие изменения: стеноз баугиниевой заслонки; левосторонний эрозивный колит, проктит, сфинктерит; параректальный свищ. Внутреннее отверстие свища не обнаружено, наружное расположено в перианальной области (свищ в стадии неполного рубцевания). Эндоскопическая активность по SES-CD — 9 баллов (средняя).

При морфологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки толстой кишки (слепой, восходящей, поперечной, нисходящей, сигмовидной, прямой) обнаружены: дистрофия эпителия, участки, лишенные крипт (в слепой и нисходящей кишках); единичные эрозии (в слепой кишке); во всех образцах — диффузная лимфогистиоцитарная инфильтрация, много эозинофилов.

Результаты ЭГДС: рефлюкс-эзофагит 1-й степени, признаки недостаточности кардии, распространенный гастрит, бульбит, дуоденит, дуоденогастральный рефлюкс. При УЗИ органов брюшной полости выявлены эхопризнаки умеренного увеличения поджелудочной железы.

На основании анамнеза, клинической картины и данных лабораторно-инструментального обследования девочки установлен диагноз: «Болезнь Крона, илеоколит, свищевая форма, осложненная рубцовой деформацией баугиниевой заслонки, перианальной фистулой, средняя степень активности. Рефлюкс-эзофагит 1-й степени. Хронический гастрит, *H. pylori*-ассоциированный, обострение. Хронический дуоденит, обострение. Дискинезия двенадцатиперстной кишки.


Функциональные нарушения желчевыводящих путей. Вторичные изменения поджелудочной железы».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В описанном клиническом случае можно говорить о дебюте прогностически неблагоприятного стриктурирующе-пенетрирующего фенотипа болезни Крона у девочки подросткового возраста без наследственной отягощенности по воспалительным заболеваниям кишечника. Согласно современным рекомендациям по терапии болезни Крона у детей, такая форма является безусловным показанием для назначения биологической терапии ингибиторами фактора некроза опухоли. Раннее начало такого лечения и строгое соблюдение режима применения препарата позволили бы добиться оптимального результата — стойкой клинической и эндоскопической ремиссии как кишечных проявлений, так и перианальных осложнений, а также высокого качества жизни подростка. Однако вынужденное прерывание терапии привело к обострению основного заболевания. Можно предположить дальнейшую низкую эффективность стандартной терапии препаратами 5-аминосалициловой кислоты, глюкокортикостероидами и тиопуринами.

Отсутствие дополнительных факторов неблагоприятного течения болезни Крона позволяет надеяться на клинический ответ при применении адалимумаба, который может быть рекомендован в данном случае.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адлер Г. *Болезнь Крона и язвенный колит*. М.: ГЭОТАР-Мед, 2001. 527 с.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата инфликсимаб. URL: <http://www.vidal.ru/drugs/molecule/1255.htm> (дата обращения — 25.02.2016).
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Хумира. URL: http://www.vidal.ru/drugs/humira__13718.htm (дата обращения — 25.02.2016).
4. Benchimol E. I., Fortinsky K. J., Gozdyra P., Van den Heuvel M. et al. *Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends* // *Inflamm. Bowel Dis.* 2011. Vol. 17. N 1. P. 423–439.
5. Crandall W., Hyams J., Kugathasan S., Griffiths A. et al. *Infliximab therapy in children with concurrent perianal Crohn disease: observations from REACH* // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2009. Vol. 49. N 2. P. 183–190.
6. Daperno M., D'Haens G., Van Assche G., Baert F. et al. *Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD* // *Gastrointest. Endosc.* 2004. Vol. 60. N 4. P. 505–512.
7. Hyams J., Crandall W., Kugathasan S., Griffiths A. et al.; REACH Study Group. *Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children* // *Gastroenterology.* 2007. Vol. 132. N 3. P. 863–873.
8. Hyams J. S., Ferry G. D., Mandel F. S., Gryboski J. D. et al. *Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index* // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1991. Vol. 12. N 4. P. 439–447.
9. Hyams J. S., Griffiths A., Markowitz J., Baldassano R. N. et al. *Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children* // *Gastroenterology.* 2012. Vol. 143. N 2. P. 365–374.
10. Kappelman M. D., Rifas-Shiman S. L., Kleinman K., Ollendorf D. et al. *The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States* // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007. Vol. 5. N 12. P. 1424–1429.
11. Pigneur B., Seksik P., Viola S., Viala J. et al. *Natural history of Crohn's disease: comparison between childhood- and adult-onset disease* // *Inflamm. Bowel Dis.* 2010. Vol. 16. N 6. P. 953–961.
12. Ruummele F. M., Lachaux A., Cézard J. P., Morali A. et al.; Groupe Francophone d'Hépatologie, Gastroentérologie et Nutrition Pédiatrique. *Efficacy of infliximab in pediatric Crohn's disease: a randomized multicenter open-label trial comparing scheduled to on demand maintenance therapy* // *Inflamm. Bowel Dis.* 2009. Vol. 15. N 3. P. 388–394.
13. Ruummele F. M., Veres G., Kolho K. L., Griffiths A. et al.; European Crohn's and Colitis Organisation; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease* // *J. Crohn's Colitis.* 2014. Vol. 8. N 10. P. 1179–1207. 

Библиографическая ссылка:

Горелов А. В., Яблокова Е. А., Борисова Е. В., Полотнянко Е. Ю. и др. Особенности терапии болезни Крона осложненного течения у девочки 17 лет // Доктор.Ру. № 6 (123). С. 28–31.

Эффективность применения энтеросорбентов в терапии лямблиоза у детей

Е. И. Данилова¹, О. Ю. Трусова¹, Е. И. Головачёва¹, А. Н. Рошупкин¹, Е. Н. Кузнецова², Е. А. Черных²

¹ Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России

² Городская клиническая больница № 6, г. Оренбург

Цель исследования: оценить эффективность энтеросорбента «Жидкий уголь для детей» при комплексной терапии у детей с лямблиозом.
Дизайн: одномоментное эпидемиологическое обследование методом случайной 10%-ной репрезентативной выборки и проспективное рандомизированное сравнительное исследование.

Материалы и методы. Детей в возрасте 5–14 лет с установленным диагнозом лямблиоза (n = 64) распределили на три группы. На подготовительном этапе лечения в первой группе (n = 22) назначали «Жидкий уголь для детей», во второй группе (n = 22) — активированный уголь; в третьей (контрольной) группе (n = 20) энтеросорбенты не применяли. На следующем этапе лечения во всех группах к терапии был подключен альбендазол.

Эффективность лечения оценивали по данным общего клинического обследования и лабораторной диагностики до и после терапии.

Результаты. После полного курса терапии устранение симптомов заболевания в первой группе было достигнуто у 59,1% пациентов, во второй — у 27,3%; в контрольной группе клиника оставалась без изменений. Через 10 дней после этиотропного лечения санация кишечника от лямблий отмечалась в первой группе у 100,0% детей, во второй — у 77,3%, в контрольной группе — у 75,0%.

Заключение. У детей с лямблиозом наиболее выраженная клиническая эффективность достигается при включении в комплексную терапию энтеросорбента «Жидкий уголь для детей».

Ключевые слова: лямблиоз, энтеросорбенты, дети.

Efficacy of Enterosorbents in Treating Giardiasis in Children

Е. И. Danilova¹, O. Yu. Trusova¹, E. I. Golovachyova¹, A. N. Roshchupkin¹, E. N. Kuznetsova², E. A. Tchernykh²

¹ Orenburg State Medical University, Ministry of Health of Russia

² City Clinical Hospital No. 6, Orenburg

Study Objective: To assess the efficacy of the enterosorbent Zhidkij ugol for kids when used as part of a combination treatment of giardiasis in children.

Study Design: This study consisted of a cross-sectional epidemiologic examination of a 10% random representative sample and a prospective, randomized, comparative part.

Materials and Methods: Overall, 64 children, aged 5 to 14, with a confirmed diagnosis of giardiasis were divided into three groups. During the run-in-treatment phase, Group I (n = 22) received Zhidkij ugol for kids; Group II (n = 22) received activated charcoal; and Group III (control group, n = 20) did not receive any enterosorbents. During the next treatment phase, all groups additionally received albendazole.

The efficacy of treatment was assessed using the results of a comprehensive clinical examination and laboratory tests performed before and after treatment.

Study Results: A full treatment course helped achieve a complete resolution of symptoms in 59.1% and 27.3% of patients in Groups I and II, respectively; in Group III, there were no changes in the disease's clinical manifestations. A 10-day course of causal therapy completely eradicated *Giardia* from the intestine in 100.0%, 77.3% and 75% of patients in Groups I, II, and III (control), respectively.

Conclusion: In children, a combination treatment for giardiasis shows the highest clinical effectiveness when it includes the enterosorbent Zhidkij ugol for kids.

Keywords: giardiasis, enterosorbents, children.

По данным ВОЗ, более чем у 16 млн человек в мире причиной смерти являются инфекционные и паразитарные заболевания. В структуре инфекционных заболеваний кишечные гельминтозы находятся на третьем месте. В последние годы наиболее распространены энтеробиоз и лямблиоз. Согласно рекомендациям ВОЗ, лямблиозом следует считать любой случай инвазии лямблиями: как с клиническими проявлениями, так и без них [3].

Лямблиоз является актуальной медико-социальной проблемой. В странах Азии, Африки, Латинской Америки лямблиями ежегодно заражаются около 200 млн человек [3].

В мировом масштабе клинические проявления данной болезни регистрируются почти у 500 млн человек в год [1]. В Российской Федерации на гельминтозы ежегодно обследуются более 10 млн человек, большинство из которых — дети. Заболеваемость лямблиозом в России составляет 90–100 случаев на 100 000 населения [11].

Лямблиоз, или жиардиаз (код по МКБ-10 — А.07.1), — распространенное паразитарное заболевание, которое вызывается простейшими *Lambliа intestinalis* (*Giardia lamblia*), а также выделяемыми в настоящее время *L. murі*, *L. agіlis*. Лямблии обитают в сточных водах, в водоемах со стоячей

Головачёва Екатерина Игоревна — к. м. н., доцент кафедры педиатрии Института профессионального образования ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России. 460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. E-mail: danilowa@list.ru

Данилова Елена Ивановна — к. м. н., ассистент кафедры педиатрии Института профессионального образования ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России. 460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. E-mail: danilowa@list.ru

Кузнецова Елена Николаевна — врач-гастроэнтеролог, заведующая отделением гастроэнтерологии ГАУЗ «ГКБ № 6» г. Оренбурга. 460004, г. Оренбург, ул. Зиновьева, д. 2. E-mail: danilowa@list.ru

Рошупкин Антон Николаевич — к. м. н., ассистент кафедры педиатрии Института профессионального образования ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России. 460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. E-mail: danilowa@list.ru

Трусова Оксана Юрьевна — к. м. н., ассистент кафедры педиатрии Института профессионального образования ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России. 460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. E-mail: oksana.trusova@mail.ru

Черных Елена Араатовна — врач-гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологии ГАУЗ «ГКБ № 6» г. Оренбурга. 460004, г. Оренбург, ул. Зиновьева, д. 2. E-mail: danilowa@list.ru

водой. Источником заражения являются люди, зараженные лямблиями и выделяющие яйца (цисты) паразита, домашние животные, реже — продукты питания [12].

В структуре заболеваемости детского возраста болезни ЖКТ занимают одно из лидирующих мест. В последние десятилетия значительно возрос уровень сочетанной патологии органов пищеварения и аллергических заболеваний. Происходящие при этом в организме нарушения адаптационных и компенсаторных обменных процессов способствуют активному накоплению эндотоксинов, биологически активных веществ, которые, в свою очередь, усиливают проявления заболевания, что определяет большой интерес к различным направлениям терапии.

Лечение лямблиоза назначается при выявлении паразита в копрологическом исследовании. При этом оно должно проводиться независимо от клинической картины и даже при отсутствии симптомов заболевания. Лечение лямблиоза должно быть комплексным и учитывающим особенности конкретного больного и течение болезни.

Рабочий протокол диагностики и лечения лямблиоза у детей был предложен и принят на XX Конгрессе детских гастроэнтерологов России и стран СНГ в 2013 г. [2].

Лечение лямблиоза включает в себя:

- лечебное питание и нутриционную поддержку;
- комплексную антипротозойную, антимикробную, антигрибковую терапию;
- энтеросорбцию;
- заместительную терапию;
- коррекцию микробиоценоза кишечника;
- нормализацию моторики;
- метаболическую терапию.

Одной из важных составляющих терапии лямблиоза является энтеросорбция — связывание и выведение из ЖКТ с лечебной или профилактической целью эндогенных и экзогенных веществ, надмолекулярных структур и клеток. Энтеросорбция относится к наиболее древним методам эффективной терапии. Сегодня энтеросорбенты являются обязательным компонентом комплексной терапии различных патологических состояний, сопровождающихся эндотоксикозом.

Энтеросорбенты, связывая токсические вещества в просвете кишечника, прерывают процессы их резорбции, рециркуляции в организме и тем самым оказывают опосредованное клиническое действие. Опосредованный эффект энтеросорбции обуславливается предотвращением или ослаблением клинических проявлений эндотоксикоза, в том числе симптомов интоксикации, способностью энтеросорбентов поддерживать нормальный микробиоценоз кишечника, что ведет к улучшению пищеварения в тонком кишечнике, нормализации моторной и эвакуаторной функций, восстановлению целостности и проницаемости слизистых оболочек кишечника.

Все выпускаемые на сегодняшний день энтеросорбенты обязаны соответствовать определенным медицинским требованиям. Прежде всего они должны обладать хорошими сорбционными свойствами. Энтеросорбенты не должны оказывать токсическое воздействие на организм или вызывать дисбактериоз. Помимо этого, очень важно, чтобы они не травмировали слизистые оболочки. Современные энтеросорбенты должны выпускаться в достаточно удобной фармацевтической форме.

Энтеросорбенты — это препараты различной структуры, оказывающие при приеме внутрь как прямое, так и опосредованное действие [6]. Лекарственные средства данной группы нередко классифицируют по различным призна-

кам. К примеру, их различают по фармацевтической форме и физическим свойствам. В данном случае энтеросорбенты могут быть как в форме порошка, так и в виде таблеток, инкапсулированных материалов, гелей, коллоидов, паст, а также взвесей. По селективности энтеросорбенты подразделяются на селективные, неселективные, поли-, моно-, а также бифункциональные. По механизмам сорбции выделяют адсорбенты, сорбенты с сочетанным механизмом действия, сорбенты с каталитическими свойствами, абсорбенты, ионообменные материалы. В *таблице 1* представлены сорбенты, применяемые у детей.

Заслуживает внимания новый отечественный энтеросорбент «Жидкий уголь для детей» — комплекс с пектином природного происхождения, зарегистрированный в Российской Федерации как биологически активная добавка к пище (производитель — ООО «Внешторг Фарма», по заказу ЗАО «АКВИОН»).

«Жидкий уголь для детей» состоит из натурального яблочного пектина, пребиотика инулина и экстракта семян фенхеля (*табл. 2*). Он оказывает комплексное действие на организм: пектин выводит из организма разные вещества (от простейших молекул до сложных белков), не позволяя им всасываться в кровь, и нормализует состояние ЖКТ; инулин способствует восстановлению микрофлоры ЖКТ, а экстракт семян фенхеля устраняет неприятные ощущения в животе ребенка.

Пектин, растворяясь в воде, образует гель. Его можно образно представить в виде губки из молекул. Продвигаясь по ЖКТ, пектиновая «губка» захватывает продукты распада лекарств, аллергены, токсины и другие ксенобиотики (чужеродные для организма вещества), а также желчные кислоты, гистамин, билирубин и прочие токсичные продукты метаболизма, не позволяя им всасываться в кровь. Пектин слабо распадается в желудке и не переваривается в кишечнике. Все захваченное пектиновой «губкой» выводится из организма. Кроме того, в молекулах пектина содержится много карбоксильных групп — своеобразных кислотных «хвостиков» с отрицательным зарядом, которые притягивают ионы тяжелых металлов (например, свинца, меди, ртути) и образуют с ними комплексные соли. Такие соли нерастворимы и потому не всасываются в ЖКТ, а удаляются из организма, не причиняя ему вреда. Поэтому препараты, содержащие пектин, включают в рацион людей, работающих с тяжелыми металлами.

Инулин, попадая в желудок, мягко обволакивает его стенки и стимулирует перистальтику. В результате ускоряется прохождение пищевого комка по верхним отделам ЖКТ, что способствует скорейшему выведению вредных веществ. А в нижних отделах кишечника инулин распадается и служит питательным субстратом для бифидо- и лактобактерий. Инулин производит избирательное действие, т. е. стимулирует развитие полезной микрофлоры, но не способствует росту патогенных микроорганизмов. Он обладает также легким слабительным эффектом.

Комплекс «Жидкий уголь для детей» представляет собой порошок, который необходимо растворить в воде перед приемом. Раствор имеет консистенцию геля, мягко обволакивает стенки желудка и кишечника и полностью исключает возможность его механического травмирования.

В многочисленных клинических исследованиях установлено, что при острых кишечных инфекциях с инвазивным типом диареи (шигеллез, сальмонеллез и др.), в патогенезе которых особое значение имеют адгезия, цитотоксическое действие возбудителей и эндотоксикоз, энтеросорбенты, в отличие от антибактериальных препаратов, дают быстрый и выраженный дезинтоксикационный, гипотермический

Энтеросорбенты, рекомендуемые детям

Энтеросорбенты	Формы выпуска	Дозировки
Жидкий уголь для детей	Порошок для приготовления раствора, 10 саше массой по 7 г	Содержимое саше развести в 50–75 мл воды комнатной температуры, интенсивно перемешать. Принимать детям старше 3 лет 2–3 раза в день
Лактофильтрум	Таблетки: <ul style="list-style-type: none"> • в контурной упаковке по 10 шт.; • в полимерных флаконах по 30, 60 шт.; • в полимерных банках по 30, 60 шт. 	Принимать внутрь за 1 час до еды и приема других лекарств (детям можно измельчить), запивая водой: <ul style="list-style-type: none"> • от 1 года до 3 лет — по $\frac{1}{2}$ табл. 3 раза в день; • от 3 до 7 лет — по 1 табл. 3 раза в день; • от 8 до 12 лет — по 1–2 табл. 3 раза в день; • детям старше 12 лет и взрослым — по 2–3 табл. 3 раза в день
Полифепан	Порошок для приема внутрь в пакетах по 10, 50, 80, 100, 200, 250 г. Гранулы для приема внутрь в пакетах по 50 г или в банках по 100 г	Принимать внутрь за 1 час до еды 3 раза в день в течение 3–7 дней, разводя в 100 мл воды или запивая водой: <ul style="list-style-type: none"> • до 1 года — по 1 чайной ложке; • от 1 года до 7 лет — по 1 десертной ложке; • детям старше 7 лет и взрослым — по 1 столовой ложке
Смекта	Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь в пакетиках по 3 г; 10 или 30 пакетиков. Суспензия для приема внутрь в пакетиках по 10, 27 г; 12 пакетиков	До 1 года — по 1 пак. в сутки. От 1 года до 2 лет — по 1–2 пак. в сутки. Старше 2 лет — по 2–3 пак. в сутки
Энтеродез	Порошок для приготовления раствора для приема внутрь в пакетиках по 5 г	Препарат разводят из расчета 2,5 г ($\frac{1}{2}$ пак.) порошка на 50 мл холодной кипяченой воды. Детям от 1 года — из расчета 0,3 г на кг массы тела в сутки. От 1 года до 3 лет — по 50 мл раствора 2 раза в сутки. От 4 до 6 лет — по 50 мл раствора 3 раза в сутки. От 7 до 10 лет — по 100 мл раствора 2 раза в сутки. От 11 до 14 лет — по 100 мл раствора 3 раза в сутки. Детям старше 14 лет и взрослым — по 100 мл раствора 1–3 раза в сутки в течение 2–7 дней (до исчезновения симптомов интоксикации)
Энтеросгель	Паста для приема внутрь в тубах по 225 г или в пакетиках по 22,5 г; 10 пакетиков. Гель для приготовления суспензии для приема внутрь в пакетах по 225 г. Паста для приема внутрь (сладкая) в тубах по 225 г или в пакетиках по 15 г; 10 пакетиков	До 5 лет — по 1 чайной ложке (5 г) 3 раза в сутки. От 5 до 14 лет — по 1 десертной ложке (10 г) 3 раза в сутки. Суточная доза для детей до 5 лет — 15 г, от 5 до 14 лет — 30 г. Старше 14 лет — по 1 столовой ложке (15 г) или 1 пак. 3 раза в сутки; суточная доза — 45 г

и антидиарейный клинический эффект [5, 8, 10]. При этом за счет сорбции и элиминации из кишечника конкурентной патогенной и условно-патогенной микрофлоры энтеросорбенты не оказывают отрицательного воздействия на микробиоценоз кишечника.

Противопоказание: индивидуальная непереносимость компонентов. Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом.

Цель исследования: оценка эффективности энтеросорбента «Жидкий уголь для детей» у детей с лямблиозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели в первой части исследования было проведено одномоментное эпидемиологическое обследование методом случайной 10%-ной репрезентативной выборки. Ее составили дети и подростки 5–14 лет общей численностью 600 человек, находившиеся на госпитализа-

ции в гастроэнтерологическом отделении городской клинической больницы № 6 г. Оренбурга.

В результате первичного скрининга были выявлены 64 ребенка с лямблиозом. Диагноз подтверждался результатами лабораторной диагностики, включавшей микроскопическое исследование кала (обнаружение цист и вегетативных форм), определение антител к антигенам лямблий в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. При клиническом исследовании у 100,0% детей отмечались утомляемость после физической нагрузки, снижение работоспособности и эмоционального тонуса, головная боль, нарушения памяти и концентрации внимания, беспричинная сонливость, скрип зубами (бруксизм); 34,4% имели боли в животе, метеоризм; у 18,8% было расстройство стула в виде диареи; 7,8% детей страдали запорами. В результате клинического анализа крови анемия I–II степени была выявлена у 25,0% детей, повышение СОЭ —

Комплекс с пектином «Жидкий уголь для детей» (в 3 саше) [4]

Активные вещества		Вспомогательные вещества
название	содержание в 3 саше, г	
Пектин	1,5*	Декстроза моногидрат, антислеживающий агент — диоксид кремния аморфный
Инулин	0,3*	
Экстракт семян фенхеля	0,3	

* 18% от суточной потребности в пищевых волокнах для детей старше 3 лет [9].

у 17,2%, увеличение количества эозинофилов в лейкоформуле — у 32,8% детей.

При копрологическом исследовании отмечались: слизь — у 37,5% детей; лейкоциты до 5–15 в поле зрения — у 21,9%; нейтральный жир — у 28,1%; жирные кислоты — у 23,4%; крахмал — у 39,1%.

Во второй части исследования все пациенты с лямблиозом были разделены на три группы. У 22 детей *первой (основной) группы* на подготовительном этапе лечения в течение 10 дней применяли энтеросорбент «Жидкий уголь для детей»; 22 ребенка *второй группы (группы сравнения)* получали активированный уголь, также в течение 10 дней; 20 детей составили *третью (контрольную) группу*, без назначения энтеросорбентов в терапии лямблиоза. На втором этапе лечения к терапии у детей первой, второй и третьей групп был подключен альбендазол, курс которого составил 7 дней.

Эффективность лечения оценивали по данным общего клинического обследования и лабораторной диагностики: клинического анализа крови, микроскопического исследования кала до и после проведенной терапии.

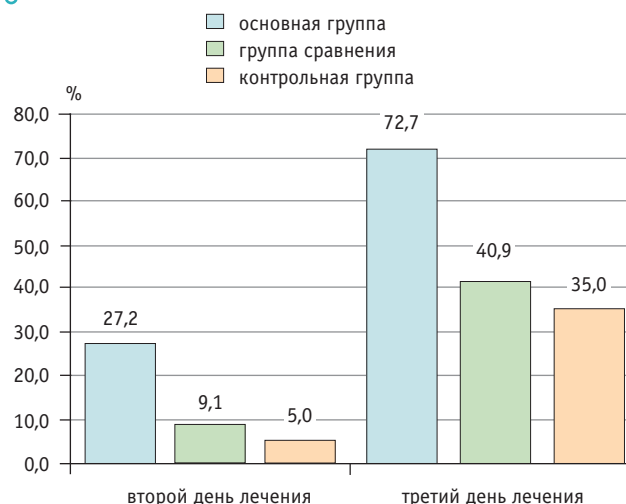
Оценка результатов исследования включала применение общепринятых методов вариационной статистики с вычислением критериев Стьюдента и Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У детей первой группы, в комплексную терапию которых был включен энтеросорбент «Жидкий уголь для детей», выявились следующие изменения: в 27,3% наблюдений была устранена повышенная утомляемость; в 22,7% случаев прошли недомогания после физической нагрузки, и в том же проценте случаев исчезла беспричинная сонливость; у 45,5% детей прекратились жалобы на нарушения памяти и концентрации внимания, у 50,0% — на головные боли, у 31,8% — на бруксизм, у 18,2% детей — на боли в животе и метеоризм (табл. 3). В 2 раза уменьшилась частота расстройств стула в виде диареи и запоров, достигнув 9,4% и 3,9% соответственно. Во второй группе детей, предъявлявших те же жалобы и получавших активированный уголь, в 13,6% случаев была устранена повышенная утомляемость; в 13,6% наблюдений прошло недомогание после физической нагрузки; у 18,2% детей исчезли жалобы на нарушения памяти и концентрации внимания, и в том же проценте случаев дети перестали жаловаться на беспричинную сонливость; в 9,1% случаев прекратились жалобы на головные боли, в 4,6% — на бруксизм, в 9,1% случаев — на боли в животе и метеоризм (см. табл. 3). Расстройства стула в виде диареи и запоров у детей второй группы после лечения составили 13,6% и 6,2% соответственно.

Этиотропная терапия в комбинации с энтеросорбентом «Жидкий уголь для детей» была более эффективной, чем у детей второй группы, получавших этиотропную терапию

Рис. Количество пациентов с нормализацией стула на второй и третий день лечения, %



в комбинации с активированным углем, и детей контрольной группы — без применения энтеросорбентов. Средняя продолжительность симптомов интоксикации (тошнота, слабость, снижение аппетита) в первой группе составила $2,7 \pm 0,20$ дня, в то время как во второй группе — $3,1 \pm 0,20$ дня (при сравнении с первой группой $p < 0,001$), а в контрольной — $3,6 \pm 0,20$ дня (при сравнении с первой группой $p < 0,001$).

У пациентов, принимавших «Жидкий уголь для детей», в более ранние сроки отмечалась нормализация стула (рис.).

После проведенного курса терапии купирование диарейного синдрома отмечалось как в первой, так и во второй группе, а также в группе контроля. Для достижения этого результата пациентам, получавшим альбендазол в комбинации с энтеросорбентом «Жидкий уголь для детей», потребовалось $3,0 \pm 0,24$ дня, при сочетании альбендазола с активированным углем — $4,5 \pm 0,26$ дня (при сравнении с первой группой $p < 0,001$), а при назначении только альбендазола — $5,0 \pm 0,40$ дня (при сравнении с первой группой $p < 0,001$).

На 10-й день от начала курса терапии альбендазолом во всех группах были проведены контрольные исследования клинических показателей крови. Следует отметить, что после лечения в клиническом анализе крови все показатели были в пределах нормы у 18 (81,8%) детей первой группы, у 18 (81,8%) детей второй группы и у 17 (85,0%) пациентов группы контроля.

Контрольное копрологическое исследование, проведенное на 10-е сутки после окончания этиотропной терапии [3, 7], позволило определить эффективность лечения. Санация кишечника от лямблий была отмечена у 100,0% больных первой группы (22 ребенка), у 77,3% больных второй группы (17 детей) и у 75,0% пациентов контрольной группы (15 детей).

Динамика симптомов до и после лечения энтеросорбентами, n (%)

Симптомы	Группа 1 (n = 22)		Группа 2 (n = 22)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Мышечная слабость, повышенная утомляемость	22 (100,0)	16 (72,7)**	22 (100,0)	19 (86,4)
Недомогание после физической нагрузки	22 (100,0)	17 (77,3)*	22 (100,0)	19 (86,4)
Беспричинная сонливость	22 (100,0)	17 (77,3)*	22 (100,0)	18 (81,8)*
Нарушения памяти и концентрации внимания	22 (100,0)	12 (54,5)**	19 (86,4)	15 (68,2)
Головные боли	22 (100,0)	11 (50,0)***	17 (77,3)	15 (68,2)*
Скрип зубами (бруксизм)	22 (100,0)	15 (68,2)*	10 (45,5)	9 (40,9)
Боли в животе и метеоризм	7 (31,8)	3 (13,6)**	7 (31,8)	5 (22,7)

Примечание. Знаком (*) отмечены статистически значимые различия с показателями до лечения: (*) — $p < 0,05$; (**) — $p < 0,01$; (***) — $p < 0,001$.

Во время проведения лечения была отмечена высокая комплаентность пациентов, применявших «Жидкий уголь для детей». Наблюдалась хорошая переносимость этого энтеросорбента, отсутствовали аллергические реакции. Пациентами, особенно младшего возраста, были отмечены его приятные вкусовые качества. Исследуемый энтеросорбент хорошо растворялся в воде, был удобен в применении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В проведенном нами исследовании выявлена выраженная клиническая эффективность энтеросорбента «Жидкий уголь для детей» при его использовании в комплексной терапии лямблиоза совместно с альбендазолом. Клинический эффект (устранение симптомов заболевания) был достигнут у 59,1% пациентов первой группы и у 27,3% пациентов второй группы; в контрольной группе клинические симптомы остались без изменения.

Отмечено сокращение сроков купирования:

- симптомов интоксикации у пациентов первой группы по сравнению со второй группой (на 12,9%) и группой контроля (на 25,0%);

- диарейного синдрома в группе, получавшей «Жидкий уголь для детей» в комплексе с альбендазолом, по сравнению с пациентами второй группы (на 33,3%) и пациентами контрольной группы (на 40,0%).

2. Контрольное обследование после окончания лечения подтвердило высокую эффективность комбинированной терапии. Санация кишечника от лямблий была достигнута у 100,0% больных основной группы (22 ребенка), у 77,3% больных второй группы (17 детей) и у 75,0% пациентов контрольной группы (15 детей).

3. «Жидкий уголь для детей» хорошо переносился детьми с 5-летнего возраста. Отмечены его приятные вкусовые качества, отсутствие аллергических реакций, удобство в применении.

4. Дополнительное назначение этого энтеросорбента при терапии лямблиоза позволяет улучшить качество жизни детей.

На сегодняшний день использование энтеросорбента «Жидкий уголь для детей» в составе комплексной терапии лямблиоза у детей может считаться методом выбора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдюхина Т. И., Константинова Т. Н., Кучера Т. В., Горбунова Ю. П. Лямблиоз: учеб. пособие. М.: РМАПО, 2003. 31 с.
2. Бехтерева М. К., Луппова Н. Е., Корниенко Е. А., Минина С. Н. и соавт. Рабочий протокол диагностики и лечения лямблиоза у детей. М., 2013. URL: <http://www.rdkb.ru/files/file2133.pdf> (дата обращения — 12.05.2016).
3. Губергриц Н. Б., Плотникова Е. Ю., Налетов С. В., Агibalов А. Н. и др. Лямблиоз и его сочетание с хеликобактериозом: обзор литературы и собственные данные // Сучасна гастроентерологія. 2012. № 3 (65). С. 55–62.
4. Жидкий уголь для детей: инструкция к препарату. URL: <http://medi.ru/doc/a60141.htm> (дата обращения — 12.05.2016).
5. Мазанкова Л. Н., Павлова Л. А. Совершенствование патогенетической терапии острых кишечных инфекций у детей // Дет. инфекции. 2006. № 4. С. 67–69.
6. Николаев В. Г., Михайловский С. В., Николаева В. В., Олещук А. М. и др. Энтеросорбция: состояние вопроса и перспективы на будущее // Вісник проблем біології і медицини. 2007. № 4. С. 7–17.

7. Новикова В. П., Калинина Е. Ю., Шабалов А. М., Осмаловская Е. А. Лямблиоз. Учеб. пособие для врачей. СПб.: ИнформМед, 2010. 120 с.
8. Новокшинов А. А., Соколова Н. В., Ларина Т. С., Бережкова Т. В. Роль энтеросорбентов в составе комплексной терапии острых кишечных инфекций у детей // Практика педиатра. 2008. № 5. С. 20–26.
9. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации: метод. рекомендации МР 2.3.1.2432-08. М., 2008. URL: <http://www.niio.ru/doc/bank01/doc113/doc.htm> (дата обращения — 12.05.2016).
10. Учайкин В. Ф., Новокшинов А. Л., Соколова Н. В., Ларина Т. С. и др. Место и значение энтеросорбции в этиопатогенетической терапии острых кишечных инфекций у детей // Педиатрия. 2007. Т. 86. № 2. С. 44–50.
11. Ходжаян А. Б., Козлов С. С., Голубева М. В. Медицинская паразитология и паразитарные болезни: учеб. пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 448 с.
12. Shaffer E. A. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21st century? // Curr. Gastroenterol. Rep. 2005. Vol. 7. N 2. P. 132–140. ■

Библиографическая ссылка:

Данилова Е. И., Трусова О. Ю., Головачёва Е. И., Рошупкин А. Н. и др. Эффективность применения энтеросорбентов в терапии лямблиоза у детей // Доктор.Ру. 2016. № 6 (123). С. 32–37.

Применение пробиотика в педиатрической практике: результаты клинического исследования

Л. А. Харитоновна, Т. В. Кучеря

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

Цель исследования: оценить влияние пробиотика Бак-Сет форте на состояние кишечной микробиоты и клиническую картину у детей с диареей, запорами и atopическим дерматитом (АтД).

Дизайн: рандомизированное наблюдательное плацебо-контролируемое клиническое исследование.

Материалы и методы. Дети в возрасте 4–12 лет методом случайной выборки были разделены на пять групп. Основные группы: с диареей на фоне приема антибиотиков, ротавирусной инфекции, с синдромом мальабсорбции (n = 30), с запором на фоне смены рациона питания (n = 30) и с АтД (n = 30). Группы контроля: с функциональными кишечными нарушениями после острых кишечных инфекций, пищевых отравлений, курса антибиотикотерапии, смены привычного рациона питания (n = 15) и с АтД (n = 15). Помимо базисной терапии, в основных группах применяли пробиотик Бак-Сет форте, в контрольных — плацебо.

До и после лечения проводились общеклиническое, ультразвуковое, копрологическое исследования, анализ кала на дисбактериоз.

Результаты. На фоне применения Бак-Сет форте во всех основных группах отмечены статистически значимые изменения, касавшиеся нормализации процессов пищеварения и нивелирования аллергического и воспалительного процессов в стенке кишечника (клинически и по данным лабораторных исследований), тогда как в контрольных группах статистически значимых различий с исходными показателями выявлено не было.

Заключение. Пробиотик Бак-Сет форте высокоэффективен в коррекции хронической диареи и запоров, в подавлении atopических и воспалительных реакций при пищевой аллергии.

Ключевые слова: пробиотики, дети, нарушение стула, диарея, запор, atopический дерматит.

Using Probiotics in Pediatric Practice: Clinical Study Results

L. A. Kharitonova, T. V. Kucherya

N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

Study Objective: To assess the effects of Bac-Set Forte, a probiotic preparation, on gut microbiota and the clinical manifestation of diarrhea, constipation, and atopical dermatitis (AD) in children.

Study Design: This was a randomized, observational, placebo-controlled clinical study.

Materials and Methods: Children, aged 4 to 12, were randomized into 5 groups. The main groups included patients with malabsorption and diarrhea associated with antibacterial treatment and rotavirus infection (n = 30); those with constipation associated with changes in diets (n = 30); and those with AD (n = 30). Control groups included patients with functional intestinal disorders that developed after acute intestinal infections, food poisoning, cycles of antibiotics or changes in usual diets (n = 15), and those with AD (n = 15). In addition to their background treatment, patients in the main groups received Bac-Set Forte, a probiotic preparation, and patients in the control groups received placebo.

Before and after treatment, patients underwent a general clinical examination, ultrasound examination, and fecal tests, including those that detect alterations in the native gut flora.

Study Results: In all main groups, Bac-Set Forte administration was associated with statistically significant changes that reflected the normalization of digestion and the resolution of allergy-related changes and inflammation in the intestinal wall. This was confirmed by clinical and laboratory findings. However, the control groups did not show any statistically significant changes from the baseline values.

Conclusion: Probiotic Bac-Set Forte is highly effective in treating chronic diarrhea and constipation, and in inhibiting allergic and inflammatory reactions associated with food allergy.

Keywords: probiotics, children, changes in bowel habits, diarrhea, constipation, atopical dermatitis.

Микрофлора человека представляет собой совокупность множества микробиоценозов и включает в себя десятки и сотни разнообразных видов микроорганизмов, которые по своему количеству почти на порядок превышают число клеток всех органов и тканей человеческого организма [1, 2, 3, 6]. Общий геном бактерий ЖКТ в 50–100 раз больше генома человека [2, 5]. Показано, что пристеночная и просветная микрофлора кишечника включает в себя 395 филогенетически обособленных групп микроорганизмов [4]. Микробиом полости рта человека содержит 619 таксонов в 13 филоטיפах [4]. Выявляются существенные различия детских и взрослых типов микрофлоры.

Недостаток или избыток самих микроорганизмов и/или их метаболитов служит сигналом для активации адаптивных меха-

низмов в той или иной экосистеме. Механизмы поддержания микрофлоры человека до конца не изучены; очевидно, именно этим обусловлен постоянный интерес к проблеме микробиоценоза. Микрoэкология пищеварительного тракта в данном плане представляет особый интерес: понимание структурно-функционального значения изменений микрофлоры кишечника позволит подойти к терапии основных заболеваний и к коррекции микробиоценоза с патогенетических позиций.

В настоящее время внимание педиатров привлекает появившийся на отечественном рынке мультиштаммовый пробиотик Бак-Сет форте (Probiotics International Ltd, Великобритания). Он содержит 14 штаммов пробиотических бактерий в капсулированной форме. Известно, что биотрансформация лактозы осуществляется с участием инди-

Кучеря Татьяна Викторовна — к. м. н., ассистент кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: redaktor@rusmg.ru

Харитоновна Любовь Алексеевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: redaktor@rusmg.ru

генной микрофлоры ЖКТ. Наиболее высокая активность бета-галактозидазы выявлена у молочнокислых бактерий штамма *Lactobacillus acidophilus* LA-1. Бак-Сет форте, кроме *L. casei* PXN 37, *L. rhamnosus* и *Streptococcus thermophilus* PXN 66, содержит *L. acidophilus* PXN 35, что делает его применение у детей патогенетически обоснованным.

Не меньшее значение при выборе пробиотика имеет физиологичность его штаммового состава (табл. 1). Бак-Сет форте содержит виды бифидобактерий, которые могут применяться у детей с первых месяцев жизни (*Bifidobacterium breve* PXN 25, *B. infantis* PXN 27, *B. longum* PXN 30).

На кафедре педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова проведено рандомизированное наблюдательное плацебо-контролируемое клиническое исследование по изучению эффективности Бак-Сет форте.

Цель исследования: оценить влияние пробиотика Бак-Сет форте на состояние кишечной микробиоты и клиническую картину у детей с диареями, запорами и атопическим дерматитом (АтД).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование входили 120 пациентов в возрасте от 4 до 12 лет, которые методом случайной выборки были разделены на пять групп:

1) *основная группа 1* (n = 30): дети с диареей на фоне приема антибиотиков, ротавирусной инфекции, с синдромом мальабсорбции;

2) *основная группа 2* (n = 30): дети с расстройством стула (запор) на фоне смены рациона питания (в связи с путешествием, началом посещения детского организованного коллектива);

3) *основная группа 3* (n = 30): дети с АтД легкой и средней степеней тяжести;

4) *группа контроля 1* (n = 15): дети с функциональными кишечными нарушениями (диарея, запор, неустойчивый стул) после острых кишечных инфекций, пищевых отравлений, курса антибиотикотерапии, смены привычного рациона питания;

5) *группа контроля 2* (n = 15): дети с АтД легкой и средней степеней тяжести.

Участники трех основных групп помимо базисной терапии получали пробиотик Бак-Сет форте по 1 капсуле 1 раз в день перед завтраком в течение 2 недель (14 дней). Пациентам двух контрольных групп в дополнение к базисной терапии назначали плацебо по схеме, аналогичной схеме применения Бак-Сет форте.

Таблица 1

Состав бифидобактерий микробиоценоза желудочно-кишечного тракта в зависимости от возраста

Возрастные категории	Виды бифидобактерий
Дети, находящиеся на грудном вскармливании	<i>Bifidobacterium bifidum</i>
Дети первого года жизни	<i>B. infantis</i> и <i>B. breve</i>
От 1 года до 6 лет	<i>B. infantis</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. longum</i>
От 7 до 14 лет	<i>B. longum</i> , <i>B. adolescentis</i>
От 15 до 64 лет	<i>B. longum</i> , <i>B. adolescentis</i>
65 лет и старше	<i>B. adolescentis</i>

До начала приема пробиотика или плацебо проводились общеклиническое исследование, УЗИ органов пищеварительного тракта, копрологическое исследование, анализ кала на дисбактериоз. По окончании применения указанных средств все исследования выполнялись повторно.

Статистическая обработка и анализ результатов исследования проводились с использованием программы Microsoft Excel 2007, AtteStat, Statistica 10.0. Различия полученных данных считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение детей по полу и возрасту представлено в таблице 2.

Среди детей первой группы (с диареей) мальчики практически двукратно преобладали над девочками. Диарея встречалась статистически значимо чаще у детей до 7 лет, чем у пациентов среднего школьного возраста и подростков ($p < 0,05$).

Анализ клинической картины в основных группах 1 (диарея) и 2 (запор) показал снижение частоты практически всех клинических симптомов в ходе лечения (рис. 1).

Положительная динамика абдоминального синдрома подтверждалась данными копрологического исследования (рис. 2).

В целом в первой группе обращало на себя внимание постепенное исчезновение диареи у большинства больных. Диарея прекращалась в среднем к 3–5-му дню при ротавирусной инфекции и на 1–2-е сутки у детей с хронической

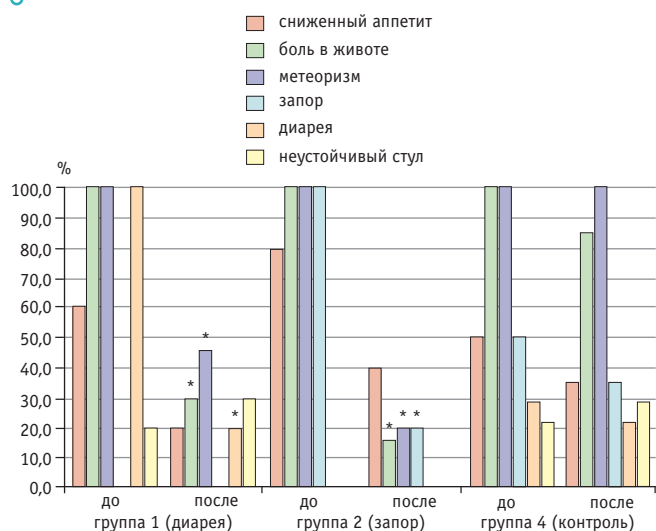
Таблица 2

Распределение наблюдаемых детей по полу и возрасту

Распределение по полу	Возрастные группы				Итого	
	4–7 лет		8–12 лет			
	n	%	n	%	n	%
Мальчики	43	48,3	14	45,2	57	47,5
Девочки	46	51,7	17	54,8	63	52,5
Итого	89	100,0	31	100,0	120	100,0

Рис. 1. Динамика абдоминальных симптомов у детей с диареей и запором на фоне приема Бак-Сет форте и в контрольной группе, %.

* $P \leq 0,05$



диареей, обусловленной непереносимостью пищевых веществ (целиакоподобный синдром, непереносимость белка коровьего молока, хронические воспалительные заболевания кишечника), — иными словами, с заболеваниями с аллергическим и иммунозависимым патогенезом. Полученные данные коррелировали с частотой и длительностью исчезновения атопических реакций, что позволяет предполагать противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты Бак-Сет форте. Эти результаты требуют подтверждения на большей выборке.

Во второй группе клинические изменения имели ту же направленность, однако в количественном отношении динамика была более значимой. Запор нивелировался у большинства детей, при этом нормализация стула у них происходила уже после первого приема Бак-Сет форте.

У пациентов третьей группы (с АтД) отмечалась значительная положительная динамика: более чем у половины

Рис. 2. Динамика результатов копрологического исследования у детей с диареей и запором на фоне приема Бак-Сет форте и в контрольной группе, %.
* $P \leq 0,05$

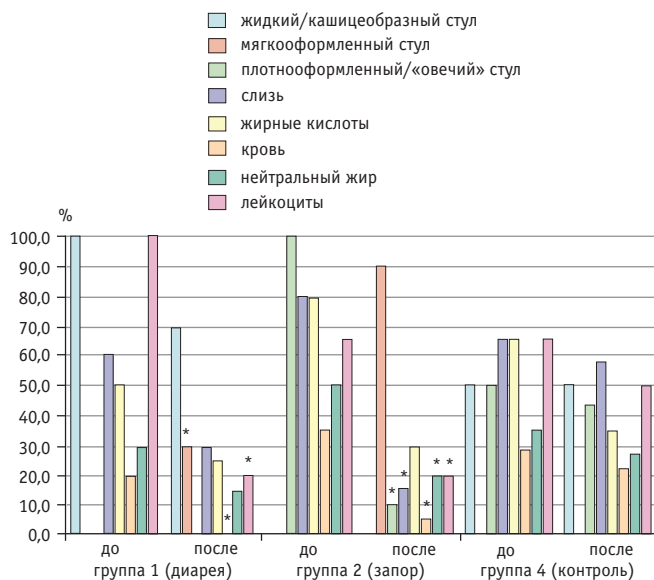
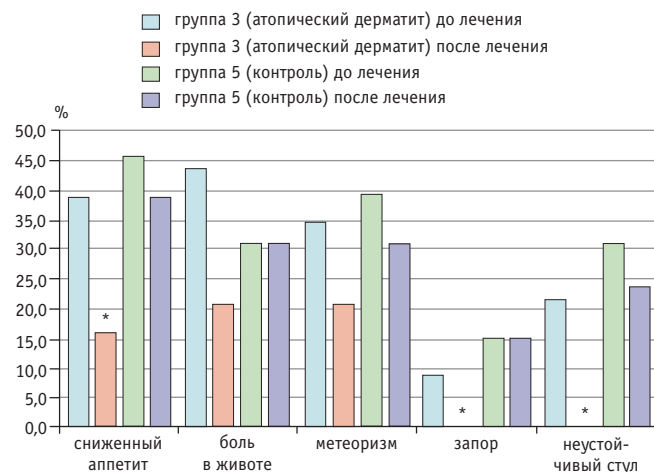


Рис. 3. Динамика абдоминальных симптомов у детей с атопическим дерматитом на фоне приема Бак-Сет форте и в контрольной группе, %.
* $P \leq 0,05$



детей на протяжении 2–3 дней исчезали раздражительность, повышенная возбудимость, боли в животе, нормализовался стул (рис. 3), одновременно с этим пациентов переставали беспокоить сыпь, шелушение и сухость кожи (рис. 4).

В копрограммах у детей с АтД основной группы отмечалось уменьшение количества лейкоцитов, слизи примерно в 5 раз, нейтрального жира — в 10 раз, жирных кислот и внутриклеточного крахмала — в 1,5 раза, что свидетельствовало о нормализации процессов пищеварения и нивелировании аллергического и воспалительного процессов в стенке кишечника. У каждого второго ребенка происходила нормализация содержания жирных кислот и процессов пищеварения. В контрольной группе также уменьшалось количество лейкоцитов, слизи и нейтрального жира, но эти изменения не достигли статистической значимости (рис. 5).

При изучении количественных показателей микрофлоры кишечника положительная динамика хотя и определялась, однако не была статистически значимой. Наиболее значительными были изменения со стороны клебсиелл и кишечной палочки, количество которых возвращалось к норме после окончания приема Бак-Сет форте. Количественные показатели в отношении как индигенной, так и условно-патогенной микрофлоры кишечника восстанавливались у 80% детей. Те же закономерности отмечались и при микроскопическом исследовании кала.

При анализе результатов исследования у детей на фоне приема плацебо не было выявлено статистически значи-

Рис. 4. Динамика кожных проявлений у детей с атопическим дерматитом на фоне приема Бак-Сет форте и в контрольной группе, %.
* $P \leq 0,05$

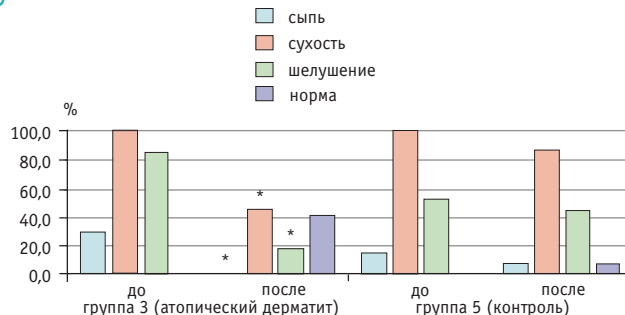
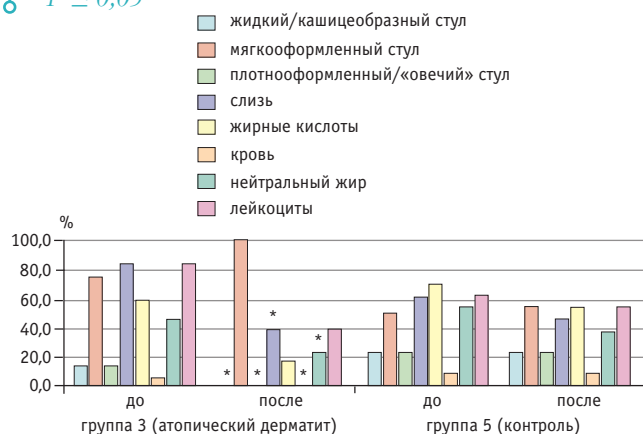


Рис. 5. Динамика основных показателей копрограммы у детей с атопическим дерматитом на фоне приема Бак-Сет форте и в группе контроля, %.
* $P \leq 0,05$



мых различий с исходными данными ни по одному показателю.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опыт клинического применения Бак-Сет форте у детей старше 4 лет подтвердил, что этот мультипробиотик высокоэффективен в коррекции нарушений стула при хронической диарее и запорах, подавлении atopических и воспалительных реакций при пищевой аллергии.

На фоне применения Бак-Сет форте отмечалось постепенное купирование диареи: в среднем на 3–5-е сутки при ротавирусной инфекции и в 1–2-е сутки у детей с хрониче-

ской диареей, обусловленной пищевой непереносимостью. Полученные данные коррелировали с частотой и длительностью исчезновения atopических реакций.

При запорах клинический эффект проявлялся уже в первые сутки применения Бак-Сет форте. При пищевой непереносимости и atopическом дерматите нормализация стула положительно коррелировала с динамикой кожных проявлений.

Полученные результаты открывают широкие возможности для использования Бак-Сет форте — единственного мультипробиотика, содержащего 14 штаммов бактерий, — в широкой педиатрической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко В. М. Микрофлора человека: норма и патология // Наука в России. 2007. № 1. С. 24–26.
2. Костюкевич О. И. Влияние кишечной микрофлоры на здоровье человека. От патогенеза к современным методам коррекции дисбиоза // Рус. мед. журн. 2008. Т. 10. № 1. С. 10–14.
3. Яковенко Э. П., Яковенко А. В., Иванов А. Н., Агафонова Н. А. и др. Инновационные пробиотики в восстановлении структуры и функций микробиома желудочно-кишечного тракта // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2015. № 2. С. 5–9.
4. Eckburg P. B., Bik E. M., Bernstein C. N., Purdom E. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora // Science. 2005. Vol. 308. N 5728. P. 1635–1638.
5. Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing // Nature. 2010. Vol. 464. N 7285. P. 59–65.
6. Turnbaugh P. J., Ley R. E., Hamady M., Fraser-Liggett C. M. et al. The human microbiome project // Nature. 2007. Vol. 449. N 7164. P. 804–810. ■

Библиографическая ссылка:

Харитоновна Л. А., Кучеря Т. В. Применение пробиотика в педиатрической практике: результаты клинического исследования // Доктор.Ру. 2016. № 6 (123). С. 38–41.

Функциональные исходы перинатального поражения нервной системы у детей и пути их коррекции

Л. Г. Хачатрян¹, М. С. Максимова², И. Ю. Ожегова¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России

² Детская городская поликлиника № 120 Департамента здравоохранения города Москвы

Цель исследования: сравнительная оценка эффективности гомеопатического препарата Гомеострес и фармакологического лекарственного средства Фенибут в лечении невротических нарушений у детей.

Дизайн: проспективное рандомизированное исследование.

Материалы и методы. Из 168 пациентов в возрасте от 4 до 12 лет с функциональными нарушениями нервной системы перинатального генеза были выделены 87 детей с невротическими нарушениями, которых рандомизировали в группы детей, получавших Гомеострес (n = 43) и Фенибут (n = 44).

Проводились клиническая оценка неврологического и соматического статуса, магнитно-резонансная томография головного мозга, электроэнцефалография, транскраниальная доплерография сосудов головного мозга, оценка эмоционально-психологического состояния (тест Люшера, шкала явной тревожности для детей с 8 лет в модификации А. М. Прихожан 2002 г.), клинический и биохимический анализы крови и осмотр педиатром, офтальмологом, логопедом и психологом.

Результаты. В группе Гомеостреса нивелирование тревожности и фобий отмечалось у 46,5% детей, улучшение сна — у 51,0% больных, коммуникабельности — у 23,0%, эмоциональной сферы — у 32,0%. Дети, принимавшие Фенибут, продемонстрировали улучшение мотивации в 18,5% случаев и коммуникабельности — в 20,5%; у 38,5% больных нивелировались фобии и тревожность, у 53,0% — улучшился сон.

Заключение. Применение Гомеостреса позволяет снизить уровни тревожности и фобий у детей, улучшить мотивацию, нормализовать сон. Препарат хорошо переносится и не имеет побочных проявлений.

Ключевые слова: последствия перинатального поражения нервной системы, функциональные заболевания нервной системы, невротические нарушения, Гомеострес, Фенибут.

Perinatal Nervous-System Disorders in Pediatric Patients: Functional Outcomes and Ways to Treat Them

L. G. Khachatryan¹, M. S. Maksimova², I. Yu. Ozhegova¹

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia

² City Pediatric Outpatient Clinic No. 120, Moscow Department of Healthcare

Study Objective: To compare the efficacy of Homeostres, a homeopathic drug, and Phenibut, a conventional pharmaceutical agent, in treating neurotic disorders in children.

Study Design: This was a prospective randomized study.

Materials and Methods: Eighty-seven children with neurotic disorders were selected from a group of 168 children, aged 4 to 12, who had functional perinatal nervous-system defects. These 87 children were randomized into the Homeostres (n = 43) and Phenibut (n = 44) groups. The study methods included a clinical assessment of patients' neurological and medical conditions, brain magnetic-resonance imaging, electroencephalogram, and transcranial Doppler ultrasound of the brain vessels, complete blood count, and blood chemistry. Emotional and psychological condition was assessed by the Lüscher color test and the Children's Manifest Anxiety Scale modified by A. M. Prikhozhan (2002), with the latter being used in children aged 8 and older. Children were also seen by a pediatrician, ophthalmologist, speech therapist, and psychologist.

Study Results: In the Homeostres group, anxiety and phobias disappeared in 46.5% of children; sleep, communication skills, and emotional condition improved in 51%, 23%, and 32% of cases, respectively. In the Phenibut group, motivation and communication skills improved in 18.5% and 20.5% of children, respectively. Anxiety and phobias disappeared in 38.5%, and sleep improved in 53% of patients.

Conclusion: In children, Homeostres reduces levels of anxiety and phobias and improves motivation and sleep. It is well-tolerated and does not cause side effects.

Keywords: consequences of perinatal nervous-system disorders; functional nervous-system defects, neurotic disorders, Homeostres, Phenibut.

Перинатальное поражение нервной системы (ППНС) является самой распространенной патологией у детей первого года жизни [1, 6, 8, 10, 12, 13]. Оно характеризуется широким синдромологическим полиморфизмом и высокой частотой отдаленных соматических и неврологических последствий. Известно, что неврологические последствия ППНС включают в себя функциональные и органические нозологии [1, 8, 10]. Собственный длительный катамнез (от 7 до 15 лет наблюдения) 398 детей с последствиями ППНС в возрасте от 1 года до 16 лет позволил проследить динамику

клинических синдромов и частоту различных нарушений деятельности нервной системы у таких пациентов [11].

До сих пор в отечественной и зарубежной литературе идет дискуссия о причинно-следственной связи между ППНС и широким спектром заболеваний, развивающихся у детей после достижения 2–3-летнего возраста [6–8, 10, 13]. Однако в случае с нашими больными эта взаимосвязь была верифицирована, так как длительное проспективное наблюдение позволило проследить трансформацию одних неврологических синдромов в другие в возрастном

Максимова Марина Сергеевна — заведующая педиатрическим отделением ГБУЗ «ДГП № 120 ДЗМ», 111625, г. Москва, ул. Святоозерская, д. 10. E-mail: marketa-asl@yandex.ru

Ожегова Ирина Юрьевна — врач детского психоневрологического отделения Университетской детской клинической больницы ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, 119991, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: ozhegova-irina@mail.ru

Хачатрян Лусине Грачиковна — д. м. н., профессор кафедры детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, 119991, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: ashdin@mail.ru

континууме: например, синдрома двигательных нарушений — в гиперкинетический синдром и невротические нарушения, ликворососудистых нарушений — в цефалгию напряжения, вегетовисцеральных изменений — в первичный энурез и парасомнии.

Частота функциональных последствий ППНС, по данным разных авторов, колеблется от 32% до 43% [1, 8]. Этот контингент пациентов нуждается в комплексном и часто длительном медико-психологическом сопровождении. Таким образом, и сейчас актуален поиск новых безопасных и эффективных средств терапии последствий ППНС.

Цель исследования: сравнительная оценка эффективности гомеопатического препарата Гомеостресс и аллопатического (фармакологического) лекарственного средства Фенибут в лечении невротических нарушений у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Авторы наблюдали 168 детей в возрасте 4–12 лет с функциональными заболеваниями нервной системы из числа пациентов с последствиями ППНС в Научном центре здоровья детей (2002–2009 гг.), Университетской детской клинической больнице Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (2008–2015 гг.) и в детской городской поликлинике № 120 г. Москвы (2013–2016 гг.). Среди них было 98 (58,3%) мальчиков и 70 (41,7%) девочек. Всем детям проводились клиническая оценка неврологического и соматического статуса, нейровизуализация (МРТ головного мозга), ЭЭГ, транскраниальная доплерография сосудов головного мозга, а также оценка эмоционально-психологического состояния с помощью теста Люшера и дополнительно — шкалы явной тревожности (англ. Children's Form of Manifest Anxiety Scale — CMAS) для детей с 8 лет в модификации А. М. Прихожан 2002 г. [2–5, 9, 12, 13]. Лабораторные исследования включали в себя клинический и биохимический анализы крови. Все дети были осмотрены педиатром, офтальмологом, логопедом и психологом.

Нозологическая структура функциональных нарушений нервной системы 168 участников исследования представлена в *таблице 1*. У 29 (17,3%) детей отмечались нарушения эмоциональной сферы, а у 58 (34,5%) были разного рода нарушения невротического характера. Надо отметить, что в большинстве случаев эти проявления дебютировали в возрасте 2,5–3,5 года, когда дети попадали в условия первичной социальной адаптации (детские сады, группы развития и т. д.) и нервная система «не справлялась» со своей регулирующе-адаптирующей функцией.

Из гетеронозологической группы, включавшей 168 пациентов, были выделены 87 (51,8%) детей с разного рода невротическими проявлениями и нарушениями эмоциональной сферы, которых рандомизировали в две группы. Первая группа (n = 43) получала коррекцию препаратом Гомеостресс®, вторая группа (n = 44) — препаратом Фенибут®.

Гомеостресс является смешанным гомеопатическим препаратом, включающим в себя шесть активных компонентов, которые обуславливают поливалентный механизм его действия (*табл. 2*). Эффективность Гомеостресса определяется не только анксиолитическим влиянием, но и нормализующим воздействием на соматический статус ребенка. Препарат применяли в дозе 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 7 дней.

Клиническая характеристика детей с функциональными последствиями перинатального поражения нервной системы, n (%)

Функциональные последствия перинатального поражения нервной системы (код МКБ-10*)	Количество пациентов
Моторные дисфункции: дискоординация (G99.8), моторная неловкость (G96.8). Задержка психоречевого развития и общее недоразвитие речи (G99.8)	54 (32,1)
Нарушение поведенческой сферы (F91.8) и синдром дефицита внимания с гиперактивностью (F90.0)	27 (16,1)
Нарушения эмоциональной сферы: нервозность (R45.0), возбудимость (R45.1), детские истерики, озлобленность (R45.4)	29 (17,3)
Невротические проявления: энурез (F98.0), тики (F95.0), цефалгия напряжения (G44.2), тревожность, фобии (F41), нарушения сна (F51.0)	58 (34,5)
Всего	168 (100,0)

* МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра.

Структурные компоненты препарата Гомеостресс и спектр их применения

Вещество	Показания
<i>Aconitum napellus</i> (борец)	возбуждение, ночные страхи, головные боли
<i>Belladonna</i> (красавка)	возбуждение, тревога, повышение мышечного тонуса
<i>Calendula officinalis</i> (календула)	неврастения, беспокойство, нарушение сна
<i>Chelidonium majus</i> (чистотел)	депрессия, утомление, абдоминалгии, дискинезии желудочно-кишечного тракта
<i>Jequirity</i> (лакричник)	раздражительность, повышение мышечного тонуса
<i>Viburnum opulus</i> (калина)	эмоциональная лабильность, гастриты, раздражительность

Препарат Фенибут состоит из двух активных веществ: аминифенилмасляной кислоты (производное фенилэтиламина), обуславливающей транквилизирующее действие, и гамма-аминомасляной кислоты, дающей ноотропный эффект. Вспомогательные вещества: лактоза, картофельный крахмал, поливинилпирролидон низкомолекулярный, стеариновый кальций. Доза Фенибута составляла от 0,25 до 0,75 г/сут, курс лечения — 2 недели.

Дифференцированно учитывались исходные данные в каждой группе. Эффективность лечения оценивалась через 2 недели после окончания терапии.

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием пакета программ Statistica 22.0 (StatSoft Inc., США), различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе первичной комплексной диагностики у 87 детей с нарушениями эмоциональной сферы и невротическими проявлениями наибольшие функциональные изменения отмечались при транскраниальной доплерографии, характеризующей кровоснабжение головного мозга. У всех 87 пациентов были выявлены нарушения кровоснабжения по магистральным сосудам и венозного оттока. Наблюдалась статистически значимое снижение кровотока по передней и средней мозговой артериям на $28 \pm 4,2\%$ и $26 \pm 2,3\%$ соответственно (в обоих случаях $p < 0,05$) и нарушение венозного оттока на $34 \pm 5,4\%$ ($p < 0,03$), усугублявшиеся при нагрузочных пробах (сгибании шеи и поворотах головы) с отклонением в среднем в 1,4 раза от нормативных показателей. У всех пациентов имела место недостаточность регуляторной функции вегетативной нервной системы смешанного типа с признаками напряжения процессов адаптации

в соответствии с показателями восстановления кровотока после нагрузочных проб.

У 32 (36,8%) детей были выявлены изменения на МРТ головного мозга в виде негрубой резидуальной вентрикуломегалии. При проведении ЭЭГ у 68 (78,2%) пациентов были обнаружены дисфункция срединных структур и дезорганизация биоэлектрической активности мозга в виде нерегулярности основного ритма, а у 12 из этих пациентов (17,6%) — очаговая пароксизмальная активность и снижение зональных различий.

В клиническом и биохимическом анализе крови ни у кого из детей не было статистически значимых отличий от возрастной нормы (в период обследования не отмечалось острых соматических состояний).

Всем 87 пациентам был проведен тест Люшера с оценкой эмоциональной, коммуникативной и волевой сфер. Путем последовательного выбора цвета по приятности для ребенка были верифицированы: у 48,3% детей — изменения эмоционального равновесия; у 24,1% — нарушение мотивации; у 50,6% — проблемы коммуникабельности и у самого большого числа детей (88,5%) — наличие фобий и тревожности. При доскональном анализе тревожности (по шкале СМАС у 45 детей с 8 лет) с тестированием по 53 пунктам мы выделили три уровня тревожности: несколько повышенный (37,6%), явно повышенный (35,1%) и очень высокий (27,3%).

Дети получали Гомеостресс или Фенибут согласно возрастным рекомендациям. Оценка эффективности проводилась по результатам контрольного клинического осмотра, проведения экстра- и интракраниального доплерографического исследования сосудов головного мозга, ЭЭГ, тестирований по методике Люшера и СМАС до и после терапии.

При повторном проведении доплерографического исследования у пациентов первой группы (43 ребенка),

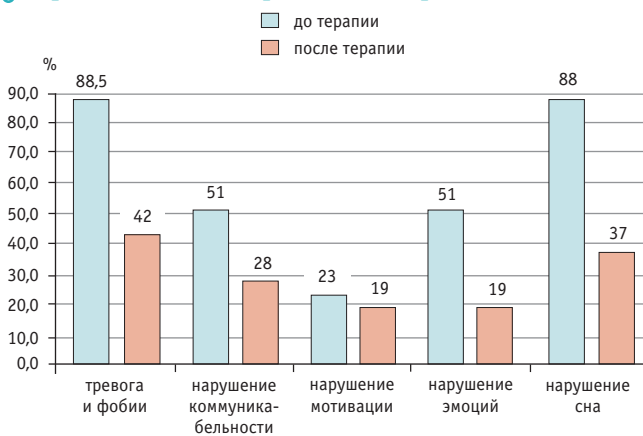
получавших Гомеострес, отмечалась положительная динамика в виде улучшения показателей венозного оттока у 27,9% и вегетативного обеспечения при выполнении функциональных нагрузочных проб у 48,8% пациентов с тенденцией к нормализации. Статистически значимых изменений скорости кровотока в магистральных сосудах зафиксировано не было. У больных, принимавших Фенибут (44 ребенка), улучшение показателей венозного оттока отмечалось в 31,8% случаев (вероятнее всего, за счет снятия функционального спазма сосудов), вегетотропный эффект был ниже, чем при приеме Гомеостреса, и положительная динамика наблюдалась у 17 (38,6%) детей. Пациенты обеих групп не продемонстрировали статистически значимых изменений при проведении ЭЭГ, однако у 32,5% детей в первой и 36,3% — во второй группе отмечались положительные сдвиги в виде снижения ирритации.

В редукции невротических состояний у детей первой группы произошли следующие положительные изменения (рис.): исчезновение тревожности и фобий (46,5%), улучшение сна (51,0%) и коммуникабельности (23,0%), нормализация эмоциональной сферы (32,0%).

Дети, принимавшие Фенибут, продемонстрировали улучшение мотивации (18,5%) и коммуникабельности (20,5%).

Рис. Количество детей с невротическими расстройствами (на основании клинической оценки и теста Люшера) до и после терапии Гомеостресом, %.

Примечание. Голубым цветом показаны данные до, а красным — после терапии Гомеостресом



У 38,5% больных исчезли фобии и тревожность, у 53,0% улучшился сон (табл. 3).

Из вышеизложенного видно, что применение Гомеостреса в лечении невротических проявлений оправдывается показателями эффективности, практически не уступающими таковым у Фенибута. У 23,0% детей отмечалось улучшение в соматическом статусе, а именно редуцирование дисфункций со стороны ЖКТ (нивелирование атонических запоров). Положительным моментом является возможность приема Гомеостреса 7-дневным курсом, тогда как рекомендуемая длительность приема Фенибута — не менее 2 недель (чаще 3–4 недели). Кроме того, Гомеострес хорошо переносится, не дает побочных эффектов, что особенно важно в педиатрической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коррекция изменений эмоционального и невротического характера требует активного участия врача. Спектр препаратов, используемых в лечении подобных нарушений, достаточно широк, однако многие из них обладают серьезными побочными эффектами. Этот нюанс мотивирует докторов на поиск новых безопасных лекарственных средств. На протяжении долгого времени имело место настороженное отношение, а подчас и недоверие врачей к гомеопатическим препаратам. Однако после официального признания гомеопатических методов лечения в традиционной медицинской практике (приказ Минздрава РСФСР № 115 от 1 июля 1991 г. «О развитии гомеопатических методов в медицинской практике и улучшении организации обеспечения населения гомеопатическими лекарственными средствами») возник огромный интерес к гомеопатии в разных направлениях медицины, а после создания Координационного совета Минздравсоцразвития РФ по гомеопатии (приказ Минздравсоцразвития РФ № 453 от 2 июля 2007 г.) началось ее широкое применение в отечественном здравоохранении.

Проведенное нами исследование с использованием клинико-параclinical и нейропсихологических методов показало эффективность использования гомеопатического препарата Гомеострес в терапии эмоциональных и невротических нарушений. В отличие от аллопатических (традиционных) средств, при использовании препарата не зарегистрировано побочных эффектов, кроме того, у 23,0% детей на фоне его приема наблюдались положительные сдвиги в соматическом статусе.

Таблица 3

Сравнительная оценка препаратов Гомеострес и Фенибут в коррекции невротических и эмоциональных нарушений у обследованных детей, n (%)

Показатели	Группа Гомеостреса (n = 43)	Группа Фенибута (n = 44)
Уменьшение тревоги и фобий	46,5	38,5*
Улучшение сна	51,0	53,0
Улучшение мотивации	4,0	18,5*
Улучшение коммуникабельности	23,0	20,5
Нормализация эмоциональной сферы	32,0	36,0
Переносимость	хорошая	кожные аллергические реакции (6,8%), абдоминалгии (9,1%)
Начало эффекта	с 3-го дня терапии	с 5–7-го дня терапии
Стоимость	237 руб. за 40 таблеток	395 руб. за 20 таблеток

* Различия между группами статистически значимы: $p < 0,05$.

Таким образом, применение Гомеостресса в коррекции невротических нарушений и изменений эмоциональной сферы

у детей является обоснованным, данный препарат может быть рекомендован к применению в практической педиатрии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барашнев Ю. И. Перинатальная неврология. М.: Триада, 2001. 640 с.
2. Дубровская О. Ф. Руководство по использованию восьмицветового теста Люшера. М.: Когито-Центр, 2005. 63 с.
3. Захаров В. В., Вознесенская Т. Г. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. М.: МЕДпресс-информ, 2014. 320 с.
4. Люшер М. Оценка личности посредством выбора цвета. М.: ЭКСМО-Пресс, 2008. 156 с.
5. Микляева А. В., Румянцева П. В. Школьная тревожность. СПб.: Речь, 2004. 248 с.
6. Национальное руководство по перинатологии / Под ред. Д. О. Иванова. СПб.: Информ-Навигатор. 2015. С. 1079–1126.
7. Немов Р. С. Психология. Книга 3. Психодиагностика. М.: Владос, 2001. 640 с.
8. Петрухин А. С. Детская неврология в 2 тт. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 560 с.
9. Прихожан А. М. Тревожность у детей и подростков. СПб.: Питер, 2000. 305 с.
10. Студеникин В. М., Шелковский В. И., Хачатрян Л. Г., Андреевко Н. В. О перинатальных поражениях нервной системы и исходах // Практика педиатра: неврология. 2008. № 1. С. 24–28.
11. Хачатрян Л. Г. Диагностические маркеры тяжести перинатального поражения нервной системы у детей // Эффектив. фармакотерапия. 2012. № 17. С. 20–23.
12. Эльконин Б. Д. Психология развития: учебное пособие для студентов высших учебных заведений. М.: Академия, 2001. 144 с.
13. Nelson textbook of pediatrics / Ed. by R. Kliegman, B. Stanton, R. Behrman, J. St. Geme et al. 19th edition. L.: Saunders Elsevier, 2011. P. 2053–2068. ■

Библиографическая ссылка:

Хачатрян Л. Г., Максимова М. С., Ожегова И. Ю. Функциональные исходы перинатального поражения нервной системы у детей и пути их коррекции // Доктор.Ру. 2016. № 6 (123). С. 42–46.

Направление совершенствования терапии ОРВИ у детей

Н. А. Геппе, Н. А. Крылова, Е. Н. Тюрина, Е. А. Яблокова

Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России

Цель исследования: оценка клинической эффективности и безопасности применения гомеопатического препарата Оциллококцидум в лечении острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у детей в сравнении с симптоматической терапией.

Дизайн: открытое рандомизированное сравнительное наблюдательное исследование.

Материалы и методы. Наблюдались 80 детей с ОРВИ в возрасте от 1 года до 14 лет: 50 пациентов основной группы получали лечение Оциллококцидумом, 30 детей контрольной группы — симптоматическую терапию.

Продолжительность наблюдения составила 10 дней. Оценивали эффективность лечения с учетом данных клинического осмотра и выраженности симптомов ОРВИ в баллах от 0 до 2, а также побочные эффекты; определяли число пациентов с исчезновением симптомов ОРВИ в течение 48 часов с момента начала терапии.

Результаты. В течение первых двух суток симптомы ОРВИ полностью исчезли у 16,0% детей, получавших Оциллококцидум, и у 6,7% больных группы контроля (ОШ = 2,7; 95-й ДИ: 0,5–13,5; $p < 0,001$). В целом применение Оциллококцидума в первые часы ОРВИ уменьшало длительность заболевания, способствовало его более легкому течению, снижало необходимость применения антибиотиков.

Заключение. Оциллококцидум может рассматриваться в качестве одного из препаратов выбора для эффективного и безопасного лечения ОРВИ у детей.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, гомеопатические препараты, Оциллококцидум.

Ways to Improve Treatment Options for Acute Respiratory Viral Infections in Children

N. A. Geppe, N. A. Krylova, E. N. Tyurina, E. A. Yablokova

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia

Study Objective: To assess the clinical efficacy and safety of Oscillococcinum, a homeopathic drug, compared to symptomatic therapy in treating acute respiratory viral infections (ARVI) in children.

Study Design: This was an open-label, randomized, comparative, observational study.

Materials and Methods: Overall, 80 children, aged 1 to 14, who had ARVI, were followed up in the study. Fifty patients (main group) received Oscillococcinum, and thirty children (control group) received symptomatic therapy.

Follow-up continued for 10 days. The treatment efficacy was assessed by clinical-examination findings, the intensity of ARVI symptoms (evaluated using a 0-to-2 scale), and any side effects. Another study parameter was the number of patients who had their ARVI symptoms resolved within 48 hours after therapy started.

Study Results: After the first two days, ARVI symptoms completely had resolved in 16% of children who received Oscillococcinum, and in 6.7% of patients in the control group (OR = 2.7; 95% CI: 0.5–13.5; $p < 0.001$). When Oscillococcinum was given within the first hours after ARVI's onset, the disease resolved earlier, was less severe, and patients needed antibiotics less frequently.

Conclusion: Oscillococcinum can be considered one of the most recommended effective and safe options for treating ARVI in children.

Keywords: acute respiratory viral infections, homeopathic drugs, Oscillococcinum.

В детском возрасте ОРВИ являются наиболее частыми заболеваниями, что обусловлено большим количеством серотипов возбудителей, их изменчивостью, несовершенством и нестойкостью иммунитета у детей [4]. Наиболее высокий уровень заболеваемости ОРЗ и гриппом, а также высокий риск развития тяжелых форм заболевания и возникновения серьезных осложнений характерны для детей первых 5 лет жизни, особенно в возрасте до 2 лет [7, 17].

Значительное разнообразие возбудителей, формирование устойчивости к лекарственным средствам, сложность верификации и легкость распространения обуславливают достаточно частое развитие эпидемий и пандемий острых респираторных вирусных заболеваний. Эпидемии гриппа последних лет характеризуются тем, что среди населения могут циркулировать одновременно вирусы разных серотипов и разных штаммов одного и того же серотипа, это затруд-

няет проведение иммунопрофилактики гриппа и выбор эффективных препаратов для лечения. Наблюдается также одновременная циркуляция в популяции разных респираторных вирусов.

Большую опасность в настоящее время представляют зоонозные инфекции. Смертность от некоторых из них (в том числе H5N1) была самой высокой среди детей [7]. Хотя большинство вирусов птичьего гриппа не инфицирует людей, некоторые из них, такие как A(H5N1) и A(H7N9), вызывают тяжелые инфекции в человеческой популяции. Вирус птичьего гриппа A(H5N1) и A(H7N9) сохраняет пандемический потенциал, так как он продолжает широко циркулировать в некоторых популяциях домашних птиц. Многие люди не имеют к нему иммунитета, и он может протекать тяжело. Летальность от вирусных инфекций A(H5N1) и A(H7N9) среди людей значительно превышает летальность

Геппе Наталья Анатольевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2/4. E-mail: geppe@mail.ru

Крылова Наталья Алексеевна — к. м. н., доцент кафедры детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2/4. E-mail: redaktor@rusmg.ru

Тюрина Елена Николаевна — к. м. н., ассистент кафедры детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2/4. E-mail: 89168770446@mail.ru

Яблокова Екатерина Александровна — к. м. н., ассистент кафедры детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2/4. E-mail: catcom@list.ru

от инфекций сезонного гриппа. По данным ВОЗ, птичий грипп H5N1 может перерасти во всемирную пандемию, если вирус подвергнется рекомбинации генов с вирусом гриппа человека. Основные опасения вызывает возможность передачи вируса от человека к человеку, что может привести к развитию тяжелой пандемии птичьего гриппа, захватывающей многие страны и континенты [7, 13].

Учитывая социальную значимость и последствия заболевания ОРЗ в детском возрасте, актуальными задачами являются снижение заболеваемости, повышение эффективности лечения ОРВИ и гриппа у детей.

В последние годы большое внимание уделяется комплексному подходу к лечению ОРВИ и гриппа. Выбор комплексного лечения должен быть дифференцированным, учитывающим клиническую картину, уровень безопасности, сопутствующие заболевания пациента. Использование в терапии ОРВИ многокомпонентных препаратов обеспечивает одномоментность и комплексность фармакологического воздействия при их приеме. Это обусловлено одновременным применением нескольких различных по механизму действия, но взаимодополняющих и потенцирующих эффекты друг друга ингредиентов [8].

Постоянно ведется работа по созданию вакцин против респираторных вирусов и препаратов для их эрадикации из организма. Вакцинация против гриппа имеет два основных недостатка: низкий уровень проведения и необходимость постоянного обновления вакцинных штаммов гриппа в соответствии с циркулирующими штаммами. Вакцины не охватывают всего этиологического спектра острых респираторных инфекций. Наблюдающаяся в последние годы резистентность многих респираторных вирусов к химиопрепаратам также осложняет ситуацию [7, 17].

Несмотря на эффективность вакцинации, актуальным остается поиск препаратов различного происхождения для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ.

О высокой эффективности гомеопатических препаратов может свидетельствовать многолетний опыт их включения в схемы комплексной терапии и профилактики ряда заболеваний. Тем не менее данные о результатах использования гомеопатических препаратов неоднозначны. Некоторые авторы подвергают сомнению их эффективность [10]. Положительные результаты использования гомеопатии у детей, особенно при лечении респираторных заболеваний, были получены в исследовании, проводившемся в Италии в течение 10 лет [18]. Применение различных гомеопатических препаратов позволяет активизировать дополнительные защитные механизмы организма [2, 5].

Важными достоинствами гомеопатических препаратов, прежде всего в детской практике, являются их безопасность и отсутствие противопоказаний [6]. Применение гомеопатических препаратов при ОРВИ особенно актуально у детей, так как они практически не имеют возрастных ограничений, лишены побочных эффектов и могут использоваться в комплексе с другими лекарственными средствами.

Гомеопатический препарат Оциллококцинум® был создан во Франции и более 70 лет успешно используется во многих странах для лечения и профилактики ОРВИ и гриппа [11, 12, 14]. Препарат выпускается в виде гомеопатических гранул, содержащих активные вещества *Anas barbariaelium*, *hepatic et cordis extractum* в разведении 200К. В качестве вспомогательных веществ используются сахароза и лактоза. Показано, что «ультрамалекулярные» гомеопатические разведения препарата дают физиологические эффекты [11]. Оциллококци-

нум представлен на рынках более 30 стран. В России он зарегистрирован в установленном порядке и рекомендован к применению в качестве лекарственного средства для лечения и профилактики гриппа легкой и средней тяжести и ОРВИ (регистрационное удостоверение П № 014236/01).

Данные об эффективности применения Оциллококцинума для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ остаются противоречивыми [15]. В исследовании, проводившемся в течение 10 лет в Италии, была показана эффективность использования препарата для профилактики респираторных заболеваний [9].

В Кокрейновский систематический обзор 2015 г. вошли шесть рандомизированных плацебо-контролируемых исследований применения Оциллококцинума для профилактики и/или лечения гриппа и гриппоподобных заболеваний у взрослых и детей: два клинических исследования по профилактике (327 взрослых молодого и среднего возраста в России) и четыре по лечению (1196 подростков и взрослых во Франции и Германии). В целом исследователи отмечали, что применение Оциллококцинума способствует быстрому купированию симптомов ОРВИ и гриппа и сокращению длительности заболевания [7, 16].

Более того, Оциллококцинум стал пятым противостудным лекарством из существующих в мире препаратов, доказательная база которого достигла необходимого уровня для проведения метаанализа. По итогам метаанализа, в настоящее время недостаточно доказательств для того, чтобы сделать надежные выводы об эффективности применения Оциллококцинума для лечения и профилактики гриппа и гриппоподобных заболеваний. В то же время представленные результаты не исключают возможности того, что Оциллококцинум оказывает клинически полезное действие при ОРВИ и гриппе. Для получения убедительных доказательств необходимо проведение дальнейших исследований [16]. Выводы обзора подтверждают интерес к препарату на международном уровне в условиях поиска оптимального решения для лечения ОРВИ и гриппа.

Оциллококцинум оказывает физиологичное влияние на звенья клеточного и гуморального иммунитета: повышает фагоцитарный индекс [3], стимулирует образование секреторного IgA [7]. При изучении Оциллококцинума в культуре клеток обнаружено, что препарат не обладает иммунотоксическими свойствами [3]. Оциллококцинум не имеет алергизирующего действия и не подавляет продукцию собственного ИФН [3, 7].

Цель исследования: оценка клинической эффективности и безопасности применения препарата Оциллококцинум в лечении ОРВИ у детей в сравнении с симптоматической терапией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проведенном нами открыто сравнительном исследовании под наблюдением находились 80 детей в возрасте от 1 года до 14 лет с легким и среднетяжелым течением ОРВИ. Средний возраст детей — $5,7 \pm 1,8$ года, мальчиков было 48 (60,0%), девочек — 32 (40,0%). Рандомизация проводилась методом случайной выборки: больным, включенным в исследование в нечетные дни месяца, назначался Оциллококцинум; пациентам, включенным в исследование в четные дни, прописывалось симптоматическое лечение. Пациенты *основной (первой)* группы (50 детей) получали лечение Оциллококцинумом, при необходимости — жаропонижающие препараты, деконгестанты. У больных *контрольной (второй)* группы (30 детей) применялась только сим-

птоматическая терапия ОРВИ (жаропонижающие, муколитические, отхаркивающие средства, деконгестанты). Группы были сопоставимы по возрасту и полу: в первой группе возраст — $5,5 \pm 1,8$ года, 29 (58,0%) мальчиков и 21 (42,0%) девочка; во второй группе — $5,8 \pm 1,9$ года, мальчиков и девочек 19 (63,3%) и 11 (36,7%) соответственно.

Клинические проявления ОРВИ включали температуру выше $37,5$ °С, но не более $39,0$ °С, а также два или более из следующих симптомов: интоксикацию (слабость, головная боль, мышечные боли, снижение аппетита), боли в горле, кашель, насморк.

Оциллококцидум не назначался пациентам с тяжелым течением гриппа или ОРВИ; с наличием декомпенсированных заболеваний или острых состояний; при имевшейся или предполагававшейся непереносимости компонентов препарата.

Курс лечения был начат в первые сутки от начала заболевания. Детям из первой группы с симптомами ОРВИ Оциллококцидум назначали по 1 дозе утром и вечером за 15 минут до еды или через 1 час после еды в течение 3 дней независимо от возраста. Препарат принимался внутрь сублингвально; при лечении пациентов раннего возраста содержимое тубы растворяли в небольшом количестве воды и давали с ложечки или с помощью бутылочки с соской.

Дети были взяты под наблюдение в первые сутки от начала заболевания. Продолжительность наблюдения за пациентами в обеих группах составила 10 дней. Эффективность лечения оценивали ежедневно, при этом учитывали данные клинического осмотра в первый день заболевания и на 3, 5, 7 и 10-й дни наблюдения и выраженность симптомов ОРВИ, которая регистрировалась в дневниках родителями. Выраженность клинических симптомов (интоксикация — слабость, головная боль, мышечные боли, снижение аппетита; боли в горле, кашель, ринит) определялась в баллах: 0 — не выражены, 1 — слабо выражены, 2 — сильно выражены. В дневниках родители указывали все применявшиеся препараты и любые побочные эффекты, а также оценивали эффективность лечения. В ходе исследования было определено число пациентов с исчезновением симптомов ОРВИ в течение 48 часов с момента начала терапии.

Статистический анализ полученных результатов осуществляли с использованием пакета прикладных программ «Медико-биологическая статистика. Программы БИОСТАТИСТИКА для WINDOWS и DOS IBM-PC» (StatSoft Inc., США). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходно выраженность клинических симптомов в первой и второй группах достоверно не различалась. К 3-му дню лечения в обеих группах статистически значимо уменьшилась выраженность симптомов интоксикации, болей в горле, явлений ринита ($p < 0,001$). В течение первых двух суток наблюдения симптомы ОРВИ полностью исчезли у 8 (16,0%) детей, получавших Оциллококцидум, и у 2 (6,7%) больных из группы контроля (ОШ = 2,7; 95%-й ДИ: 0,5–13,5; $p < 0,001$). Явное улучшение в течение 48 часов родители пациентов, принимавших Оциллококцидум, отмечали в 68,7% случаев, в контрольной группе — в 47,4% ($p < 0,05$). Кашель к 3-му дню наблюдения сохранялся в обеих группах, показатели достоверно уменьшились только к 5-му дню лечения ($p < 0,001$).

При оценке клинической эффективности у пациентов первой группы по сравнению со второй обнаружена более быстрая положительная динамика таких симптомов, как проявления интоксикации и боли в горле. Эта тенденция

Рис. 1. Динамика показателей клинических симптомов в группах больных, баллы.

* $P < 0,05$ при сравнении с исходными данными

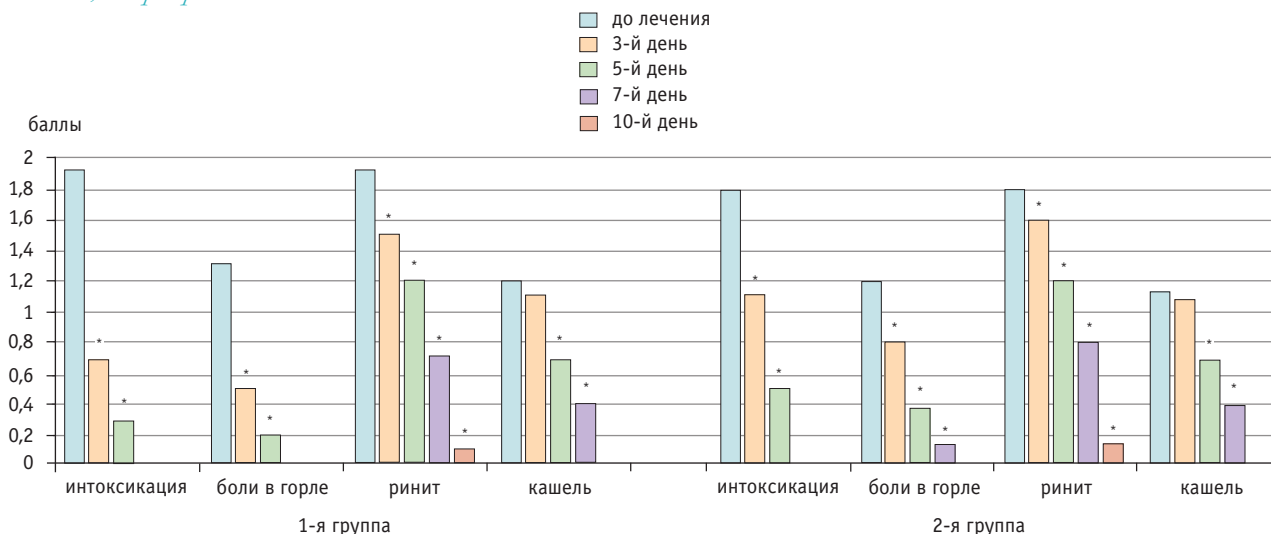
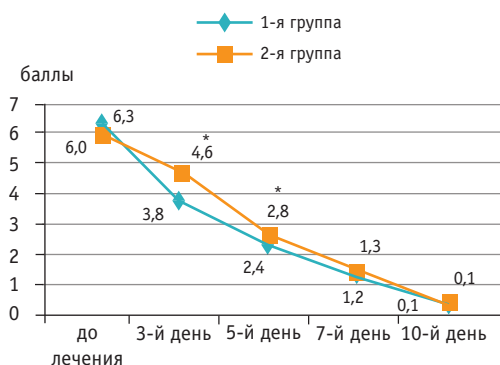


Рис. 2. Эффективность терапии ОРВИ по суммарной балльной оценке симптомов в двух группах больных.

* $P < 0,001$ при сравнении между группами



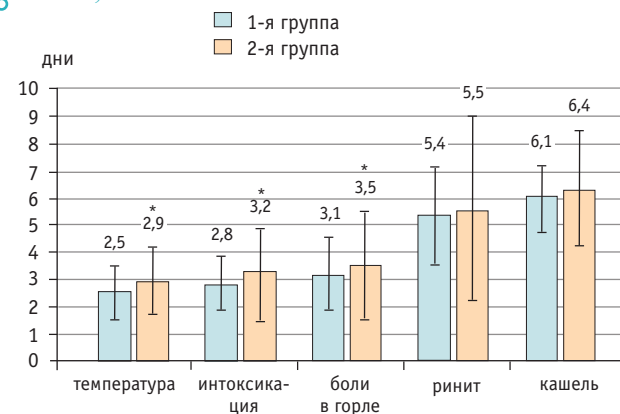
отмечалась на 3-й и 5-й день лечения: при балльной оценке выраженность симптомов интоксикация и болей в горле в первой группе была существенно меньше, чем во второй (по всем показателям $p < 0,05$) (рис. 1).

Суммарная балльная оценка симптомов ОРВИ в первой группе показала снижение к 3-му дню лечения с $6,3 \pm 1,4$ ($M \pm SD$, где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение) до $3,8 \pm 1,2$, во второй группе — с $6,0 \pm 1,4$ до $4,6 \pm 1,5$. Снижение в первой группе было статистически значимо более выраженным, чем во второй группе ($p < 0,001$). К 5-му дню терапии показатель составил $2,4 \pm 0,7$ балла в первой группе и $2,8 \pm 0,9$ балла во второй ($p < 0,001$); к 7-му дню — $1,2 \pm 0,4$ балла в первой группе и $1,3 \pm 0,5$ балла во второй ($p = 0,05$); на 10-й день он достиг в первой группе $0,1 \pm 0,03$ балла, во второй — $0,1 \pm 0,03$ балла ($p > 0,05$). Таким образом, эффективность лечения на 3-й день и 5-й день наблюдения в первой группе была статистически значимо выше, чем во второй группе ($p < 0,05$) (рис. 2).

Важно отметить, что в первой группе отмечались более быстрые темпы нормализации температуры тела, исчезновения проявлений интоксикации и болей в горле, чем во второй группе. Так, при приеме Оциллококцинума температура тела нормализовалась через $2,5 \pm 1,1$ дня, а без его использования — через $2,9 \pm 1,3$ дня ($p = 0,004$). Симптомы

Рис. 3. Временной анализ исчезновения клинических симптомов в группах больных.

* $P < 0,05$



интоксикации в первой группе исчезли через $2,8 \pm 1,1$ суток, а во второй — через $3,2 \pm 1,7$ суток ($p = 0,01$). Боли в горле у детей первой группы исчезли через $3,1 \pm 1,3$ дня, а во второй — через $3,5 \pm 2,1$ дня ($p = 0,03$) (рис. 3).

В сравниваемых группах не наблюдалось статистически значимой разницы во времени исчезновения симптомов ринита и кашля: симптомы ринита в первой группе исчезли через $5,4 \pm 1,8$ дня, а во второй — через $5,5 \pm 3,5$ дня ($p = 0,73$); симптомы кашля в первой и второй группах прошли через $6,1 \pm 1,2$ и $6,4 \pm 2,1$ суток соответственно ($p = 0,1$).

С более быстрым исчезновением лихорадки и улучшением состояния сочеталась меньшая частота приема жаропонижающих средств: 52% в первой группе и 74% во второй ($p < 0,05$). Не выявлено статистически значимой разницы в частоте использования муколитических препаратов (в первой группе — 41%, во второй — 43%; $p > 0,05$) и деконгестантов (51% и 52% в первой и второй группах соответственно; $p > 0,05$). Во второй группе у 3 (10,0%) детей в связи с недостаточной эффективностью лечения и развитием осложнений (у одного больного острого отита, у двух — бронхита) была назначена антибактериальная терапия. У всех детей первой группы ОРВИ протекали без осложнений.

При применении Оциллококцинума 62,0% родителей оценили эффективность лечения препаратом как хорошую

и 38% — как высокую. Большинство родителей отмечали значительное улучшение самочувствия детей уже через несколько часов после начала лечения Оциллококцинумом.

Переносимость Оциллококцинума была хорошей. Побочных эффектов и нежелательных реакций при его назначении не было. Исследование показало, что Оциллококцинум является безопасным препаратом при лечении ОРВИ у детей с первых лет жизни.

Препарат оказался высокоэффективным в терапии ОРВИ у детей, особенно при раннем начале лечения — на этапе появления первых симптомов заболевания. Назначение Оциллококцинума в первые часы ОРВИ уменьшало длительность заболевания, способствовало его более легкому течению, снижало необходимость в применении антибиотиков, приводило к более быстрому клиническому выздоровлению. Прием Оциллококцинума на ранних стадиях заболевания помогает сократить или остановить дальнейшее развитие заболевания.

При лечении ОРЗ остро стоит проблема полипрагмазии, не всегда оправданного назначения целого комплекса симптоматических препаратов, антибиотиков. Важным направлением неспецифической профилактики и лечения ОРВИ

является применение натуропатических средств (гомеопатических, фитопрепаратов, средств минерального происхождения и др.) [1]. Начиная с 70-х годов прошлого века возрастает популярность лечения гомеопатическими средствами. О высокой эффективности их применения при ОРВИ и гриппе свидетельствуют данные многих исследований [4, 6, 7].

Важными преимуществами гомеопатических препаратов являются их безопасность, практически полное отсутствие побочных эффектов, противопоказаний и возрастных ограничений, что крайне значимо в детском возрасте [7, 17].

Использование гомеопатических препаратов у детей особенно актуально в связи с их высокой эффективностью, сопоставимой с таковой у традиционной аллопатической медицины, и безопасностью [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного нами исследования показали, что гомеопатический препарат Оциллококцинум может рассматриваться в качестве одного из препаратов выбора для эффективного и безопасного лечения острых респираторных заболеваний у детей и может быть рекомендован для широкой медицинской практики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н. А., Ильенко Л. И., Марьяновский А. А. Роль и место антигомотоксической терапии в системе восстановительной медицины: иммунологические механизмы гомеопатии // Педиатрия. 2015. Т. 94. № 4. С. 114–121.
2. Кайм У. Синдром выгорания, его фазы и подходы к терапии в рамках биологической медицины и гомотоксикологии // Биол. медицина. 2013. № 1. С. 59–64.
3. Коваленко Л. П., Толлерова А. В., Кузнецова О. С., Лапицкая О. С. Экспериментальное изучение аллергизирующих свойств и иммунотоксичности препарата Оциллококцинум // Токсикол. вестн. 2015. № 1. С. 37–41.
4. Кузнецова М. А. Современные средства профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций у детей (обзор) // Саратовский науч.-мед. журн. 2012. Т. 8. № 3. С. 803–812.
5. Реккевез Х.-Х. Фармакологические основы антигомотоксической терапии // Биол. медицина. 2013. № 2. С. 6–21.
6. Селькова Е. П., Гренкова Т. А., Лыткина И. Н., Лапицкая А. С. и др. Изучение эффективности препарата Оциллококцинум в профилактике гриппа и ОРВИ у детей // Трудный пациент. 2010. Т. 8. № 9. С. 8–13.
7. Селькова Е. П., Лапицкая А. С., Оганесян А. С., Федорова И. М. и др. Изучение клинико-эпидемиологической эффективности гомеопатического препарата при гриппе и ОРВИ // Инфекц. болезни. 2012. Т. 10. № 3. С. 83–89.
8. Якимова С. С. Комплексный подход к лечению гриппа и простудных заболеваний // Мед. совет. 2013. № 5. С. 14–19.
9. Beghi G. M., Morselli-Labate A. M. Does homeopathic medicine have a preventive effect on respiratory tract infections? A real life

observational study // *Multidiscip. Respir. Med.* 2016. Vol. 11. P. 12.

10. Chirumbolo S. Oscillocoquinum®: Misunderstanding or biased interest? // *Eur. J. Intern. Med.* 2014. Vol. 25. N 3. P. 35–36.
11. Clausen J., van Wijk R., Albrecht H. Review of the use of high potencies in basic research on homeopathy // *Homeopathy.* 2011. Vol. 100. N 4. P. 288–292.
12. Danno K., Cognet-Demethon B., Thevenard G., Duru G. et al. Management of the early symptoms of influenza-like illnesses and ear, nose and throat (ENT) disorders by pharmacists // *Homeopathy.* 2014. Vol. 103. N 4. P. 239–249.
13. Gao H. N., Lu H. Z., Cao B., Du B. et al. Clinical findings in 111 cases of influenza A (H7N9) virus infection // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 368. N 24. P. 2277–2285.
14. Homeopathic Pharmacopoeia Convention of the United States. Monograph: *Anas barbariae hepatis et cordis extractum.* Southeastern, PA: Homeopathic Pharmacopoeia Convention of the United States. 2012.
15. Marrari L. A., Terzan L., Chaufferin G. Oscillocoquinum for influenza treatment // *Ann. Ist. Super. Sanita.* 2012. Vol. 48. N 1. P. 105–109.
16. Mathie R. T., Frye J., Fisher P. Homeopathic Oscillocoquinum® for preventing and treating influenza and influenza-like illness // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015. N 1. CD001957.
17. Reperant L. A., Moesker F. M., Osterhaus A. D. M. E. Influenza: from zoonosis to pandemic // *ERJ. Open Res.* 2016. Vol. 2: 00013–2016.
18. Rossi E., Bartoli P., Panozzo M., Bianchi A. et al. Outcome of homeopathic treatment in pediatric patients: an observational study from 1998 to 2008 // *Europ. J. Integr. Med.* 2010. Vol. 2. P. 115–122. ■

Библиографическая ссылка:

Геппе Н. А., Крылова Н. А., Тюрина Е. Н., Яблокова Е. А. Направление совершенствования терапии ОРВИ у детей // Доктор.Ру. 2016. № 6 (123). С. 47–51.

Диагностические возможности ультразвуковой эластографии почек у детей с метаболическим синдромом

А. В. Борсуков, В. В. Бекезин, Е. Ю. Козлова, О. В. Пересецкая

Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России

Цель исследования: оценить возможности использования эластографии сдвиговой волны почек в качестве метода ранней неинвазивной диагностики почечных нарушений у детей, страдающих ожирением и метаболическим синдромом.

Материалы и методы. В исследование включили 79 пациентов в возрасте от 11 до 17 лет с избыточной массой тела, которых разделили на две группы: с метаболическим синдромом ($n = 26$) и с ожирением ($n = 53$). Контрольную группу составили 16 детей с нормальной массой тела и без патологии мочевыделительной системы.

Всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование почек при помощи цифровой ультразвуковой портативной системы ANGIODIN-Соно/П-Ультра (НПФ «БИОСС», Россия) электронным конвексным датчиком с диапазоном частот 3–6 МГц в положении больного лежа на животе.

Результаты. По данным эластографии сдвиговой волны у детей с метаболическим синдромом жесткость почечной паренхимы составила 32,81 кПа для правой почки и 29,42 кПа для левой почки. В группе детей с ожирением этот показатель составил 14,32 и 15,20 кПа соответственно. В контрольной группе жесткость почечной паренхимы для правой почки была равна 7,80 кПа, для левой — 7,48 кПа.

Заключение. Эластография сдвиговой волны является информативным неинвазивным методом оценки состояния почек у детей с ожирением и метаболическим синдромом.

Ключевые слова: эластография сдвиговой волны, соноэластография, дети, почки, метаболический синдром.

Diagnostic Potential of Renal Ultrasound Elastography in Children with Metabolic Syndrome

A. V. Borsukov, V. V. Bekezin, E. Yu. Kozlova, O. V. Peresetskaya

Smolensk State Medical University, Ministry of Health of Russia

Study Objective: To assess the potential of using shear-wave elastography of the kidney as a noninvasive diagnostic tool for the early detection of renal disorders in obese children, with or without metabolic syndrome.

Materials and Methods: The study included 79 overweight patients, aged 11 to 17, who were divided into two groups: patients with metabolic syndrome ($n = 26$) and obese patients ($n = 53$). The control group included 16 children with normal body weight who had no urinary-tract disorders. All patients were given a renal ultrasound examination, while lying in a prone position. This procedure was done using the digital ultrasound portable system ANGIODIN-Sono/P-Ultra (NPF BIOSS, Russia) equipped with an electronic convex probe of 3 to 6 MHz.

Study Results: In children with metabolic syndrome, the stiffness of the liver parenchyma, as measured by shear-wave elastography, was 32.81 kPa in the right kidney and 29.42 kPa in the left kidney. In obese children, this parameter was 14.32 and 15.20 kPa, respectively. In the control group, the stiffness of the liver parenchyma was 7.8 kPa in the right kidney and 7.48 kPa in the left kidney.

Conclusion: Shear-wave elastography is an informative, noninvasive method of renal evaluation in children with obesity and metabolic syndrome.

Keywords: shear-wave elastography, sonoelastography, children, kidneys, metabolic syndrome.

Ожирение стало тяжелой проблемой общественного здравоохранения во многих странах мира. В настоящее время распространенность избыточной массы тела и ожирения среди взрослого населения в странах Европы превышает 40% [4]. Вызывает тревогу высокая распространенность ожирения среди детей и подростков. По данным мультицентрового исследования, проведенного В. А. Тутельяном и соавт., распространенность избыточной массы тела и ожирения в различных регионах России оказалась сходной: в Астрахани — 18,8% и 4,7%; в Екатеринбурге — 20,7% и 5,3%; в Красноярске — 22,0% и 6,7%; в Санкт-Петербурге — 18,7% и 5,9%; в Самаре — 19,4% и 6,0% соответственно [9].

Ожирение давно признано в качестве независимого фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

и сахарного диабета. Новые исследования показывают, что оно является также фактором риска формирования хронических заболеваний почек [2, 13, 18]. Потенциальные механизмы, посредством которых ожирение влияет на почечную ткань, включают инсулинорезистентность и гиперлипидемию, изменение гемодинамики, активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), воспаление и окислительный стресс [21].

При обследовании больных с подозрением на почечную патологию наряду с клинико-анамнестическими данными и лабораторными тестами важную роль играют визуальные диагностические методы (рентгеновские, ультразвуковые, магнитно-резонансные, радионуклидные) [5, 22]. Рентгенография является первым визуализирующим методом. Хотя она широко использовалась во второй половине

Борсуков Алексей Васильевич — д. м. н., профессор, директор ПНИЛ «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ГБОУ ВПО СГМУ Минздрава России. 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28. E-mail: bor55@yandex.ru

Бекезин Владимир Владимирович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней лечебного и стоматологического факультетов, проректор по научной работе ГБОУ ВПО СГМУ Минздрава России. 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28. E-mail: smolenskbbv@yandex.ru

Козлова Елена Юрьевна — аспирант кафедры детских болезней лечебного и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО СГМУ Минздрава России. 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28. E-mail: keu83smol@rambler.ru

Пересецкая Ольга Владимировна — к. м. н., доцент кафедры детских болезней лечебного и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО СГМУ Минздрава России. 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28. E-mail: olga_peresec@inbox.ru

прошлого века, следует учитывать, что дети имеют высокие темпы пролиферации клеток, особенно во время физиологических скачков роста, и, следовательно, являются более радиочувствительными. Появление йодсодержащих контрастных средств, позволяющих визуализировать структуру органа, дало возможность расширить перечень показаний для проведения рентгенографии и обусловило появление в числе диагностических методов таких исследований, как экскреторная урография, цистография, ангиография. Однако ангиография имеет очень ограниченное применение в педиатрической практике в связи со сложностью и потенциальной опасностью ее проведения.

КТ сопряжена с высокой дозой облучения [23]. Для проведения МРТ требуется дорогостоящее оборудование и необходимо проведение седации детей дошкольного и младшего школьного возраста. Радионуклидные методы используются для уточнения функционального состояния почек. УЗИ в связи с его повсеместным распространением, экономической доступностью и неинвазивностью используется в качестве метода визуализации первой линии [17]. Появление новых ультразвуковых технологий значительно расширило возможности применения ультразвука, в том числе в уронологии. Помимо определения морфологических параметров (размеров почек, толщины паренхимы, эхогенности), посредством УЗИ можно оценить и функциональные параметры (в частности, провести качественную и количественную оценку кровотока) [7].

Количественно оценить жесткость почечной ткани возможно с помощью нового метода ультразвуковой диагностики — эластографии сдвиговой волны [3]. Принцип действия метода основан на генерации в тканях сдвиговой волны и последующей оценке скорости ее распространения [8]. Метод эластографии сдвиговой волны на сегодняшний день используется в диагностике заболеваний печени, молочной железы, щитовидной железы [1, 3]. Данных по его применению для диагностики заболеваний почек в литературе мало.

Цель исследования: оценить возможности использования эластографии сдвиговой волны почек в качестве метода ранней неинвазивной диагностики почечных нарушений у детей, страдающих ожирением и метаболическим синдромом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 79 пациентов, страдающих ожирением, в возрасте от 11 до 17 лет, находившихся на стационарном лечении в педиатрическом отделении № 1 ОГБУЗ «Детская клиническая больница» г. Смоленска (заведующая отделением — к. м. н., доцент кафедры госпитальной педиатрии, врач высшей категории Т. А. Плескачевская) в 2015–2016 гг. Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией¹ и одобрено этическим комитетом Смоленского государственного медицинского университета.

У всех обследованных детей оценивали клинико-анамнестические и антропометрические данные: вес (кг), рост (см), окружность талии (см), индекс массы тела (ИМТ, кг/м²). В работе была использована классификация ожирения на основе перцентильных таблиц ИМТ в сопоставлении его с полом и возрастом пациента.

Метаболический синдром устанавливался согласно рекомендациям Международной федерации диабета (International Diabetes Federation) 2007 г. [10]. Детей 11–16 лет включали в группу метаболического синдрома при наличии абдоминального ожирения в сочетании с двумя из следующих дополнительных критериев: артериальная гипертензия (АГ); уровень триглицеридов более 1,7 ммоль/л; содержание ЛПВП менее 1,03 ммоль/л; уровень глюкозы плазмы крови натощак более 5,6 ммоль/л. Метаболический синдром у детей старше 16 лет определяли согласно критериям для взрослых [10]. АГ диагностировали в случае повышения средних уровней систолического и/или диастолического артериального давления (АД) для данного возраста, пола, роста по результатам суточного мониторирования АД.

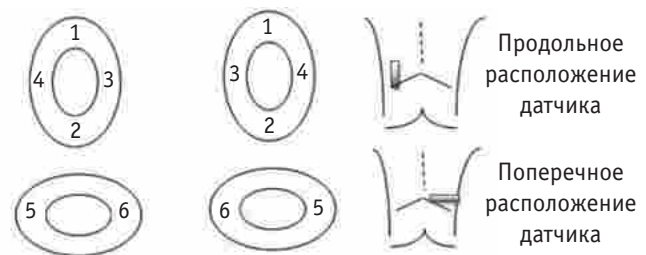
Общеклиническое обследование включало общие анализы крови и мочи; проводился биохимический анализ крови с определением параметров липидного и углеводного обмена, протромботического статуса.

Пациенты были разделены на две группы: *первую* составили дети с метаболическим синдромом (n = 26), *вторую* — дети с ожирением (n = 53). В *контрольную группу* вошли дети 2-й группы здоровья с нормальной массой тела, не имевшие патологии мочевыделительной системы (n = 16).

УЗИ почек проводилось при помощи цифровой ультразвуковой портативной системы АНГИОДИН-Соно/П-Ультра (НПФ «БИОСС», Россия) электронным конвексным датчиком с диапазоном частот 3–6 МГц в положении больного лежа на животе. УЗИ включало сканирование в В-режиме с оценкой размеров, расположения и контуров почек, исследование в режиме энергетического доплера и эластографии паренхиматозного слоя почек в шести точках в продольном и поперечном направлениях с оценкой жесткости почечной паренхимы в килопаскалях. Выбор точек был обусловлен анатомическим строением почки (рис. 1).

При исследовании в серошкальном режиме при хорошей визуализации всех отделов почек включали режим эластографии сдвиговой волны. Измерение проводится при задержке дыхания. На экране на фоне серошкального изображения в виде цветовой эластограммы кодируется эластичность исследуемого отдела почечной паренхимы: жесткая ткань, характеризующаяся высокими показателями в килопаскалях, картируется в красной цветовой гамме; ткань с низкими показателями в килопаскалях — в голубой цветовой гамме. На экране при этом отображается показатель упругости (кПа). Средний показатель в килопаскалях регистрируется, когда отклонение от средней величины не превышает 30%.

Рис. 1. Точки эластографии паренхимы почек



¹ Декларация «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» принята Всемирной медицинской ассоциацией в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия). — Примеч. авт.

Статистическую обработку проводили с помощью пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2000 и Statistica 7. Данные представляли в виде медианы (Me) и стандартного отклонения (SD), 25-го и 75-го перцентилей. Для сравнения полученных показателей использовали критерии Манна — Уитни, Колмогорова — Смирнова. Статистическую значимость различий констатировали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке антропометрических показателей была выявлена тенденция ($p > 0,05$) к более высоким показателям массы тела у детей с метаболическим синдромом ($94,57 \pm 13,72$ кг), чем у детей с ожирением ($87,15 \pm 12,68$ кг). Аналогичная тенденция отмечена при сравнении ИМТ, который в первой группе составил $34,94 \pm 3,78$ кг/м², а во второй — $31,23 \pm 2,80$ кг/м².

При оценке углеводного обмена в группе детей с метаболическим синдромом в трех случаях выявлялись показатели сахара крови, соответствовавшие нарушенной гликемии натощак. В целом различий по уровню гликемии у детей групп сравнения получено не было: средний показатель гликемии натощак в первой группе составил $5,60 \pm 0,84$ ммоль/л, во второй — $5,37 \pm 0,31$ ммоль/л.

Анализ показателей липидного спектра выявил статистически значимое повышение уровня триглицеридов у детей с метаболическим синдромом по сравнению с детьми с ожирением: $2,10 \pm 0,04$ ммоль/л в первой группе против $1,05 \pm 0,02$ ммоль/л во второй ($p < 0,05$). Показатели общего холестерина, коэффициента атерогенности статистически значимых различий не имели. Содержание холестерина ЛПВП в первой группе составило $0,86 \pm 0,15$ ммоль/л против $1,49 \pm 0,27$ ммоль/л во второй ($p < 0,05$).

По результатам суточного мониторирования АД у 16 детей первой группы регистрировалась АГ: лабильная ($n = 9$; 56,25%) и стабильная ($n = 7$; 43,75%). АГ у всех детей с метаболическим синдромом была 1-й степени, высокого риска. Во второй группе АГ не регистрировалась.

При проведении эластографии были выявлены статистически значимые различия по показателю эластичности почечной паренхимы между детьми с метаболическим синдромом и с ожирением, между детьми с метаболическим синдромом и участниками контрольной группы, а также между детьми с ожирением и участниками контрольной группы (табл.).

На рисунках 2 и 3 представлены для сравнения эхограммы почки у ребенка контрольной группы (см. рис. 2) и ребенка с метаболическим синдромом (см. рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Жировая ткань представлена в разных количествах во всех тканях организма. Ее распределение зависит от пола, возраста, характера питания, генетических особенностей, физической активности [6]. Около 80–90% жировой ткани распределено подкожно в области живота, ягодичных и бедренных областях. Висцеральная жировая ткань составляет приблизительно 10–20% и располагается в области сердца, суставов, печени, почек, сальниках. Именно висцеральное ожирение является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений.

Жировая ткань почек представлена окопочечной жировой клетчаткой и жиром почечного синуса. Жир почечного синуса представляет собой периваскулярную жировую ткань вокруг крупных ветвей почечной артерии и вены, лимфатических сосудов, чашечек почки, мочеточников. Накопление жира вокруг почек играет роль в нарушении функции почек

Показатели эластичности почечной паренхимы у обследованных детей, кПа

Группы	Эластичность почечной паренхимы, кПа	
	правая почка	левая почка
Дети с метаболическим синдромом (n = 26)	32,81 (12,34; 55,46)*, **	29,42 (14,04; 51,99)*, **
Дети с ожирением (n = 53)	14,32 (11,72; 24,06)***	15,20 (12,05; 22,61)***
Контрольная группа (n = 16)	7,80 (7,10; 9,55)	7,48 (6,27; 8,22)

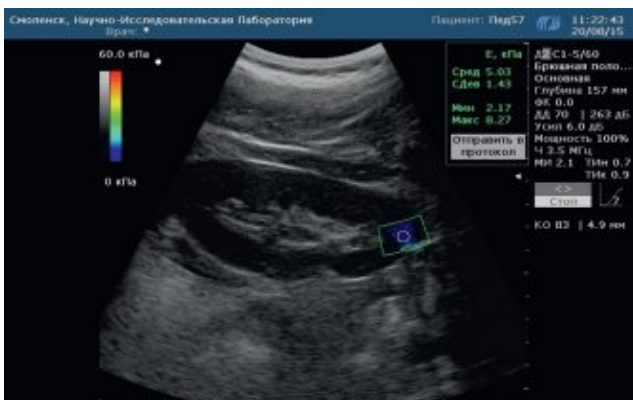
* Различия между детьми с метаболическим синдромом и детьми контрольной группы статистически значимы: $p < 0,05$.

** Различия между детьми с метаболическим синдромом и детьми с ожирением статистически значимы: $p < 0,05$.

*** Различия между детьми с ожирением и детьми контрольной группы статистически значимы: $p < 0,05$.

Примечание. Данные представлены как медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль).

Рис. 2. Эластограмма паренхимы почки ребенка контрольной группы: низкий показатель жесткости паренхимы. Фото авторов



и повышении АД [15, 16]. В исследованиях на животных, страдающих ожирением, показано, что увеличение содержания жира в почечном синусе смещает и сдавливает почечные лимфатические сосуды и вены, а также мочеточники [12, 19]. Сдавление этих структур приводит к увеличению почечного гидростатического давления и активирует РААС. Активация РААС способствует развитию АГ, инсулинорезистентности, атеросклероза. В другом исследовании накопление липидов в области почечной паренхимы за счет развития липотоксичности приводило к воспалению, окислительному стрессу и почечному фиброзу [20]. Эти исследования подтверждают ассоциацию накопления липидов в почках с сопутствующими структурными и функциональными изменениями в них [11, 14].

Таким образом, выявленные нами изменения показателей эластичности почечной паренхимы у детей с ожирением

Рис. 3. Эластограмма паренхимы почки ребенка с метаболическим синдромом: высокий показатель жесткости паренхимы. Фото авторов



могут свидетельствовать о нарастании стеатоза почечного синуса, что ведет к повышению жесткости почки путем давления изнутри на паренхиму с уменьшением объема паренхимы, ограниченной почечной капсулой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом полученных данных эластография сдвиговой волны является информативным неинвазивным методом оценки состояния почек у детей с ожирением и метаболическим синдромом и диагностическим инструментом для оценки риска развития артериальной гипертензии при избыточной массе тела и ожирении. Повышение жесткости паренхиматозного слоя почек, с нашей точки зрения, является более ранним маркером развития артериальной гипертензии, чем нарушение ангиоархитектоники.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борсуков А. В., Крюковский С. Б., Покусаева В. Н., Никифоровская Е. Н. и др. Эластография в клинической гепатологии (частные вопросы). Смоленск: Смоленская городская типография, 2011. С. 39–54.
2. Гайсина Л. Р., Сафина А. И., Валева Ф. В. Функциональное состояние почек у детей и подростков с ожирением // Ожирение и метаболизм. 2011. № 2. С. 52–55.
3. Зыкин Б. И., Постнова Н. А., Медведев М. Е. Эластография: анатомия метода // Промежуточная диагностика, променевая терапия. 2012. № 2–3. С. 107–182.
4. Ивашкин В. Т., Драпкина О. М., Корнеева О. Н. Клинические варианты метаболического синдрома. М.: МИА, 2012. С. 32–36.
5. Мусина Н. С., Семенова Р. И. Радионуклидная оценка функционального состояния почек у пациентов с артериальной

6. Окорочков П. Л., Васюкова О. В., Воронцов А. В. Методы оценки количества и распределения жировой ткани в организме и их клиническое значение // Пробл. эндокринологии. 2014. № 3. С. 53–58.
7. Пыков М. И., Гуревич А. И., Кошечкина Н. А., Полещук Л. А. и др. Детская ультразвуковая диагностика // Уронефрология. В 5 тт. Т. 2. М.: Видар, 2014. С. 11–32.
8. Руденко О. В., Сафонов Д. В., Рыхтих П. И., Гурбатов С. Н. и др. Физические основы эластографии. Ч. 2: Эластография на сдвиговой волне (лекция) // Радиология — практика. 2014. № 4. С. 62–71.
9. Тутельян В. А., Батурич А. К., Конь И. Я., Мартинчик А. Н. и др. Распространенность ожирения и избыточной массы тела

- среди детского населения РФ: мультицентровое исследование // Педиатрия. 2014. Т. 93. № 5. С. 28–31.
10. Alberti S. G., Zimmet P., Kaufman F., Tajima N. et al. *IDF definition of metabolic syndrome in children and adolescents* // International Diabetes Federation, 2007. URL: <http://www.idf.org/metabolic-syndrome/children> (дата обращения — 11.05.2016).
 11. De Pergola G., Campobasso N., Nardecchia A., Triggiani V. et al. *Para- and perirenal ultrasonographic fat thickness is associated with 24-hours mean diastolic blood pressure levels in overweight and obese subjects* // BMC. Cardiovasc. Disord. 2015. Vol. 15. N 1. P. 108–115.
 12. Dwyer T. M., Mizelle H. L., Cockrell K., Buhner P. *Renal sinus lipomatosis and body composition in hypertensive, obese rabbits* // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 1995. Vol. 19. N 12. P. 869–874.
 13. Felizardo R. J. F., da Silva M. B., Aguiar C. F., Câmara N. O. S. *Obesity in kidney disease: A heavyweight opponent* // World J. Nephrol. 2014. Vol. 3. N 3. P. 50–63.
 14. Foster M. C., Hwang S. J., Porter S. A., Massaro J. M. et al. *Fatty kidney, hypertension, and chronic kidney disease: the Framingham Heart Study* // Hypertension. 2011. Vol. 58. N 5. P. 784–790.
 15. Foster M. C., Yang Q., Hwang S. J., Hoffmann U. et al. *Heritability and genome-wide association analysis of renal sinus fat accumulation in the Framingham Heart Study* // BMC. Med. Genet. 2011. URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2350/12/148> (дата обращения — 11.05.2016).
 16. George S. M., Kalantarina K. *The role of imaging in the management of cardiorenal syndrome* // Int. J. Nephrol. 2011. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3034942> (дата обращения — 11.05.2016).
 17. Johns B. R., Pao A. C., Kim S. H. *Metabolic syndrome, insulin resistance and kidney function in non-diabetic individuals* // Nephrol. Dial. Transplant. 2012. Vol. 27. N 4. P. 1410–1415.
 18. Lim S. *Ectopic fat assessment focusing on cardiometabolic and renal risk* // Endocrinol. Metab. (Seoul.). 2014. Vol. 29. N 1. P. 1–4.
 19. Montani J. P., Carroll J. F., Dwyer T. M., Antic V. et al. *Ectopic fat storage in heart, blood vessels and kidneys in the pathogenesis of cardiovascular diseases* // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 2004. Vol. 28. Suppl. 4. P. S58–65.
 20. Reisin E., Jack A. V. *Obesity and hypertension: mechanisms, cardio-renal consequences, and therapeutic approaches* // Med. Clin. North Am. 2009. Vol. 93. N 3. P. 733–751.
 21. Tang J., Yan H., Zhuang S. *Inflammation and oxidative stress in obesity-related glomerulopathy* // Int. J. Nephrol. 2012. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3332212> (дата обращения — 11.05.2016).
 22. Warner L., Yin M., Glaser K. J., Woollard J. A. et al. *Noninvasive In vivo assessment of renal tissue elasticity during graded renal ischemia using MR elastography* // Invest. Radiol. 2011. Vol. 46. N 8. P. 509–514.
 23. Westra S. J. *The communication of the radiation risk from CT in relation to its clinical benefit in the era of personalized medicine. Part 1: the radiation risk from CT* // Pediatr. Radiol. 2014. Vol. 44. Suppl. 3. P. S515–518. ■

Библиографическая ссылка:

Борсуков А. В., Бекезин В. В., Козлова Е. Ю., Пересецкая О. В. Диагностические возможности ультразвуковой эластографии почек у детей с метаболическим синдромом // Доктор.Ру. 2016. № 6 (123). С. 52–56.

Вариабельность симптомов при синдроме Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева

М. И. Плаксина, А. В. Витебская

Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России

Цель статьи: продемонстрировать вариабельность клинических проявлений синдрома Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева (МОБ) у двух пациенток на протяжении 10-летнего периода наблюдения.

Основные положения. Главными проявлениями синдрома МОБ являются гонадотропиннезависимое преждевременное половое развитие (ППР) и фиброзно-кистозная дисплазия костной ткани, приводящая к деформациям и множественным переломам. Синдром МОБ у пациенток проявлялся по-разному за счет преобладания того или иного симптома, определявшего тяжесть течения заболевания и его прогноз. Пациентка с более выраженным гонадотропиннезависимым ППР достигла меньшего конечного роста (148 см), остеосинтез бедра ей впервые потребовался в 14 лет. Пациентка с более выраженными костными изменениями с 11 лет неоднократно перенесла остеосинтез и эндопротезирование костей конечностей, но достигла более высокого конечного роста (165,5 см). Тяжесть костных проявлений коррелировала с распространенностью пятен цвета кофе с молоком.

Заключение. Учитывая тяжесть поражения и сочетанный характер патологии, пациенты с МОБ нуждаются в постоянном наблюдении команды специалистов — педиатров, эндокринологов, гинекологов, ортопедов, неврологов и др.

Ключевые слова: синдром Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева, преждевременное половое развитие, фиброзно-кистозная дисплазия костной ткани.

Variability of Symptoms in McCune-Albright-Braitsev Syndrome

М. И. Plaksina, А. В. Vitebskaya

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia

Purpose of the Paper: To demonstrate the variability of the clinical manifestations of McCune-Albright-Braitsev syndrome in two female patients, based on data obtained from a 10-year follow-up.

Key Points: Key symptoms of McCune-Albright-Braitsev include gonadotropin-independent precocious puberty (PP) and fibrocystic bone disease that leads to bone deformity and multiple fractures. In these patients, the manifestations of McCune-Albright-Braitsev syndrome were different due to different predominant symptoms, which determined the severity of their condition and the prognosis. The first patient, who had a more significant gonadotropin-independent PP, had a lower final adult height (148 cm), and at the age of 14 she first required femoral osteosynthesis. The second patient, who had more prominent bone changes, had repeated osteosynthesis procedures and bone-replacement surgeries (first at the age of 11), but reached a higher final adult height (165.5 cm). The severity of bone changes correlated with the extent of café au lait macules.

Conclusion: Given the severity of this disorder and its multifactorial nature, patients with McCune-Albright-Braitsev syndrome require constant follow-up by multidisciplinary teams, including pediatricians, endocrinologists, gynecologists, orthopedists, neurologists, and other specialists.

Keywords: McCune-Albright-Braitsev syndrome, precocious puberty, fibrocystic bone disease.

Синдром Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева (МОБ) — генетически обусловленное заболевание, как правило, характеризующееся триадой симптомов: наличием специфических пятен цвета кофе с молоком, фиброзной дисплазией костей и разнообразными эндокринопатиями, наиболее частой из которых является преждевременное половое развитие [7, 10, 13].

Это панэтническое заболевание, частота встречаемости которого в мире варьирует от 1 случая на 100 тысяч до 1 случая на миллион в общей популяции. Установка диагноза зачастую затруднительна. Как следствие, заболевание может быть неверно расценено или не диагностировано вовсе, что усложняет определение его более точной распространенности. Этому редкому заболеванию подвержены оба пола, однако у девочек оно встречается в 2 раза чаще, чем у мальчиков. Некоторые авторы придерживаются мнения, что синдромом МОБ страдают только девочки. Это может быть объяснено тем, что один из наиболее характерных симптомов заболевания — преждевременное половое развитие — у девочек отмечается в 9 раз чаще, чем у мальчиков. Другие проявления синдрома МОБ у предста-

вителей обоих полов встречаются примерно с одинаковой частотой [10, 14, 15].

Синдром МОБ вызывается мутацией в гене, известном как *GNAS1*. Этот ген кодирует альфа-субъединицу гуанидинтрифосфатсвязывающего белка (G-белка), стимулирующего образование цАМФ, который, помимо прочего, регулирует работу многих эндокринных желез в организме. Мутантный белок постоянно активирует аденилатциклазу, внутриклеточный уровень цАМФ повышается, что приводит к самопроизвольному «включению» секреции гормонов. *GNAS1* находится на длинном плече 20-й хромосомы (20q13.2). Описываемая клеточная мутация происходит на ранних стадиях эмбриогенеза, в первые 10 недель беременности. В этом случае мутация локализуется не во всех клетках организма, а только в отдельных клонах мутантной клетки (данная закономерность известна как генетический мозаицизм). Следовательно, чем раньше в процессе эмбрионального развития происходит мутация, тем большее количество клеток будет иметь структурный дефект, что обуславливает разнообразие клинических проявлений заболевания [5, 8, 9, 13].

Витебская Алиса Витальевна — к. м. н., заведующая детским эндокринологическим отделением Университетской детской клинической больницы ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119881, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: dr.vitebskaya@gmail.com

Плаксина Маргарита Игоревна — клинический ординатор кафедры детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119881, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: plaksinamargarita@gmail.com

Активация альфа-субъединицы G-белка и повышение внутриклеточного уровня цАМФ определяют симптомы заболевания. Известно, что синтез меланина и его транспорт в эпителиальные клетки стимулируются меланостимулирующим гормоном и АКТГ. Рецепторы этих гормонов используют цАМФ в качестве посредника. Соответственно, при росте уровня цАМФ возрастает продукция меланина при нормальных значениях АКТГ и меланостимулирующего гормона, что объясняет образование пятен гиперпигментации. По такому же принципу происходит активация синтеза эстрогенов вне зависимости от гонадотропинов. Это приводит к образованию фолликулярных кист яичников и гонадотропиннезависимому преждевременному половому созреванию. Кроме того, цАМФ участвует в дифференцировке остеобластов в костной ткани. Считается, что именно неконтролируемая активация остеобластов вследствие мутации гена *GNAS1* способствует развитию фиброзной дисплазии у лиц с синдромом МОб [5, 7, 8, 13].

Цель статьи: продемонстрировать вариабельность клинических проявлений синдрома МОб у двух пациенток на протяжении 10-летнего периода наблюдения.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ № 1

Девочка М., 16 лет.

Основной диагноз: синдром Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева.

Сложнения. Фиброзная полиостозная дисплазия правой бедренной, правой большеберцовой, правой и левой плечевых костей. Состояние после остеопластики с эндопротезированием правого бедра. Гонадотропиннезависимое преждевременное половое развитие. Кистозная трансформация яичников.

Сопутствующий диагноз: бронхиальная астма, аллергическая, легкого течения.

Дебют заболевания в возрасте 1,5 года, когда отмечались увеличение молочных желез и появление менструальноподобных кровотечений. При первом обследовании девочки в 5 лет: рост — 117 см (коэффициент стандартного отклонения (standard deviation score — SDS) роста составил +1,63, что соответствовало возрастной норме); вес — 20,5 кг; пятно округлой формы цвета кофе с молоком на передней брюшной стенке размером до 2 см; изменений скелета не обнаружено; половое развитие по Таннеру — 1–3 (V_3P_1); костный возраст соответствовал 9 годам; при проведении пробы с люлиберинном подтверждено гонадотропиннезависимое преждевременное половое развитие (высокий пубертатный уровень эстрадиола и отсутствие пубертатного подъема гонадотропинов при стимуляции люлиберинном); при УЗИ эхокартина органов малого таза соответствовала возрасту 9 лет; имелась бронхиальная астма, аллергическая, легкого течения.

С 5,5 до 8,5 года девочка в рамках клинического исследования получала терапию анастрозолом (ингибитор ароматазы, снижающий синтез эстрадиола в периферических тканях). На этом фоне сохранялись менструальноподобные кровотечения с частотой несколько раз в год, отмечено дальнейшее прогрессирование роста и костного возраста. В 5,7 года рост девочки составлял 121,4 см; в 5,9 года — 122 см; в 6,5 года — 123 см (костный возраст достиг 10 лет); в 8 лет — 136 см; в 8,5 года — 140,8 см (костный возраст увеличился до 11,5 года). Терапия была прекращена по инициативе родителей пациентки в связи с отсутствием выраженного эффекта и аллергическими проявлениями.

С 10 лет менструальноподобные кровотечения участились до почти ежемесячных, неоднократно выявлялись очень

высокие значения эстрадиола (до 1634 пмоль/л), при УЗИ малого таза впервые выявлена кистозная трансформация яичников. Рост к 10 годам составил 143 см.

В 13 лет менструальные кровотечения приобрели циклический характер. При проведении УЗИ органов малого таза выявлены кистозная деформация правого яичника, параовариальная киста слева. По данным рентгенографии кистей, зоны роста закрыты. Пациенткой достигнут конечный рост 148 см.

В 14 лет у девочки появились боли в правом бедре. При рентгенографии выявлена фиброзная дисплазия правого бедра (рис. 1). Сцинтиграфия с технецием продемонстрировала очаги поражения в правой большеберцовой кости, левой плечевой (независимые очаги в верхней и нижней третях) и правой плечевой (дистальный метафиз) костях, в углу правой лопатки, в грудине и ребрах (рис. 2). Позже фиброзная полиостозная дисплазия правой большеберцовой, правой и левой плечевых костей была подтверждена рентгенологически.

В 14 лет проведена остеопластика правой бедренной кости с эндопротезированием. В 16 лет пациентка стала часто жаловаться на боли в животе после физической нагрузки и на боли в правой голени. При проведении УЗИ выявлены пять кист правого яичника от 1,8 до 2,1 см в диаметре. По результатам гормонального исследования, эстрадиол — 3261 пмоль/л. На рентгенограммах правой

Рис. 1. Рентгенограмма правого бедра пациентки М., 14 лет. Деформация бедренной кости по типу «пастушьего посоха». Фото авторов

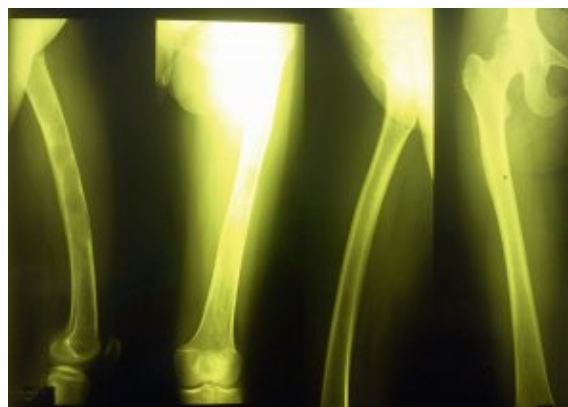
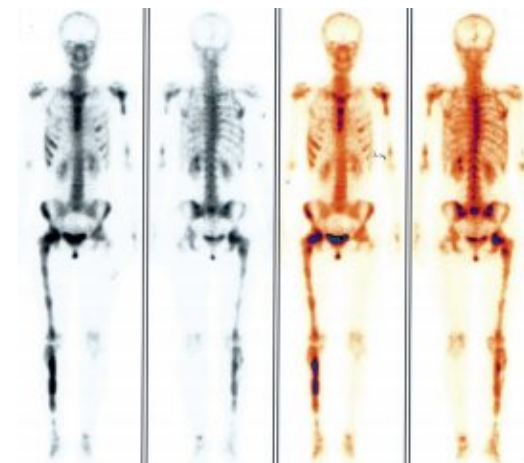


Рис. 2. Результат обзорной сцинтиграфии с технецием пациентки М., 14 лет. Фото авторов



голеи обращает на себя внимание выраженное истончение кортикального слоя в средней трети большеберцовой кости. Рекомендована плановая остеопластика правой голени.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ № 2

Девочка С., 15 лет.

Основной диагноз: синдром Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева.

Осложнения. Фиброзная полиостозная дисплазия бедренных (состояние после остеопластики и эндопротезирования) и правой малоберцовой костей. Корешковый синдром $D_{12}-S_1$. Нейрогенный мочевого пузыря.

Дебют заболевания в возрасте 1,9 года, когда впервые были отмечены увеличение молочных желез, ускорение роста и появились менструальноподобные кровотечения. При обследовании в 4 года рост составил 114,3 см (SDS роста — +2,68, что соответствовало высокорослости), вес — 21,8 кг. Были выявлены три обширных пятна цвета кофе с молоком — на левой стороне шеи (рис. 3) и в пояснично-крестцовом отделе; отмечались хромота на левую ногу, асимметрия лица с деформацией правой глазницы. Костный возраст соответствовал 6,9 года. При проведении пробы с люлиберином подтверждено гонадотропиннезависимое преждевременное половое развитие; эхокартина органов малого таза соответствовала 9 годам. При рентгенографии выявлена перестройка структуры левой бедренной кости по типу фиброзной дисплазии с периостальными наслоениями, очаговыми просветлениями и элементами остеосклероза; указанные изменения выявлялись также в дистальной трети вертлужной впадины.

С 4 до 8 лет пациентка в рамках клинического исследования получала терапию ингибитором ароматазы анастрозолом без эффекта (менструальноподобные кровотечения сохранялись с частотой 1–2 раза в год). В связи с выявлением фиброзной дисплазии была также назначена терапия алендроновой кислотой (бисфосфонатом), которую она получала в течение 1,5 года, однако из-за выраженных диспептических явлений пациентка от терапии отказалась. В 5 лет рост девочки составлял 122 см, костный возраст соответствовал 8 годам; в 5,5 года рост девочки достиг 129 см, костный возраст — 10,5 года.

При обследовании в 7,5 года: рост — 145 см, костный возраст — 11 лет. Впервые выявлено выраженное повышение уровня ЩФ — до 2528 Ед/л (норма — 0–240 Ед/л). При проведении КТ обнаружена распространенная фиброзная остеодистрофия костей таза, бедренных костей, позвонков и остистых отростков, а также костей черепа (преимущественно лицевой части) с деформацией правой глазницы. Девочка была проконсультирована ортопедом, установлен диагноз: фиброзно-кистозная дисплазия костей таза и шейк обеих бедренных костей, укорочение левой конечности на 1,5 см; фиброзно-кистозная дисплазия грудного и поясничного отделов позвоночника; люмбализация S_1 , протрузия дисков L_3-L_4 , L_4-L_5 , L_5-S_1 , S_1-S_2 , грудопоясничный сколиоз 2-й степени. Пациентке рекомендовано ношение корсета.

В 9 лет рост девочки составил 152 см, в 9,5 года — 157 см, костный возраст увеличился до 11,5 года, менструальный цикл стал регулярным, беспокоили постоянные выраженные боли в спине. По данным биохимического исследования крови, ЩФ — 1963,3 Ед/л. В условиях стационара проведено лечение алендроновой кислотой (бисфосфонатом), на фоне чего пациентка отметила временное купирование болевого синдрома.

В связи с прогрессирующей деформацией бедра по типу «пастушьего посоха» с 11 до 14 лет девочка неоднократно перенесла остеосинтез и эндопротезирование костей сначала левой, а позднее и правой ноги. В 13 лет ее рост достиг 163 см, в 15 лет конечный рост составил 165,5 см (соответствует среднепопуляционным значениям для женщин), вес — 47 кг. Зоны роста закрыты. ЩФ — 440 Ед/л. После последней операции на правой ноге девочка отмечает явную положительную динамику: стала передвигаться на костылях (до этого на коляске). Однако сохраняются боли в левой ноге, выраженное ее укорочение и веретенообразная деформация (рис. 4). Присоединились боли в правой голени, где при проведении рентгенографии обнаружены очаги дисплазии в малоберцовой кости. При консультации невролога выявлен корешковый синдром $D_{12}-S_1$, диагностирован нейрогенный мочевого пузыря, вероятно, вследствие поражения позвоночника основным заболеванием. Данное состояние является противопоказанием для проведения спинальной анестезии при хирургических вмешательствах. На ближайшее время запланировано продолжить оперативное лечение левой ноги с учетом особенностей пациентки.

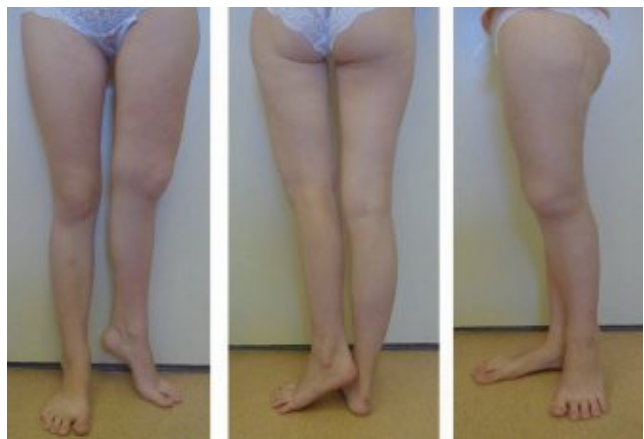
ОБСУЖДЕНИЕ

У наблюдаемых нами девочек синдром МОб манифестировал с преждевременного полового развития (не считая пятен цвета кофе с молоком, имевшихся в обоих случаях еще при рождении) примерно в одинаковом возрасте — 1,5 и 1,9 го-

Рис. 3. Пациентка С., 15 лет. Пятна цвета кофе с молоком. Фото авторов



Рис. 4. Пациентка С., 15 лет. Внешний вид нижней конечности с деформацией по типу «пастушьего посоха». Фото авторов



да. Для синдрома МОБ характерно гонадотропиннезависимое преждевременное половое развитие, когда активация продукции гормонов гонадами осуществляется без участия гонадотропинов. При этом происходит повышение уровня эстрогенов в сыворотке крови при низких (допубертатных) значениях гонадотропных гормонов (лютеинизирующего и фолликулостимулирующего), как это было у наших пациенток.

Преждевременное половое развитие при синдроме МОБ чаще выявляется после первого года жизни и характеризуется менструальноподобными кровотечениями и увеличением грудных желез (телархе). Аденоархе (лобковое и аксиллярное оволосение) нехарактерно. Основными клиническими признаками преждевременного полового развития у наших пациенток были увеличение грудных желез (V_3 по Таннеру) и кровянистые выделения из половых путей. Важно отметить, что эстрогенизация при этом заболевании не приводит к наступлению менархе; свойственны скорее менструальноподобные кровотечения, обусловленные резкими колебаниями уровня эстрогенов, однако цикличность процесса обычно не отмечается [1, 2, 10].

Костный возраст является важным критерием в оценке больных с преждевременным половым развитием, так как отражает степень воздействия половых стероидов на костную ткань. Высокий уровень половых гормонов при длительном их воздействии значительно ускоряет прогрессирование костного возраста [1–4]. В обоих клинических наблюдениях уже при первом обследовании костный возраст девочек опережал хронологический на 3–4 года. Первая пациентка имела гораздо более тяжелые проявления преждевременного полового развития на протяжении всего периода наблюдения. Это привело к более раннему закрытию зон роста и, как следствие, к низкорослости (148 см). Конечный рост второй пациентки, с умеренными проявлениями преждевременного полового развития, соответствует среднепопуляционным значениям (165,5 см). Графики роста пациенток представлены на рисунках 5 и 6.

Наиболее тяжелыми проявлениями заболевания являются костные нарушения. Фиброзно-кистозная дисплазия

представляет собой фокальное замещение кортикального слоя пролиферирующими фибробластами, чаще поражаются длинные трубчатые кости. Наличие кист приводит к деформации кости, возникновению патологических переломов с искривлением нижележащего края конечности, формированию ложных суставов. Наиболее типичной является деформация бедра, имеющего вид «пастушьего посоха». Формирование фиброзных кист в костях лицевого скелета и основания черепа может приводить к лицевой асимметрии, одностороннему экзофтальму, в редких случаях — к атрофии зрительного нерва, потере слуха и пр. [6, 7, 14].

У первой девочки фиброзная дисплазия костей сформировалась относительно поздно и потребовала хирургического лечения лишь в возрасте 14 лет. У второй пациентки костные нарушения развились значительно раньше, нарушения походки и асимметрия лицевого скелета отмечались уже в 4 года, что привело к тяжелым последствиям и инвалидизации больной. Интересно отметить, что пятен гиперпигментации во втором наблюдении было больше и они были более обширными, что подтверждает закономерность связи между размерами пятен и степенью фиброзно-кистозного поражения костей скелета [10, 13, 15].

Для оценки состояния костного аппарата используются различные методы лучевой диагностики (рентгенография, КТ и МРТ). На начальных этапах заболевания на рентгеновских снимках пораженной кости выявляются зоны, напоминающие по виду матовое стекло. На более поздних стадиях участок приобретает характерный крапчатый вид: очаги уплотнения чередуются с участками просветления. Патологические переломы, а также деформации проксимального конца бедренной кости в виде «пастушьего посоха» являются классическими признаками заболевания, выявляемыми при рентгенодиагностике. При обнаружении одиночного очага необходимо исключить множественное поражение костей, которое на начальных стадиях может протекать бессимптомно. Для этого используется такой метод, как остеосцинтиграфия [6, 7, 12–14]. У первой пациентки при обследовании в связи с болями в правом бедре было рент-

Рис. 5. Кривая роста пациентки М., см

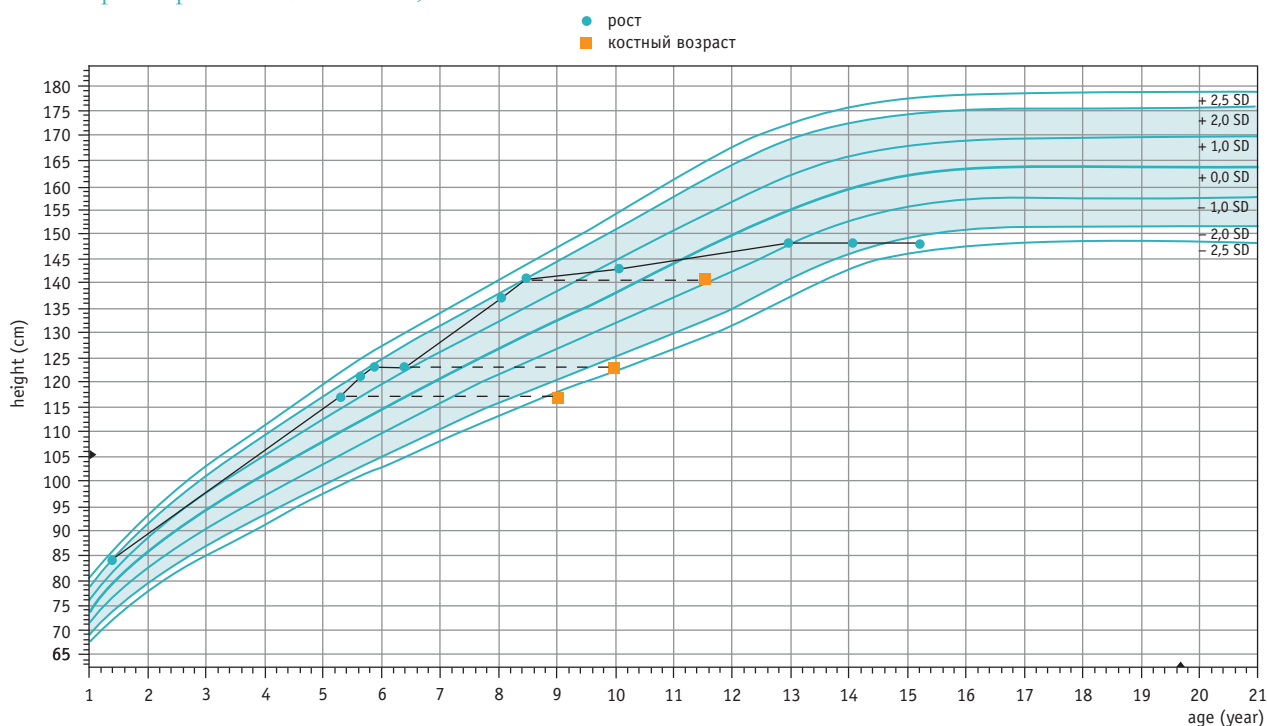
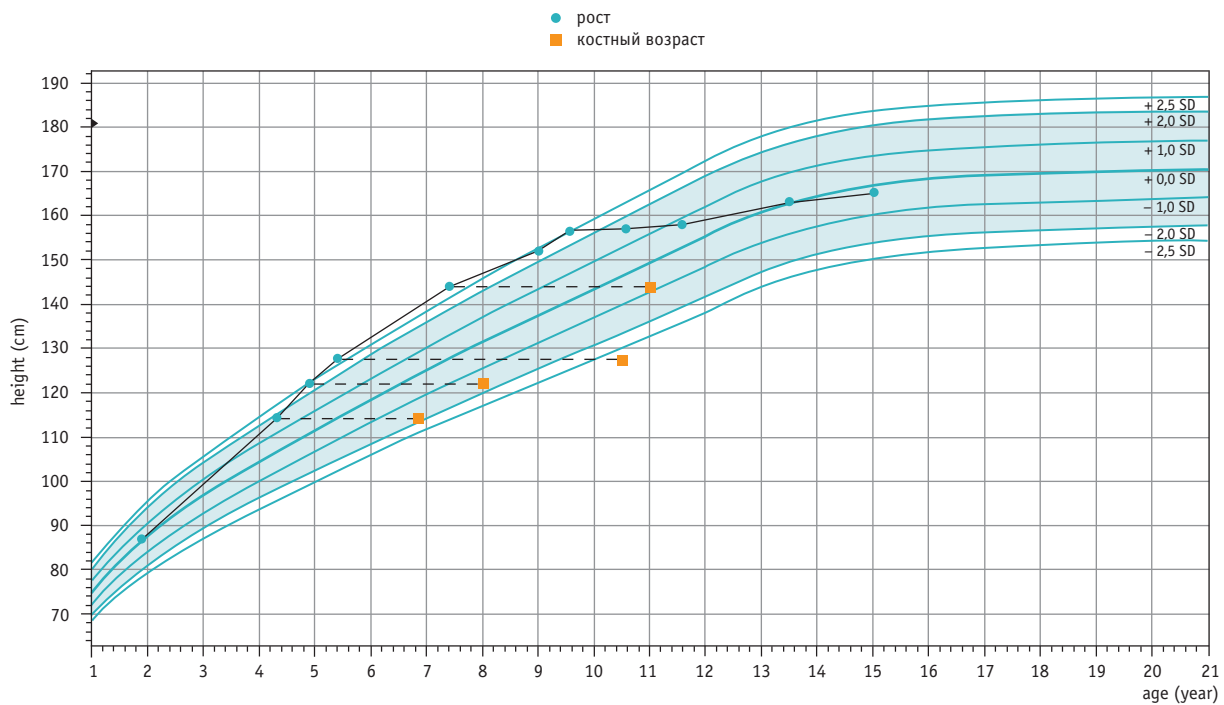


Рис. 6. Кривая роста пациентки С., см



генологически подтверждено наличие фиброзной дисплазии правой бедренной кости. Болей в других костях скелета пациентка не отмечала. Однако при проведении сцинтиграфии обнаружилось множественное поражение костей скелета (см. рис. 2).

У второй пациентки клинические проявления фиброзной дисплазии левой бедренной кости и правой глазницы были очевидны уже в возрасте 4 лет. В связи с прогрессированием клинических симптомов и выявлением очень высокого уровня ЩФ в возрасте 7,5 года пациентке с целью поиска очагов поражения костного скелета была проведена КТ.

Лечение синдрома МОБ направлено на облегчение симптомов заболевания и в каждом случае индивидуально, поскольку зависит от преобладания того или иного симптома у конкретного больного. Для лечения могут потребоваться скоординированные усилия специалистов разных профилей — педиатров, эндокринологов, ортопедов, хирургов, гинекологов, неврологов и др. [12].

При возможности консервативной терапии фиброзной дисплазии используют препараты, известные как бисфосфонаты, такие как памидроновая кислота, алендроновая кислота, золедроновая кислота и др. Бисфосфонаты — это синтетические аналоги естественных пирофосфатов, они составляют костный матрикс и ингибируют костную резорбцию [10, 12, 13].

Хирургические методы лечения используют при необходимости коррекции конечности вследствие ее деформации и укорочения, а также для устранения возможных осложнений (например, выраженного болевого синдрома при сдавлении нерва).

У девочки С. нарушение походки стало отмечаться в возрасте 4 лет. При рентгенографии выявлена перестройка

структуры левой бедренной кости и дистальной трети вертлужной впадины по типу фиброзной дисплазии. На данном этапе была назначена консервативная терапия бисфосфонатами, которые девочка получала курсами, длительно. Однако костные изменения прогрессировали. Деформации левого, а позднее и правого бедра по типу «пастушьего посоха» потребовали хирургического вмешательства и проведения остеосинтеза и эндопротезирования.

Для лечения преждевременного полового созревания возможно назначение ингибиторов ароматазы (анастрозол, тестолактон) с целью снижения гиперэстрогении, а также препаратов, блокирующих рецепторы к эстрогенам (тамоксифен) [11, 13]. Однако у наших пациенток значимого эффекта от данной терапии не наблюдалось.

Спешить с хирургическим вмешательством в отношении фолликулярных кист не рекомендуется, так как кисты, не превышающие 3–4 см в диаметре, в течение 2–3 месяцев, как правило, претерпевают обратное развитие. При легком течении преждевременного полового развития от медикаментозной терапии можно воздержаться, в таком случае достаточно ограничиться наблюдением в динамике [12].


ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные нами клинические случаи синдрома Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева демонстрируют вариабельность клинических проявлений основных составляющих данного заболевания — гонадотропиннезависимого преждевременного полового развития и фиброзной костной дисплазии. Учитывая тяжесть поражения и сочетанный характер патологии, такие пациенты нуждаются в постоянном наблюдении команды специалистов — педиатров, эндокринологов, ортопедов, хирургов, гинекологов, неврологов и др.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Семичева Т. В., Петеркова В. А. Половое развитие детей: норма и патология. М.: Колорит студия, 2002. 232 с.
2. Руководство по детской эндокринологии / Под ред. И. И. Дедова, В. А. Петерковой. М.: Универсум паблишинг, 2006. 600 с.

3. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / Под ред. И. И. Дедова, В. А. Петерковой. М.: Практика, 2014. 442 с.
4. Эндокринология. Национальное руководство / Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 656 с.

- Akintoye S. O., Chebli C., Booher S., Feuillan P. et al. Characterization of gsp-mediated growth hormone excess in the context of McCune — Albright syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. N 11. P. 5104–5112.
- Chapurlat R. D., Orcel P. Fibrous dysplasia of bone and McCune — Albright syndrome // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2008. Vol. 22. N 1. P. 55–69.
- Cohen M. M. Jr., Howell R. E. Etiology of fibrous dysplasia and McCune — Albright syndrome // *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* 1999. Vol. 28. N 5. P. 366–371.
- De Sanctis L., Delmastro L., Russo M. C., Matarazzo P. et al. Genetics of McCune — Albright syndrome // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 19. Suppl. 2. P. S577–582.
- Diaz A., Danon M., Crawford J. McCune — Albright syndrome and disorders due to activating mutations of GNAS1 // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 20. N 8. P. 853–880.
- Dumitrescu C. E., Collins M. T. McCune — Albright syndrome // *Orphanet J. Rare Dis.* 2008. N 3. P. 12.
- Dunkel L. Use of aromatase inhibitors to increase final height // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2006. N 254–255. P. 207–216.
- McCune — Albright syndrome. URL: www.rarediseases.org/rare-diseases/mccune-albright-syndrome (дата обращения — 30.03.2016).
- McCune — Albright syndrome. URL: www.socialstyrelsen.se/rarediseases/mccune-albrightsyndrome (дата обращения — 30.03.2016).
- Medina Y. N., Rapaport R. Evolving diagnosis of McCune — Albright syndrome: atypical presentation and follow up // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 22. N 4. P. 373–377.
- Wasniewska M., Matarazzo P., Weber G., Russo G. et al.; Italian Study Group for Alterations of Gs alpha Protein Function. Clinical presentation of McCune — Albright syndrome in males // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2006. N 19. Suppl. 2. P. S619–622. 

Библиографическая ссылка:

Плаксина М. И., Витебская А. В. Вариабельность симптомов при синдроме Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева // *Доктор.Ру.* 2016. № 6 (123). С. 57–62.

Особенности цитомегаловирусной инфекции: обзор литературы

С. С. Кочкина, Е. П. Ситникова

Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России

Цель обзора: изложение современных научных сведений об этиологии, клинических проявлениях и патоморфологии цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) и описание основных методов ее лабораторной диагностики и лечения.

Основные положения. Актуальность проблемы ЦМВИ обусловлена ее широким распространением. Встречаются врожденные и приобретенные формы заболевания. Врожденная ЦМВИ может стать причиной пороков развития плода, тяжелых форм болезни в неонатальном периоде и грудном возрасте, ведущих к гибели ребенка. Приобретенная ЦМВИ все чаще развивается у иммунологически скомпрометированных лиц: у больных после гемотрансфузий и трансплантации органов, ВИЧ-инфицированных, онкологических пациентов и др. Это утяжеляет течение основного заболевания и затрудняет его лечение. Нередко ЦМВИ протекает под «маской» других заболеваний.

Заключение. Углубленное представление о роли ЦМВИ в формировании полиорганной патологии позволит по-новому оценить многие известные заболевания с целью совершенствования их диагностики и терапии.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, дети, клиника, диагностика.

Specific Features of Cytomegalovirus Infection: Literature Review

S. S. Kochkina, E. P. Sitnikova

Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia

Objective of the Review: To provide current scientific information about the etiology, clinical manifestations, and pathological morphology for cytomegalovirus (CMV) infection, and to describe the main methods of laboratory diagnosis and treatment of this condition.

Key Points: CMV infection is a challenging issue, since it is so highly prevalent. It can be congenital or acquired. Congenital CMV infection can cause birth defects and severe illness in the neonatal period and infancy, eventually leading to death. Acquired CMV infection is observed more and more in immunocompromised patients (those who had blood transfusions or organ transplants, HIV patients, cancer patients, etc.). In such patients, CMV infection makes the underlying disease more severe and the treatment process more difficult. CMV infection often mimics other diseases.

Conclusion: A deep understanding of the role of CMV infection in the development of multi-organ dysfunction will help specialists gain new insights into many known disorders, allowing them to improve diagnosis and treatment of these conditions.

Keywords: cytomegalovirus infection, children, clinical manifestations, diagnosis.

Более 100 лет прошло с тех пор, когда в научной медицинской литературе появились первые описания неизвестных симптомов, оказавшихся в дальнейшем специфическими проявлениями цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ). В последние годы ЦМВИ вызывает большой интерес

у врачей различных специальностей. Европейским региональным бюро ВОЗ цитомегалия включена в группу «таинственных» болезней, которые определяют будущее инфекционной патологии. Несмотря на высокий уровень современных исследований, роль ЦМВИ в патологии детского

Кочкина Светлана Сергеевна — к. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций ГБОУ ВПО ЯГМУ Минздрава России. 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5. E-mail: sema7476@mail.ru

Ситникова Елена Павловна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО ЯГМУ Минздрава России. 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5. E-mail: sep.med@mail.ru

возраста остается малоизученной. Сохраняются трудности при диагностике различных форм ЦМВИ и интерпретации результатов исследований.

ЦМВИ — широко распространенное вирусное заболевание, которое поражает преимущественно детей первых трех лет жизни, характеризуется многообразием клинических проявлений и своеобразной морфологической картиной — наличием цитомегалических клеток с включениями, похожими на свиный глаз, и интерстициальной лимфогистиоцитарной инфильтрации [2, 11, 12].

Приоритет открытия вируса принадлежит немецкому патологу Н. Ribbert, который впервые обнаружил цитомегалические клетки и связал их появление с компенсаторной гипертрофией почек при врожденном сифилисе, а в последующем назвал их клетками, похожими на простейших. В 1921 г. E. Goodpasture и F. Talbot предложили назвать болезнь детской цитомегалией, а сами клетки — цитомегалами, подчеркивая специфичность гигантоклеточного метаморфоза. Терминология получила общее признание и широко используется в настоящее время. Позднее, в 1926 г., R. Cole и A. Kuttner обосновали вирусную природу цитомегалии. В 1932 г. S. Farber и S. Wolbach назвали ее «болезнью, вызываемой вирусом слюнных желез». Из других синонимов для обозначения данного заболевания заслуживает внимания название «болезнь с тельцами-включениями», предложенное S. Gappel и N. McFarlane в 1947 г. Отсюда происходят термины «инклюзионная цитомегалия» и «болезнь с цитомегалическими включениями».

В истории исследования ЦМВИ С. А. Демидова и соавт. выделяют два периода:

1) изучение заболевания исключительно при помощи морфологических методов (аутопсия);

2) выделение цитомегаловируса на чувствительных клеточных культурах в 1956 г. M. Smith и W. Rowe и дальнейшие работы с использованием этого метода [3].

Второй период знаменовал собой торжество прижитенной диагностики ЦМВИ. Продолжают развиваться и морфологические методы изучения цитомегаловируса. В последние годы изменилось само направление научных исследований: многие из них посвящены иммунологическим аспектам заболевания, вопросам терапии и профилактики, выяснению причин персистенции и латенции цитомегаловируса, вирусному онкогенезу и тератогенезу; исследуется также индуцированная ЦМВИ у взрослых.

Актуальность ЦМВИ обусловлена не только ее широким распространением среди детей первых лет жизни и высокой смертностью. В настоящее время отмечается рост заболеваемости ЦМВИ во всех странах мира, что связано как с улучшением качества диагностики, так и с истинным ростом заболевания. По данным ВОЗ, в последние годы частота врожденной ЦМВИ среди новорожденных варьирует от 0,3% до 3,0% в разных странах, а количество летальных исходов достигло 19,9 на 1000 зарегистрированных случаев ЦМВИ. В США ежегодно рождается 6600 детей с врожденной формой ЦМВИ, в Японии — 8000 [11, 16, 18]. В России частота ЦМВИ официально не регистрируется, широкомасштабных популяционных исследований по изучению ее распространенности не проводилось [16].

Цитомегаловирус обладает строгой видовой специфичностью. В настоящее время выделены следующие штаммы: Davis, AD169, Kerr, C-87, Esp, Towne. Отдельные штаммы цитомегаловируса обладают онкогенными свойствами [2].

ПАТОМОРФОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Тканевые реакции при цитомегалии имеют довольно однообразный двухкомпонентный характер, состоящий в цитомегалической трансформации клеток и интерстициальной лимфогистиоцитарной инфильтрации. Специфичность цитомегалических клеток настолько значительна, что при их обнаружении не требуется вирусологического подтверждения диагноза ЦМВИ [9, 11, 21].

Учитывая морфологическое своеобразие узелковых инфильтратов, при их обнаружении в органах умерших детей раннего возраста можно ставить обоснованный диагноз ЦМВИ [17]. Узелковые инфильтраты обнаруживаются обычно в случаях острого начала заболевания и быстрого летального исхода. При локализованной форме определяются изменения в слюнных железах, преимущественно околоушных, реже подчелюстных и подъязычных. При генерализованной форме цитомегалическому метаморфозу подвергаются клетки эпителия многих органов и систем. Возможно формирование пороков развития кишечника и других висцеральных органов. При поражении мозга развиваются очаговые некрозы и кальцификаты [11]. При закончившемся процессе изменения в органах характеризуются развитием интерстициального или кистозного фиброза с множественными кальцификатами [21].

Врожденная ЦМВИ является наиболее частой причиной пороков развития у детей [8–10], которые могут быть как ранними, выявляемыми с первых дней жизни (тяжелые органические поражения), так и поздними, регистрируемыми в возрасте 2–5 лет, протекающими с нарушением слуха (у 25%), зрения (у 8–15%) и патологией почек [8, 11, 17].

Высокая частота внутриутробного инфицирования цитомегаловирусом обусловлена эпидемиологией инфекции, а также особенностями иммунитета беременной, плода и новорожденного. Заболеваемость ЦМВИ зависит не столько от наличия вируса в организме матери, сколько от активности инфекционного процесса в период беременности. По данным литературы, частота первичной ЦМВИ у женщин во время беременности не превышает 1–4%, при этом внутриутробное инфицирование плода происходит в 30–50% случаев, в том числе у 5–18% детей отмечается развитие манифестной врожденной ЦМВИ, которая характеризуется тяжелым течением и нередко заканчивается летально [6, 8, 11, 15, 17]. В настоящее время не исключается возможность суперинфекции при наличии нескольких штаммов вируса [21]. Поражение плода может произойти и при реактивации латентной инфекции у беременной или при инфицировании ее новым штаммом.

Факторами риска развития внутриутробной ЦМВИ являются предшествующие аборт, выкидыши, мертворождения, ранние детские смерти, юный возраст матери, наличие хронической патологии, осложненное течение настоящей беременности. Инфицированию цитомегаловирусом подвержены женщины, страдающие хроническими заболеваниями гениталий, имеющие в анамнезе частые ОРВИ и ангины [11, 17]. При этом ЦМВИ у беременных может протекать без специфической клинической картины — по типу ОРВИ или в виде сиалоаденита [6].

В отличие от других инфекций группы TORCH, тяжелые поражения плода при ЦМВИ могут развиваться в любом триместре беременности. Встреча с вирусом в эмбриональном периоде может привести к формированию тяжелых пороков развития и гибели плода. Нарушения гистогенеза при фетопатиях происходят на фоне формирования у плода воспалительной

реакции. До гестационного возраста 20–24 недель (ранние фетопатии), когда плод не способен к локализации инфекционного процесса, развивается генерализованное заболевание с нарушениями кровообращения, дистрофическими и некробиотическими процессами. Результатом могут быть изменения, напоминающие эмбриональные пороки развития (гидроцефалия, гидронефроз, кистозные изменения в органах и тканях). Для поздних фетопатий характерны более зрелые воспалительные реакции с тенденцией к локализации процесса (гепатиты, нефриты, энцефалиты и миокардиты) [6, 8, 11].

Цитомегаловирус имеет тропность к нейронам и нейроглии. Известно, что незрелые глиальные клетки в подвентрикулярной области наиболее восприимчивы к цитомегаловирусу [15]. Способность вируса к длительной персистенции в ЦНС обуславливает развитие у плода специфического энцефалита, в исходе которого нередко формируются неврологические дефекты: умственная отсталость, эпилепсия, сенсоневральная глухота. Цитомегаловирус тропен и к другим тканям: эпителиальным клеткам слюнных желез, почечных канальцев, эндотелию сосудов, лейкоцитам (лимфоцитам, макрофагам, нейтрофилам), мегакариоцитам, фибробластам. Такая расширенная тропность объясняет полиморфность клиники и развитие иммунодепрессии [2, 4, 9].

Установлено, что воздействие вируса на плод может быть опосредованным и приводить к различным нарушениям в плаценте: расстройству маточно-плацентарного кровообращения, нарушению метаболизма околоплодных вод, отклонению в эволюционном формировании плаценты [9, 11, 17]. При этом клиническая симптоматика может проявляться неспецифическими соматическими расстройствами: сокращением продолжительности беременности и преждевременным родоразрешением, рождением ребенка с симптомами перенесенной внутриутробной гипоксии, признаками внутриутробной гипотрофии, морфофункциональной незрелостью, общей задержкой внутриутробного развития [22].

От других представителей семейства герпес-вирусов цитомегаловирус отличается значительно меньшей скоростью репродукции [4]. Способность вируса реплицироваться в клетках иммунной системы и индуцировать ее недостаточность обуславливает создание фона для развития рецидивирующих септических, грибковых и вирусных заболеваний. Повреждение иммунной системы на этапах раннего онтогенетического развития может приводить к необычному формированию иммунных реакций и неадекватности иммунного ответа в позднем онтогенезе. Это проявляется отсроченной патологией, развитием аллергических и аутоиммунных заболеваний [5].

Цитомегаловирус может долгое время оставаться в организме человека в латентном состоянии, не оказывая существенного негативного влияния на рост и развитие ребенка, что связано с выработкой белков, блокирующих рецепторы 1-го и 2-го классов системы HLA. Это приводит к нарушению передачи сигналов к пролиферации и дифференцировке во всей системе иммунного ответа, включая системы антителогенеза, ИФН, цитотоксических лимфоцитов с фенотипом CD8⁺ и др. [19].

В настоящее время доказано, что в случае развития ЦМВИ у серопозитивной лактирующей женщины естественное вскармливание не должно прекращаться, так как при этом ребенок получает с молоком матери антитела к цитомегаловирусу. Пассивная специфическая иммунизация новорожденного препятствует активной репликации вируса и способствует развитию бессимптомной формы заболевания [15, 17].

В 30–50% случаев при инфицировании во время родов или в постнатальном периоде развивается приобретенная ЦМВИ. Она может иметь различные клинические проявления: от лихорадки, сialoadенита, мононуклеозоподобного синдрома, поражения ЖКТ до развития генерализованных форм с последовательным вовлечением в процесс всех органов и систем.

Мононуклеозоподобная форма начинается остро с повышения температуры тела и появления симптомов интоксикации. У больных отмечаются боли в горле, гепатоспленомегалия, увеличение шейных и подчелюстных лимфатических узлов.

Локализованная ЦМВИ — сialoadенит: вирус определяется в тканях слюнных желез (чаще околоушных, реже подчелюстных и подъязычных).

Генерализованная ЦМВИ: в процесс последовательно вовлекаются многие органы и системы. В таких случаях предполагают сепсис, больные нередко получают интенсивную антибактериальную терапию [9, 14, 15].

Формы генерализованной ЦМВИ:

- *легочная форма* проявляется упорным, нередко коклюшеподобным кашлем, постепенным развитием пневмонии. На рентгенограмме обнаруживается измененный сосудистый рисунок, иногда выявляют кисты легких [15];
- *церебральная форма* характеризуется менингоэнцефалитом. В дальнейшем наблюдается отставание в психическом развитии. На рентгенограмме черепа обнаруживаются кальцификаты — преимущественно в перивентрикулярных зонах головного мозга;
- *почечная форма* редко диагностируется при жизни ребенка, так как имеет скудную клиническую картину. Часто единственным симптомом болезни бывает появление изменений в общем анализе мочи: наличие белка, увеличение количества эпителиальных клеток и присутствие цитомегалических клеток в осадке мочи;
- *желудочно-кишечная форма* характеризуется вздутием живота, бледностью кожных покровов, упорной рвотой, учащенным жидким стулом без существенных патологических примесей, отставанием в физическом развитии. В копрограмме выявляется большое количество нейтрального жира в связи с поражением поджелудочной железы по типу поликистозного перерождения;
- *печеночная форма* проявляется в виде подостро протекающего холестатического гепатита [2, 4, 9, 15].

Максимальная летальность от ЦМВИ приходится на первые 3–4 месяца жизни. Острая ЦМВИ может переходить в хроническую или латентную формы, которые способны реактивироваться [9, 15, 17].

В настоящее время стала все чаще выявляться приобретенная ЦМВИ у детей и взрослых из числа больных после гемотрансфузий и трансплантации органов, ВИЧ-инфицированных, онкологических пациентов и относящихся к другим категориям иммунологически скомпрометированных лиц. Это утяжеляет течение основной патологии и способствует развитию осложнений [20].

До сих пор одной из серьезных проблем остается заражение цитомегаловирусом реципиентов крови. В нашей стране доноры пока не обследуются на ЦМВИ. В то же время известно, что при переливании крови от серопозитивных доноров инфицируются от 15% до 40% детей и 2–3% взрослых [2, 10]. Еще более сложные проблемы связаны с трансплантацией органов. После трансплантации у 38–96% пациентов встречается активная форма ЦМВИ, при которой возможно вовлечение в инфекционный процесс каждого органа или системы. Так, например, при трансплантации костного мозга

цитомегаловирусом заражается 5% реципиентов, а самым тяжелым осложнением считается интерстициальная пневмония, которую диагностируют в 10–15% случаев. Источники инфекции у больных, перенесших трансплантацию, не вполне ясны. Так как эндотелиальные клетки часто инфицированы цитомегаловирусом, они могут играть важную роль в развитии инфекции после трансплантации. Существует теория, согласно которой одной из причин отторжения трансплантата является активация ЦМВИ [10, 20].

Дети с приобретенной ЦМВИ часто заражаются воздушно-капельным и контактно-бытовым путем при посещении детских дошкольных учреждений или от старших детей в семье. Доказано, что у организованных детей частота выявления вируса достоверно выше, чем у детей, не посещающих организованные коллективы [1, 7, 12]. При таком заражении заболевание чаще протекает с клиникой респираторной инфекции или инфекционного мононуклеоза. Дети, инфицированные цитомегаловирусом, часто болеют респираторными заболеваниями и формируют контингент часто и длительно болеющих детей.

Многообразие клинической симптоматики заболевания, обусловленное поражением различных органов, и общность клинических проявлений ЦМВИ с проявлениями других герпетических инфекций не позволяют диагностировать ЦМВИ только по клиническим признакам. Поэтому большое значение на современном этапе приобретают лабораторные методы исследования. Кроме того, ЦМВИ нередко протекает под «маской» других заболеваний, что затрудняет ее диагностику и лечение [8, 10].

ДИАГНОСТИКА ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Лабораторная диагностика ЦМВИ основана на выявлении в исследуемых пробах клеток самого вируса или его ДНК, его антигенов, а также специфических антител к вирусу [2, 9, 11, 14, 21]. Основными методами лабораторной диагностики ЦМВИ являются цитологическое и гистологическое исследование, вирусологические и молекулярно-биологические методы, иммуноферментный анализ, реакция иммунофлюоресценции, иммунофлюоресцентное выявление антигенов цитомегаловируса и определение ранних белков его репликации.

1. *Цитологический метод* — обнаружение в исследуемом материале, окрашенном азур-эозином или гематоксилин-эозином, специфически измененных клеток. Можно исследовать мочу, слюну, спинномозговую жидкость, мокроту, лаважную жидкость, вагинальный и цервикальный секреты. Наличие цитомегалических клеток в биоптате пораженного органа или в патолого-анатомическом материале является окончательным доказательством наличия ЦМВИ. Диагностическая ценность метода ограничена низкой чувствительностью прижизненной диагностики. Поэтому рекомендуется проводить многократные исследования мочи и слюны — не менее 3 исследований в день в течение 3–5 дней. При отрицательных результатах исследование повторяют через неделю. Метод позволяет выявить инфекцию лишь при максимальной выраженности процесса.

2. *Гистологическое исследование* следа считается «золотым стандартом» диагностики внутриутробной инфекции. При этом обнаруживают очаговые ишемические инфаркты, кровоизлияния в межворсинчатом пространстве, фибриноидный некроз базальной пластинки и в строме крупных ворсин, признаки гиперплазии плаценты, продуктивно-пролиферативный виллузит и очаговый базальный децидуит,

тромбоз сосудов и наличие в тканях плаценты цитомегалических клеток типа «совиный глаз».

3. *Вирусологические методы* основаны на заражении исследуемым материалом монослойных культур фибробластов эмбриона человека и диплоидных культур клеток легких человека с последующим микроскопическим определением цитопатогенного действия вируса на клетки. Для заражения культуры клеток используют кровь, мочу, слюну, бронхиальный аспират, сыворотку крови, секционный материал. Вирусологические методы высокоспецифичны, но следует учитывать, что выделение вируса из мочи или слюны не является признаком острой инфекции, так как в этих биологических материалах вирус можно обнаружить в течение нескольких месяцев и даже лет после выздоровления. Наличие вируса в культуре не позволяет разграничить первичную и рецидивирующую инфекцию, хотя подтверждает вирусоносительство, что является очень важным для верификации диагноза у новорожденных. Учитывая термолабильность вируса, взятые пробы следует предохранять от замораживания [21].

4. *Молекулярно-биологические методы*. Молекулярная гибридизация — обнаружение вирусной ДНК непосредственно в исследуемых образцах. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) основана на выявлении генома цитомегаловируса в образцах материала, полученного от больного. Исследуют сыворотку крови, мочу, слюну, слезную и спинномозговую жидкости, биоптаты. ПЦР позволяет обнаружить вирусную ДНК в исследуемом материале и определить число копий возбудителя в пробе, что дает возможность следить за изменением вирусной нагрузки в процессе болезни и при назначении специфической терапии. Это высокочувствительный и высокоспецифичный метод, так как с его помощью можно выявлять как активный, так и латентно присутствующий в материале вирус на уровне одного вирусного генома на миллион исследуемых клеток. Достоинствами метода ПЦР являются возможность раннего обнаружения возбудителя в организме пациента (еще до начала формирования иммунного ответа), а также возможность обнаружения инфекционных агентов при латентных формах инфекционного процесса. Наличие возбудителя в слюне служит маркером инфицированности и не свидетельствует о существенной вирусной активности. Обнаружение ДНК цитомегаловируса в моче подтверждает факт заражения и вирусную активность, а наличие ДНК в цельной крови свидетельствует о высокой репликации вируса и его этиологической роли в имеющейся органной патологии [9].

5. *Имуноферментный анализ* используется для определения антител к цитомегаловирусу классов IgM и IgG с оценкой уровня их авидности. Авидность является косвенным признаком функциональной активности антител. В острый период развития инфекции сначала образуются специфические IgM, а чуть позже — специфические низкоавидные IgG. По мере стихания остроты процесса авидность IgG нарастает, образуются высокоавидные иммуноглобулины, что полностью заменяет синтез IgM. Таким образом, серологическими маркерами острой фазы инфекционного процесса являются IgM и низкоавидные IgG. Однако, поскольку заболевание чаще развивается у лиц с иммунологической недостаточностью, нарастание титра регистрируется далеко не всегда, особенно у недоношенных новорожденных.

6. *Реакция иммунофлюоресценции* используется для установления активности инфекционного процесса в лейкоцитах крови. Она основана на выявлении флюоресцирующих антител. Меченные флюорохромом антитела не теряют способности соединяться с соответствующими антигенами, и это

обуславливает их свечение в сине-фиолетовых лучах, источником которых является ртутно-кварцевая лампа. Наличие свечения антигена в ядре и в цитоплазме клеток позволяет выявлять белки pp72 и pp65. Появление белка pp72 свидетельствует о быстрой стадии репликации цитомегаловируса. Белок pp65 относится к позднему структурным белкам. Его обнаружение свидетельствует о законченной репликации вируса или о присутствии в организме активного вируса. При наличии свечения только в ядре и отсутствии свечения в цитоплазме клеток происходит выделение белка быстрой стадии репликации pp72. Это является показателем незаконченной репликации цитомегаловируса и свидетельствует о наличии вируса в неактивном состоянии. Обычно этот белок наблюдается при латентной или подострой ЦМВИ [22].

7. *Иммунофлюоресцентное выявление антигенов цитомегаловируса в инфицированных культурах клеток или в мононуклеарных клетках периферической крови, которые обрабатываются моноклональными антителами к α - или β -протеинам цитомегаловируса, а затем исследуются под микроскопом в ультрафиолетовом свете. Метод позволяет обнаружить вирусные антигены в слюне, моче, ликворе, секционном материале. Его специфичность составляет 60–70%.*

8. *Определение ранних белков репликации цитомегаловируса (pp65) в лимфоцитах периферической крови или мазках-отпечатках со слизистой оболочки ротоглотки методом иммуноцитохимии. В настоящее время именно этот метод предложен в качестве «золотого стандарта» и раннего маркера ЦМВИ.*

За рубежом для диагностики используют тесты на специфические протеины 70–76 и 90–95 кДа. Иммунный ответ на вышеперечисленные протеины выявляется в течение как минимум 5 лет от момента сероконверсии. Тест на протеин 73 кДа может быть использован как дифференциальный, так как уменьшение количества данного белка говорит о снижении острого процесса. В отечественной литературе есть данные о возможности использовать показатели титра R-белков в сыворотке крови для оценки динамики состояния, тяжести и генерализации патологического процесса при ЦМВИ [16]. При оценке результатов серологических исследований необходимо помнить, что цитомегаловирус имеет антигенное сходство с другими вирусами семейства *Herpesviridae* (вирусом Эпштейна — Барр, *Varicella zoster* и др.). Кроме того, есть данные, что антитела к цитомегаловирусу похожи на ревматоидный фактор (95%-ный гомологичный аминокислотный состав), что может быть причиной перекрестных реакций [19, 21].

ЛЕЧЕНИЕ

Специфическая терапия у детей с ЦМВИ должна проводиться только после верификации диагноза, подтвержденного данными клинических, иммунологических и вирусологических исследований. К сожалению, ни один из современных методов лечения не позволяет полностью избавиться от цитомегаловируса, который при попадании в организм человека остается в нем навсегда. Поэтому цель лечения ЦМВИ — устранение симптомов острой формы заболевания и удержание вируса в пассивном состоянии [14, 15, 17]. Если ЦМВИ протекает бессимптомно и иммунитет у вирусоносителя нормальный, то в лечении нет необходимости.

В настоящее время лечение ЦМВИ в острый период включает этиотропную и посиндромную терапию. К этиотропной терапии относятся противовирусные препараты (виростатики), специфический гипериммунный антицитомегаловирусный иммуноглобулин и ИФН. Этиотропная терапия может

реализовываться только в фазе репликации вируса, при наличии клинических проявлений и выявлении специфических низкоавидных IgG или IgM. Реализация патогенных потенциалов цитомегаловируса находится в тесной связи с состоянием защитных механизмов организма. При ЦМВИ формируется иммунодефицитное состояние, поэтому в лечении широко используется иммуномодулирующая и иммуностимулирующая терапия.

Современные подходы к иммуномодулирующей терапии включают применение различных иммунобиологических препаратов направленного действия, таких как иммуноглобулины для внутривенного введения, препараты рекомбинантных цитокинов, колониестимулирующих факторов и моноклональных антител к ряду провоспалительных медиаторов иммунной системы с учетом их значимости в патогенезе заболевания [6, 16].

ИФН являются важнейшими медиаторами иммунной системы, участвующими в защите организма от инфекций [3]. По значимости система ИФН приближается к системе иммунитета, а по универсальности даже превосходит ее. Именно эта универсальность делает систему ИФН важнейшим фактором неспецифической резистентности организма [5]. Имеются данные, что ИФН различных типов регулируют антителообразование, оказывая при этом двоякое воздействие на иммунную систему человека.

В настоящее время стали широко использовать индукторы ИФН в возрастных дозах под вирусологическим контролем. Эти лекарственные средства не только проявляют противовирусный и противовоспалительный эффект, но и характеризуются низкой токсичностью с отсутствием побочных действий. Эндогенный ИФН, вырабатываемый в ответ на введение интерферогенов, не обладает антигенностью, его синтез в организме сбалансирован и подвергается контрольно-регуляторным механизмам, обеспечивающим защиту организма от перенасыщения.

В настоящее время доказано, что витамины являются универсальными регуляторами процессов обмена веществ в организме. Специфическая функция большинства витаминов состоит в том, что образующиеся из них коферменты или простетические группы входят в состав активных центров ферментов и, таким образом, принимают участие в механизмах ферментативного катализа многочисленных реакций обмена веществ, лежащих в основе практически всех процессов жизнедеятельности и функций организма. ЦМВИ приводит к резкому истощению компенсаторно-приспособительных механизмов, для адекватного обеспечения которых необходимы значительные ресурсы витаминов и микроэлементов.

В последние годы все большее значение придают влиянию пробиотиков на иммунную систему. Доказано, что ЖКТ является важной частью иммунной системы человека. Об этом свидетельствуют многие факты, одним из которых является наличие значительной части лимфоидной ткани в кишечнике. В реализации иммунных механизмов на уровне интестинального тракта принимают участие четыре ключевых взаимосвязанных компонента: нормальная микрофлора; лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистой оболочкой кишечника; цитокины как факторы межклеточного взаимодействия, а также продукты секреции иммунокомпетентных и фагоцитарных клеток. Добавление в комплексную терапию пробиотиков в обычных возрастных дозах обуславливает иммуномодулирующее действие [23].

В настоящее время широкое применение получили аналоги нуклеозидов. Принцип действия пуриновых и пиримиди-

новых аналогов состоит в том, что они препятствуют включению нуклеотидов в ДНК цитомегаловируса и, следовательно, являются эффективными ингибиторами ее репликации.

При тяжелых формах ЦМВИ рекомендуются виростатические препараты: ганцикловир, фоскарнет [15, 17]. Применение их в детской практике ограничено возрастными противопоказаниями в связи с развитием осложнений: лейкопении, анемии, тромбоцитопении, токсического гепатита, нефрита и энцефалопатии. Виростатические препараты нередко сочетаются со специфическим иммуноглобулином [9, 15, 17].

В качестве заместительной терапии возможно применение нормального человеческого иммуноглобулина, обогащенного антителами к цитомегаловирусу. При тяжелой генерализованной форме, осложненной вторичной бактериальной инфекцией, назначают Пентаглобин. В случае отсутствия специфических иммуноглобулинов для внутривенного введения можно использовать комплексные иммуноглобулины [9, 12, 16, 17].

Препарат валганцикловир предназначен для индукционной и поддерживающей терапии цитомегаловирусного ретинита у ВИЧ-инфицированных больных, для профилактики и лечения ЦМВИ у реципиентов трансплантатов солидных органов и костного мозга [2, 4].

При присоединении бактериальной инфекции или угрозе возникновения осложнений назначаются антибиотики из групп цефалоспоринов II и III поколений, аминогликозидов, макролидов, фторхинолонов и др. по общепринятым схемам и в дозировках, соответствующих возрасту ребенка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаченко И. В., Мельник О. В., Левина А. С. Цитомегаловирусная инфекция у часто болеющих детей // *Лечение и профилактика*. 2012. Т. 3. № 4. С. 19–24.
2. Волчкова Е. В., Алленов М. Н. Цитомегаловирусная инфекция. В помощь практическому врачу. М.: Рош-Москва, 2013. 44 с.
3. Демидова С. А., Семенова Е. И., Жданов В. М., Гаврилов В. И. Цитомегаловирусная инфекция человека. М.: Медицина, 1976. 168 с.
4. Каражас Н. В., Малышев Н. А., Рыбалкина Т. Н., Калугина Т. Н. и др. Герпетическая инфекция. Эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение. Метод. рекомендации. М., 2007. 120 с.
5. Касохов Т. Б., Цораева З. А. Иммунология. Владикавказ: РИПП им. В. Гассиева, 2009. 272 с.
6. Кистенева Л. Б. Клинико-лабораторные особенности цитомегаловирусной и НС-вирусной инфекции у беременных и новорожденных. Разработка системы лечебно-профилактических мероприятий: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2011. 30 с.
7. Кокарева С. П. Оптимизация комплексного подхода к оздоровлению детей дошкольного возраста организованных коллективов в условиях крупного промышленного центра: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Воронеж, 2009. 30 с.
8. Кочкина С. С., Ситникова Е. П. Клинические «маски» врожденной цитомегаловирусной инфекции у детей // *Вестн. соврем. клин. медицины*. 2013. Т. 6. № 1. С. 31–33.
9. Краснов А. В., Кожевина Г. И., Кулагина О. И., Черных М. В. Цитомегаловирусная инфекция. Методические рекомендации для практических врачей, интернов и студентов медицинских вузов. Кемерово: Мосполиграф, 2013. 44 с.
10. Краснов В. В., Обрядина А. П. Клинико-лабораторная характеристика цитомегаловирусной инфекции у детей // *Практ. медицина*. 2012. № 7 (62). С. 137–139.
11. Орехов К. В., Голубева М. В., Барычева Л. Ю. Врожденная цитомегаловирусная инфекция // *Дет. инфекции*. 2004. № 1. С. 49–55.


При тяжелых формах ЦМВИ показаны кортикостероидные гормоны [15, 17].

Органная патология требует дополнительного лечения. При возникновении реактивного гепатита назначают гепатопротективные средства: препараты урсодезоксихолевой кислоты, глицирризиновую кислоту с фосфолипидами, экстракт листьев артишока и др. Они не только защищают эндоплазматический ретикулум гепатоцитов, но и стимулируют процессы регенерации, усиливают внутриклеточный обмен, регулируя уровень плазменных белков, а также повышают в микросомальной системе гидроксирования уровень цитохрома Р-450, играющего важную роль в метаболизме лекарственных веществ и детоксикации ядов [13]. С целью купирования симптомов холестаза используются адсорбенты различных групп и производные урсодезоксихолевой кислоты [17, 23].

При наличии нарушения переваривания белков, жиров и углеводов с заместительной целью применяют ферментные препараты, которые стимулируют выделение собственных ферментов поджелудочной железой, желудком и тонким кишечником и приводят к улучшению функционального состояния ЖКТ [14, 23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Углубленное представление о роли цитомегаловирусной инфекции в формировании полиорганной патологии позволит по-новому оценить многие известные заболевания с целью совершенствования их диагностики и терапии.

12. Савенкова М. С., Абдулаев А. К., Афанасьева А. А., Минасян В. С. и др. Часто болеющие дети: этиология и лечение 20 лет спустя // *Дет. инфекции*. 2009. Т. 8. № 4. С. 27–34.
13. Ситников И. Г., Бохонов М. С. Избранные вопросы гепатологии. Ярославль: ЯрМедиаГрупп, 2013. 386 с.
14. Ситникова Е. П., Кочкина С. С. Цитомегаловирусная инфекция: клиника, диагностика, лечение. Руководство для врачей. Ярославль: Индиго, 2013. 76 с.
15. Учайкин В. Ф., Нисевич Н. Н., Шамшева О. В. Инфекционные болезни и вакцинопрофилактика у детей. Учебник для вузов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 687 с.
16. Юлиш Е. И. Цитомегаловирусная инфекция у детей: подходы к лечению при различном течении инфекционного процесса // *Здоровье ребенка*. 2015. № 4 (64). С. 11–18.
17. Яцык Г. В., Одинаева Н. Д., Беляева И. А. Цитомегаловирусная инфекция // *Практика педиатра. В помощь врачу*. 2009, октябрь. С. 5–12.
18. Cunha B. A. Cytomegalovirus pneumonia: community-acquired pneumonia in immunocompetent hosts // *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2010. Vol. 24. N 1. P. 147–158.
19. Haller O., Weber F. Pathogenic viruses: smart manipulators of the interferon system // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2007. N 316. P. 315–334.
20. Johansson I., Mårtensson G., Andersson R. Cytomegalovirus and long-term outcome after lung transplantation in Gothenburg, Sweden // *Scand. J. Infect. Dis.* 2010. Vol. 42. N 2. P. 129–136.
21. Kosugi I. Cytomegalovirus (CMV) // *Uirusu*. 2010. Vol. 60. N 2. P. 209–220.
22. Morris D. J., Sims D., Chiswick M., Das V. K. et al. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection after maternal recurrent infection // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1994. Vol. 13. N 1. P. 61–64.
23. Rowland I., Capurso L., Collins K., Cummings J. et al. Current level of consensus on probiotic science — report of an expert meeting — London, 23 November 2009 // *Gut. Microbes*. 2010. Vol. 1. N 6. P. 436–439. 

Библиографическая ссылка:

Кочкина С. С., Ситникова Е. П. Особенности цитомегаловирусной инфекции: обзор литературы // *Доктор.Ру*. 2016. № 6 (123). С. 62–67.

LIST OF ABBREVIATIONS

АКТГ	— аденокортикотропный гормон	МРТ	— магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма
АЛТ	— аланинаминотрансфераза	ОРВИ	— острая респираторная вирусная инфекция
АСТ	— аспартатаминотрансфераза	ОРЗ	— острое респираторное заболевание
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека	ОФВ ₁	— объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	ОШ	— отношение шансов
ГКС	— глюкокортикостероиды	СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
ДВС	— диссеминированное внутрисосудистое свертывание	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ДИ	— доверительный интервал	ФВД	— функция внешнего дыхания
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота	ФЖЕЛ	— форсированная жизненная емкость легких
ДЦП	— детский церебральный паралич	ФНО	— фактор некроза опухоли
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	цАМФ	— циклический аденозинмонофосфат,
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких	ЦНС	— центральная нервная система
ИЛ	— интерлейкин	ЧСС	— частота сердечных сокращений
ИФН	— интерферон	ЩФ	— щелочная фосфатаза
КТ	— компьютерная томография, компьютерная томограмма	ЭГДС	— эзофагогастродуоденоскопия
КФК	— креатинфосфокиназа	ЭКГ	— электрокардиография, электрокардиограмма
ЛДГ	— лактатдегидрогеназа	ЭхоКГ	— эхокардиография, эхокардиограмма
ЛПВП	— липопротеины высокой плотности	ЭЭГ	— электроэнцефалография, электроэнцефалограмма
ЛПНП	— липопротеины низкой плотности	HLA	— Human Leucocyte Antigens (человеческие лейкоцитарные антигены)
ЛФК	— лечебная физическая культура	Ig	— иммуноглобулин
МКБ-10	— Международная классификация болезней 10-го пересмотра	SaO ₂	— насыщение гемоглобина кислородом в артериальной крови